UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Martin Gosau

Retrospektive Analyse und Auswertung einer radiologisch messbaren Parodontalspalterweiterung bei Patienten mit Medikamenten-assoziierter Kiefernekrose anhand von Panoramaschichtaufnahmen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Vivien Amberg aus Rostock

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.12.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Marco Blessmann

Inhaltsverzeichnis

1. Publikation	4
2. Einleitung	14
3. Patienten und Methoden	17
3.1 Radiographische Analyse und Messung des Parodontalspalts	18
3.2 Datenauswertung	18
4. Ergebnisse	19
5. Diskussion	20
6. Schlussfolgerung	22
7. Zusammenfassung	23
8. Literaturverzeichnis	25
9. Abkürzungsverzeichnis	31
10. Erklärung des Eigenanteils	32
11. Danksagung	33
12. Lebenslauf	34
13. Eidesstattliche Versicherung	35

Evaluation of Periodontal Space Widening in Patients with Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaws (ARONJ) on Panoramic Radiographs

ALEXANDRE T. ASSAF*, VIVIEN AMBERG*, RALF SMEETS, JOHANNES WIKNER, HENNING HANKEN, JAN SEMMUSCH, FLORIAN EWALD, ASHKAN RASHAD and REINHARD E. FRIEDRICH

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Center Hamburg Eppendorf, University of Hamburg, Hamburg, Germany

Abstract. Background/Aim: The purpose of this study was to evaluate a potential widening of the periodontal space as an initial measurable imaging criterium on panoramic radiographs in patients with the diagnosis of antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw (ARONJ). Patients and Methods: A retrospective analysis of panoramic radiographs of 16 patients (12 females and 4 males; mean age is 70.5 years, standard deviation is 14 years) was performed, over a period of 12 months with the diagnosis of ARONJ. Panoramic radiographs of 16 healthy patients (12 females and 4 males; mean age was 70.6 years, standard deviation was 13.8 years) without diagnosis of ARONJ served as controls. All images were taken with the same device and were evaluated by two experienced maxillofacial surgeons and one dentist. Results: Compared to the control group, a mean widening of the periodontal space of 0.06 mm (confidence interval (CI)=0.05-0.17 mm) was found in the study group. However, this difference was not statistically significant. Conclusion: Although a very extensive and sophisticated interindividual comparison was performed to evaluate for slight changes of the periodontal space in patients with antiresorptive drug therapy, our results demonstrate that PDS widening is not a predictive parameter for ARONJ. Therefore, our results indicate that panoramic

*These Authors contributed equally to this study.

Correspondence to: Alexandre Thomas Assaf, MD, DMD, Ph.D., FEBOMFS, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. Tel: +49 40741053259, Fax: +49 40741055467, e-mail: a.assaf@uke.de

Key Words: Antiresorptive drug therapy, antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw (ARONJ), bisphosphonate (BP), denosumab (Dmab), panoramic radiographs (PR), periodontal space widening (PSW), periodontal space (PDS).

radiographs are not sufficient enough to allow assessment of stages and disease progress in ARONJ patients regarding to periodontal space widening.

The diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) was firstly described in 2003 by Robert E. Marx (1). The term of this still increasing number of patients with an osteonecrosis was adapted to antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaws (ARONJ), since additional drugs (e.g. RANKL-inhibitors such as Denosumab (Dmab)) were introduced for the clinical treatment of bone diseases, such as osteoporosis, osteitis deformans (Paget's disease) and malignant diseases, e.g. multiple myeloma or osseous metastasis (2, 3).

However, several studies (1, 4, 5) demonstrated that especially the intravenous application of these medications was followed by ARONJ. Denosumab blocks the receptor-mediated activation of osteoclasts and has no affinity to the bone matrix (5). On the contrary bisphosphonates (BPs) bind to calcium (6) and hydroxyapatite (7), which are the main contents of the bone. Both types of antiresorptive drugs (BP-group and Dmab) correlate with the induction of ARONJ (8). Furthermore, certain BPs such as zoledronate seem to be more effective than others (6, 9), but also seem to have a higher risk for the occurrence of ARONJ, which was demonstrated in one of our recent studies (10). Zoledronate was also most frequently used on patients with ARONJ in this study.

The frequency of occurrence of ARONJ described in the literature ranges from 1% to 20% after intravenous application in patients with multiple myeloma or bone metastasis (11).

The incidence of ONJ in oncology patients treated *i.v.* with BPs ranges from 0 to 12,222 per 100,000 patient-years (12-16), and the incidence of ONJ in oncology patients treated with Dmab ranges from 0 to 2,316 per 100,000 patient-years (15, 17-23).

ARONJ is most commonly diagnosed by detailed intraoral and extraoral examination by the dentist or the oral and maxillofacial surgeon combined with radiographic examination using panoramic radiographs, combined with 3D-examinations such as computed tomography scans (CT), cone beam computed tomography (CBCT) or magnetic resonance imaging (MRI) (24, 25). Supplementary investigations might be helpful to better evaluate the extension of the necrotic area, by using scintigraphy or single photon emission computed tomography (SPECT) (10).

Typical symptoms in ARONJ patients are non-healing wounds, e.g. after intraoral procedures like tooth extractions, but also spontaneously in close proximity to healthy teeth (4). Osteonecrotic lesions can also be seen in patients with partial or complete dentures, caused by punctual or selective distress to the gingiva or maxillo-mandibular bone (26, 27). Those osteonecrotic lesions occur most common in the posterior portion of the mandible (26) in which very thin mucosa separates the jaw bone from the oral cavity (1, 28).

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) has conducted a summary of ARONJ criteria in the recent updated version of the initial positioning paper from 2014. Herein, a former or current treatment with BPs or Dmab, no radiotherapy and metastasis in the head and neck area, and an occurrence of exposed bone for more than eight weeks is required for the classification of ARONJ (5).

Compared to the initial versions from 2007 and 2009 in which criteria of diagnosis included patients with indefinite odontalgia, bone pain, loosening of teeth, periodontal fistula without any inflammation signs, or disorders which are attributed to dental causes, the latest version from 2014 also included patients at risk with no evidence of exposed bone but former treatment of antiresorptive drug therapy (5).

As described by several authors, one of the major initial risk factors is dental or oral surgery with direct contact to the jaw bone (1, 25, 28). Even after surgical debridement of osteonecrotic lesions, reoccurrence of exposed bone frequently occurs with disseminated infections, sometimes resulting in the necessity of partial or complete resection of the mandible and combined microsurgical reconstruction (4, 28). Recently, cytostatic therapy was described as a potential risk factor for the occurrence of ARONJ. Several authors described a correlation between the use of drugs such as Dmab or bevacizumab and the occurrence of ARONJ (29, 30).

Regarding the selected studies, saliences such as thickening of the lamina dura and the alveolar crest or sclerosis of the alveolar margin with a constriction of the mandibular nerve canal, can be detected by radiographic examination (31). Fleisher *et al.* described a correlation between the widening of the periodontal ligament and the occurrence of ARONJ, which was found in approximately 80% of patients (32).

The aim of this study was to verify or disprove this idea of PSW by measuring and analyzing it on panoramic

radiographs in patients with ARONJ at stages I or II and comparing it to patients at the same age and gender without antiresorptive drug therapy.

Patients and Methods

During a period of 12 months (June 2014 till June 2015) a total of 16 patients out of 57 with the diagnosis of ARONJ were included in this retrospective evaluation (12 females (75%) and 4 males (25%)). The study was conducted at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the University Medical Center Hamburg Eppendorf. The data included retrospective evaluation of patients' medical history and panoramic radiographs.

Inclusion criteria for the ARONJ-group (Group A) were patients with ARONJ diagnosis at stages I or II with shortened dentition and symptoms such as exposed bone, non-healing extraction wounds or sequestration of the bone, which cannot be associated with odontogenic infections. For the non-ARONJ-group (Group B), patients were selected to be at same age and gender like the patients from Group A, with exactly the same teeth existing, as measured in Group A (Table I).

Patients in group A have been referred to our clinic with the initial diagnosis of a BP- or Dmab- induced osteonecrosis of the jaws (ARONJ).

The control group consisted of 16 patients (12 females (75%) and 4 males (25%)), being at the same age but without any history of antiresorptive drug therapy, radiation therapy or evidence of ARONJ. All patients of this group received their panoramic radiographs due to other causes, but without any signs of oral diseases.

Furthermore, the medical history of each patient was evaluated by including the date of initial diagnosis with ARONJ, type of disease, comorbidities, metastases, exclusion of radiation therapy in the head and neck region, or any other use of cytostatics, antibiotics or immunosuppressive therapy. Therefore, a total of 41 patients out of 57 (71.9%) were excluded from this retrospective evaluation.

Radiographic analysis and measuring of the periodontal space. All radiographic images were taken with the same device at the same department of oral and maxillofacial surgery (VeraView IC5 HD, J. Morita MFG CORP., 2010, exposure parameters: - 68 kV/6 mA approximately value for adults; variable through automatic exposure control; dose area product: 60 mGy/cm²). All panoramic radiographs were analyzed regarding the radiographic appearance of periodontal space widening (PSW). The measurements of the periodontal ligament were taken on each tooth: six measurements from the alveolar bone towards the root. The root of the tooth was divided into three parts, the first (coronal part), second (medial part) and third (apical part). The measurements were then taken mesial and distal as far as legible.

Also, oral conditions of each patient were analyzed and evaluated. Radiographic abnormalities were documented, particularly the evidence of osteonecrosis/osteosclerosis, persisting alveolar sockets with unremodeled bone, such as fillings, tooth canal treatments, crowns, bridges, implants, caries, inflammatory periapical lesions and other saliences.

Data evaluation. The panoramic views were imported to Osirix imaging software, (Version 5.6, Pixmeo SARL, CH-1233 Bernex, Switzerland), which is an image processing software dedicated to

Table I. Overview and medical history of the 16 patients participated in this study with ARONJ.

Patient No.	Age	Gende	r Initial diagnosis	Metastases	Comorbidities	Bisphosphonate or denosumab	Cytostatic therapy	Distant radiation	Immunosuppressiv therapy	e Antibiotics
1	85	f	Multiple myeloma	Yes	Hyperthyreosis, hypercholesterolemia, arterial hypertension	Zoledronate	Bortezomib	No	Prednisolone	Amp/Sulb
2	78	f	Osteoporosis	-	Osteoporosis, rheumatism	Denosumab	g- "	No	-	Amp/Sulb
3	86	f	Breast cancer	Yes	Arterial hypertension	Zoledronate	Paclitaxel + epirubicin	No	±2°,	Clindamycin
4	78		Colorectal and prostate cancer		Arterial hypertension	Zoledronate/ denosumab	Trenantone	No	-	Amp/Sulb + Doxycycline
5	68	f	Breast cancer	Yes	Giant cell arteritis	Zoledronate	Anastrozol	No	Prednisolone + MTX	Clindamycin
6	75	f	Osteoporosis	-	Diabetes, hypertension, arthritis pancreatic insufficiency	Alendronate	æ	-	-	Amp/Sulb
7	80	f	Breast cancer	Yes	2	Zoledronate	-	Yes	12	Amp/Sulb
8	71	f	Breast cancer	Yes	Hyperthyreosis, lymphocytic alveolitis	Zoledronate	No	Yes	Prednisolone	Amp/Sulb
9	78	f	Breast cancer	Yes	Diabetes, arterial hypertension, pulmonary embolism, arthritis, spinal stenosis, chronic hepatitis	Zoledronate	Tamoxifen	Yes	Prednisolone	- ,
10	62	f	Osteoporosis	2	Cardiac arrhythmia, heart valve disease	Alendronate	no	12		Clindamycin + Moxifloxacin + Amp/Sulb
11	54	f	Breast cancer	Yes	-	Ibandronate	FEC + Tamoxifen + Anastrozol	No (Denied)	-	Clindamycin
12	75	m	Prostate cancer	Yes	Bronchial asthma, arterial hypertension, auricular fibrillation	Alendronate	-	,	-	Penicillin
13	85	f	Renal cancer	Yes	Hyperthyreosis	Ibandronate	Sunitinib	Yes	-	Amp/Sulb + Doxycycline
14	62	m	Lung cancer	Yes	Oral cancer	Zoledronate	no	Yes	-	Amp/Sulb
15	32	f	Osteomyelitis		Esophagitis	Alendronate	no		7	Cefuroxime+ Amp/Sulb
16	66	m	Prostate cance	r Yes	-	Zoledronate	no	Yes	Prednisolone	Amp/Sulb

 $FEC: 5-Fluorouracil, epirubicin \ and \ cyclophosphamide; Amp/Sulb: \ ampicillin + sulbactam; \ MTX: \ methotrexate.$

DICOM images. It is specifically designed for navigation and visualization of multimodality and multidimensional images. All radiographs were first enlarged, then brightened and darkened for the best outcome.

Only images which allowed for at least three measurable data sets of one tooth were used. In the case of different interpretations, the images were reevaluated until consensus was attained.

Results

This retrospective study included 32 radiographic images of 32 different patients. The ARONJ-group (Group A) consisted

of 16 patients, 12 females (75%) and 4 males (25%), who were treated with antiresorptive drugs and had a diagnosis of ARONJ according to the 2014 diagnosis criteria. The control group (Group B) also consisted of 16 patients (12 females and 4 males) with no history of antiresorptive drug medication, as well as no signs of any necrotic bone lesions due to previous radiation therapy. The mean age in both groups at time of examination was 70.6 years (range=32-86 years).

In group A, seven females were diagnosed with metastases from breast cancer (43.75%), three with heavy and advanced osteoporosis (18.75%), one with multiple myeloma (6.25%)

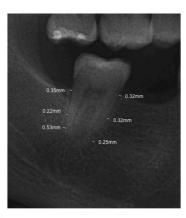


Figure 1. Enlarged section of a panoramic radiograph showing a part of the right side mandible of a 54-year-old female patient with ARONJ stadium II in region 36-37. Measuring of the periodontal space on tooth 47 (in mm: mesial from coronal to apical 0.32, 0.32, 0.25, and distal from coronal to apical 0.35, 0.22, 0.53) using OsiriX software.

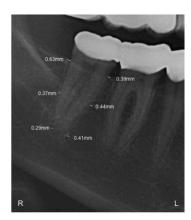


Figure 3. In comparison to figure 1 this Figure shows an enlarged section of a panoramic radiograph of the right-side mandible of a 54-year-old female patient without ARONJ. Measuring of the periodontal space on tooth 47 (in mm: mesial from coronal to apical 0.39, 0.44, 0.41, and distal from coronal to apical 0.63, 0.37, 0.29) using OsiriX software.

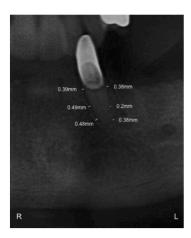


Figure 2. Enlarged section of a panoramic radiograph showing a part of the left side mandible of a 78-year-old male patient with ARONJ stadium II in region 36-37 after metastatic colorectal and prostate cancer after zoledronate and denosumab-therapy. Measuring of the periodontal space on tooth 33 (in mm: mesial from coronal to apical 0.39, 0.49, 0.48, and distal from coronal to apical 0.38, 0.20, 0.38) using OsiriX software.

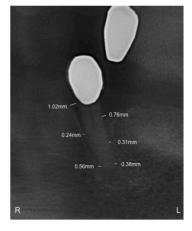


Figure 4. In comparison to Figure 3 this figure shows an enlarged section of a panoramic radiograph of the left side mandible of a 78-year-old male patient without ARONJ. Measuring of the periodontal space on tooth 33 (in mm: mesial from coronal to apical 1.02, 0.24, 0.56, and distal from coronal to apical 0.76, 0.31, 0.38) using OsiriX software.

and one with osseous metastases from renal cancer (6.25%). Among the male patients, two were diagnosed with metastases from prostate cancer (12.5%), one had combined prostate cancer and a colorectal carcinoma (6.25%) and one

suffered from lung cancer (6.25%). A total of twelve patients had osseous metastasis (75%) (Table I).

A total of 12 patients (75%) from Group A received intravenous bisphosphonates or RANKL-inhibitors, 4

Table II. Data of 16 patients with ARONJ (Group A).

Patient No.	Number of teeth	Measured tooth	A	В	C	D	E	F
1	3	34	0.60 mm	0.30 mm	0.40 mm			
1	3	43	0.56 mm	1.00 mm	0.55 mm			0.40 mm
1	3	44	0.40 mm	0.60 mm	0.50 mm	0.30 mm	0.50 mm	0.40 mm
2	7	17	0.37 mm					
2	7	23	0.21 mm		0.24 mm		0.31 mm	
3	7	11		0.87 mm	0.36 mm	0.31 mm		0.42 mm
3	7	21		0.54 mm				
3	7 7	22	0.31 mm	2720	0.31 mm		2.00 mm	10.20
3		23	0.68 mm	0.51 mm			0.21 mm	0.30 mm
3	7	41	0.67 mm	0.61 mm	0.37 mm	0.62 mm	0.68 mm	0.64 mm
3	7	42	1921	1.06 mm		0.73 mm		
3	7	43	0.53 mm	0.18 mm		0.19 mm		
4	11	15	0.55 mm	10.00	0.11 mm	12733	0.16 mm	
4	11	13	0.90 mm	0.88 mm	0.81 mm	0.64 mm		
4	11	33	0.39 mm	0.63 mm	0.44 mm	0.37 mm	0.41 mm	0.29 mm
4	11	43	0.69 mm	0.51 mm	0.27 mm	0.24 mm	0.23 mm	0.26 mm
5	2	43	1.30 mm	7.40 mm	1.80 mm		1.00 mm	
6	1	23	1.20 mm	1.00 mm	0.24 mm	0.32 mm	0.18 mm	31212
7	5	33	0.28 mm	0.70 mm	0.40 mm	0.24 mm	0.28 mm	0.26 mm
7	5	32	0.27 mm	0.70 mm	0.46 mm	0.37 mm	222.5	0.14 mm
7	5	41	0.24 mm	0.46 mm	0.35 mm	0.29 mm	0.26 mm	0.18 mm
7	5	42	0.37 mm	0.25 mm	0.15 mm	0.27 mm	12.20	0.27 mm
8	5	33	0.54 mm		0.28 mm		0.31 mm	
9	11	13	0.45 mm	0.23 mm		0.51 mm		
9	11	12	0.57 mm	0.48 mm		0.39 mm		
9	11	22	0.39 mm	0.40 mm	0.22 mm	0.18 mm	0.26 mm	0.21 mm
9	11	23	0.36 mm	0.53 mm	0.24 mm	0.21 mm	0.24 mm	0.19 mm
9	11	31	0.52 mm		0.40 mm	0.36 mm		
10	8	23	0.17 mm	60-100-1	0.21 mm	0.12	0.28 mm	
10	8	24	0.25 mm	0.38 mm	0.24 mm	0.37 mm		2.22
10	8	44	0.20 mm	0.20 mm	0.28 mm	0.30 mm	0.52 mm	0.33 mm
11	24	16	0.53 mm	0.39 mm	0.52 mm	0.22 mm	0.21 mm	0.18 mm
11	24	15		0.11 mm	0.29 mm		0.23 mm	0.38 mm
11	24	13	0.21 mm		0.21 mm	0.13 mm	0.21 mm	0.27 mm
11	24	27	0.22 mm	0.19 mm	0.17 mm	0.38 mm	0.29 mm	0.25 mm
11	24	36	0.53 mm	0.72 mm	0.30 mm	0.24 mm	0.24 mm	0.41 mm
11	24	35	0.32 mm	0.27 mm	0.23 mm	0.28 mm	0.38 mm	0.33 mm
11	24	34	0.26 mm	0.42 mm	0.36 mm	0.20 mm	0.52 mm	
11	24	33	0.26 mm		0.31 mm	0.17 mm	0.40 mm	
11	24	43	0.32 mm	0.34 mm	0.17 mm	0.35 mm	0.15 mm	0.26 mm
11	24	45	0.16 mm	0.26 mm	0.21 mm	0.14 mm		
11	24	46	0.32 mm	0.45 mm	0.35 mm			
12	26	23	0.27 mm	0.28 mm	0.58 mm	0.18 mm	0.35 mm	0.16 mm
13	4	33	0.16 mm	0.42 mm	0.10 mm	0.35 mm		0.26 mm
14	15	17	0.16 mm	0.59 mm	0.27 mm	0.23 mm	0.70 mm	0.19 mm
14	15	11	0.46 mm	2000000	0.40 mm	Starte v	0.18 mm	Security at
14	15	21	0.47 mm	0.43 mm	0.24 mm	0.18 mm	0.21 mm	0.19 mm
14	15	23	0.47 mm	0.19 mm	0.19 mm			
14	15	36	0.68 mm	0.75 mm	0.91 mm	0.26 mm	0.92 mm	
15	25	16		0.82 mm	0.77 mm	0.30 mm		0.35 mm
15	25	15		0.36 mm		0.40 mm		
15	25	13	0.32 mm	0.51 mm	0.32 mm	0.28 mm	0.31 mm	0.49 mm
15	25	11	0.40 mm	0.39 mm	0.24 mm			
15	25	21	0.51 mm	0.39 mm		0.34 mm		
15	25	22	0.31 mm	0.44 mm	0.32 mm	0.22 mm		
15	25	23	0.27 mm	0.52 mm	0.27 mm	0.16 mm	0.60 mm	0.27 mm
15	25	35	0.40 mm		0.23 mm		0.26 mm	
15	25	33	0.33 mm	0.49 mm	0.28 mm	0.22 mm	0.42 mm	0.36 mm
15	25	31	0.22 mm	0.42 mm		0.23 mm		0.19 mm
15	25	45	0.60 mm	0.36 mm	0.18 mm	0.68 mm	0.32 mm	
15	25	47	0.32 mm	0.35 mm	0.32 mm	0.22 mm	0.25 mm	0.53 mm
16	6	23	0.90 mm	0.34 mm	0.32 mm	0.34 mm	0.48 mm	0.23 mm
16	6	33	0.31 mm	0.25 mm	0.56 mm	0.53 mm	0.26 mm	0.18 mm
16	6	34	0.51 mm	0.35 mm	0.29 mm	0.31 mm		0.36 mm

ANTICANCER RESEARCH 38: 5305-5314 (2018)

Table III. Data of 16 patients without antiresorptive drug medication (Group B).

Patient No.	Number of teeth	Measured tooth	A	В	С	D	Е	F
1	27	17	0.37 mm	0.49 mm	0.33 mm	0.43 mm	0.31 mm	
1	27	13	0.26 mm		0.16 mm	0.20 mm	0.37 mm	
1	27	12	0.56 mm	0.27 mm	2.12	0.16 mm	0.31 mm	0.37 mm
1	27	27	0.58 mm	0.11	0.49 mm	0.27	0.31 mm	0.20
1	27	36	0.31 mm	0.11 mm	0.20 mm	0.27 mm	0.22 mm	0.20 mm
1	27	41	0.37 mm	0.26 mm	0.28 mm	0.28 mm		
1	27	42	0.20 mm	0.37 mm	0.28 mm	0.28 mm	0.20	0.00
1	27	43	0.53 mm	0.41 mm	0.32 mm	0.33 mm	0.28 mm	0.28 mm
1	27	45	0.41 mm	0.30 mm		0.24 mm	0.33 mm	0.29 mm
2	18	27	0.22	0.69	0.20	0.89 mm		0.27 mm
2	18	36	0.23 mm	0.68 mm	0.20 mm	0.44 mm		
2	18	35	0.34 mm	0.37 mm	0.22	0.20 mm		
3	19	13	0.47 mm		0.23 mm			
3	19	23	0.40 mm		0.45 mm		0.22	
3	19	25	0.64 mm	0.07	0.19 mm	0.12	0.32 mm	
3	19	45	0.16	0.27 mm	0.10	0.12 mm	0.20	
4	21	16	0.46 mm	0.21 mm	0.18 mm	0.60 mm	0.29 mm	0.00
4	21	15	0.51 mm	0.31 mm	0.23 mm	0.28 mm	0.38 mm	0.33 mm
4	21	13	0.41	0.45	0.39 mm	0.10	0.23 mm	0.38 mm
4	21	12	0.41 mm	0.45 mm	0.28 mm	0.19 mm	0.43 mm	0.43 mm
4	21	37	0.74 mm	0.73 mm	0.22	0.38 mm		
4	21	45	0.26 mm	0.26 mm	0.22 mm	0.22 mm	0.20	0.00
5	5	37	0.95 mm	0.55 mm	0.46 mm	0.43 mm	0.28 mm	0.23 mm
5	5	34	0.46 mm	0.29 mm		0.58 mm		0.41 mm
5	5	43	0.20	0.42 mm		0.65 mm	0.26	0.45 mm
6	12	13	0.38 mm	0.31 mm	0.21 mm	0.48 mm	0.36 mm	0.07
6	12	23	0.33 mm	0.22 mm	0.37 mm	0.25 mm	0.62	0.37 mm
6	12	36	0.61	0.51 mm	0.33 mm	0.27 mm	0.63 mm	0.46 mm
6	12	35	0.61 mm	0.25 mm		0.27 mm		0.20
6	12	34	0.91 mm	0.56 mm			0.60	0.29 mm
6	12	33	0.77 mm	0.44 mm		0.27	0.69 mm	
7	26	15		0.30 mm		0.37 mm		0.45
7	26	14		0.66		0.27 mm	0.26	0.15 mm
7	26	13		0.66 mm		0.20	0.26 mm	0.67 mm
7	26	23	1.50	0.63 mm	0.41	0.28 mm	0.27	
7	26	36	1.58 mm	0.40 mm	0.41 mm	0.34 mm	0.27 mm	0.26
7	26	35	0.73 mm	0.50	0.60	0.35 mm	0.50	0.36 mm
7	26	43	0.98 mm	0.58 mm	0.68 mm	0.93 mm	0.59 mm	0.20
7	26	46	0.50	0.39 mm	0.15	0.20 mm	0.28 mm	0.39 mm
8	25	17	0.59 mm	0.47 mm	0.15 mm	0.42 mm	0.20	0.11
8	25	11	0.41 mm	0.32 mm	0.35 mm	0.36 mm	0.29 mm	0.11 mm
8	25	21	0.27 mm	0.40 mm	0.42 mm	0.51 mm	0.25 mm	0.37 mm
8	25	22	0.40	0.48 mm	0.26	0.30 mm	0.20	0.26 mm
8	25	23	0.48 mm	0.33 mm	0.26 mm	0.38 mm	0.30 mm	0.22 mm
8	25	37	0.70 mm	0.80 mm	0.27 mm	0.25 mm	0.50 mm	0.30 mm
8	25	36	0.56 mm	0.54 mm	0.22	0.14 mm	0.50	0.29 mm
8	25	34	0.64 mm	0.25 mm	0.32 mm	0.49 mm	0.59 mm	0.56 mm
8	25	43	0.41 mm	0.45 mm	0.27 mm	0.37 mm		0.29 mm
8	25	44	0.50	0.77 mm	0.34 mm	0.43 mm	0.42	0.00
8	25	45	0.58 mm	0.57 mm	0.51	0.19 mm	0.43 mm	0.32 mm
8	25	46	0.62 mm	0.52 mm	0.51 mm	0.32 mm	0.28 mm	0.20
8	25	47	0.39 mm	0.63 mm	0.44 mm	0.37 mm	0.41 mm	0.29 mm
9	26	16	0.50 mm	0.26	0.18 mm	0.20	0.24 mm	0.22
9	26	12		0.36 mm		0.30 mm		0.33 mm
9	26	25	0.40	0.33 mm	0.16	0.28 mm	0.20	0.12 mm
9	26	26	0.48 mm	0.45	0.19 mm	0.15	0.20 mm	0.20
9	26	37	0.50 mm	0.45 mm	0.27	0.15 mm	0.24	0.28 mm
10	27	27	0.34 mm	0.41 mm	0.37 mm	0.17 mm	0.34 mm	
11	17	37	0.37 mm	0.23 mm		0.26 mm		

Table III. Continued

Table III. Continued

Patient No.	Number of teeth	Measured tooth	A	В	C	D	E	F
11	17	35		0.19 mm		0.27 mm		0.23 mm
11	17	33	0.53 mm	0.31 mm		0.24 mm		
11	17	32	0.32 mm	0.58 mm	0.28 mm	0.35 mm	0.14 mm	
11	17	46	0.24 mm		0.36 mm		0.28 mm	
12	24	16	0.26 mm	0.31 mm	0.23 mm			
12	24	15	0.38 mm	0.41 mm	0.21 mm	0.38 mm		0.30 mm
12	24	14	0.40 mm	0.44 mm	0.34 mm		0.34 mm	
12	24	13	0.35 mm	0.36 mm	0.28 mm		0.25 mm	0.21 mm
12	24	25		0.46 mm		0.38 mm		0.19 mm
12	24	26	0.67 mm		0.63 mm		0.47 mm	
12	24	37	0.29 mm	0.45 mm	0.39 mm	0.33 mm		0.38 mm
12	24	35	0.59 mm	0.38 mm	0.22 mm	0.32 mm	0.29 mm	0.26 mm
12	24	33	0.56 mm	0.27 mm	0.21 mm	0.48 mm		
12	24	43	0.38 mm	0.40 mm		0.44 mm	0.34 mm	
12	24	46	0.32 mm	0.48 mm	0.13 mm	0.33 mm	0.35 mm	
13	2	23	0.54 mm	0.64 mm	0.54 mm	0.23 mm	0.23 mm	0.37 mm
13	2 2	33	1.02 mm	0.76 mm	0.24 mm	0.71 mm	0.56 mm	0.38 mm
14	8	23	0.32 mm	0.27 mm	0.36 mm	0.18 mm	0.43 mm	0.14 mm
14	8	34	0.28 mm		0.20 mm		0.18 mm	
14	8	33	0.40 mm			0.30 mm		0.22 mm
14	8	44	0.26 mm	0.36 mm		0.68 mm		
15	24	17	0.24 mm	0.60 mm	0.19 mm	0.25 mm	0.17 mm	
15	24	13	0.26 mm		0.28 mm			0.77 mm
15	24	27		0.17 mm		0.26 mm		0.36 mm
15	24	37		0.40 mm		0.13 mm		0.30 mm
15	24	42	0.21 mm	0.44 mm		0.26 mm	0.32 mm	
15	24	43	0.49 mm	0.58 mm	0.39 mm	0.30 mm		
15	24	44	0.30 mm	0.25 mm	0.25 mm		0.24 mm	
16	13	21		0.22 mm	0.21 mm	0.17 mm	0.42 mm	0.22 mm
16	13	43	0.41 mm	0.26 mm	0.19 mm			
16	13	42	0.23 mm		0.19 mm		0.41 mm	

patients (25%) received oral bisphosphonates. Nine patients received zoledronate (56.25%), 4 patients alendronate (25%), 2 patients ibandronate (12.5%), and one patient received Dmab (6.25%). Four of these patients received combined corticosteroid therapy (25%) (Table I).

Analysis of the panoramic radiographs showed a mean width of the periodontal space of 0.43mm in Group A with a confidence interval of 0.35-0.50 mm (Figures 1 and 2). Group B had a mean width of 0.37mm with a confidence interval from 0.30 mm - 0.44 mm (Figures 3 and 4).

In conclusion, Group A showed a measurable higher widening in the periodontal space of 0.06 mm (0.43 mm vs. 0.37 mm) in the mean (confidence interval of 0.05-0.17 mm) (Table II), compared to the control Group B (Table III). The difference between the two groups was not statistically significant (*p*-value 0.293).

Discussion

The aim of this study was to determine a possible correlation between the widening of the periodontal space and the occurrence of ARONJ. However, a significant correlation between the widening of the periodontal space and ARONJ, as measured on panoramic radiographs, was not demonstrated. Although there is a slight widening of the periodontal space (mean difference between groups A and B of 0.06 mm), this does not represent a clinically relevant difference or a clinically relevant effect of antiosteoclastic drug.

A preclinical study by Okamoto *et al.* analyzed the changes in the development of teeth as well as the width of the periodontal space in rats as an effect of BP treatment (33). They analyzed 40 rats for a total of 9 weeks, dividing them into 4 subgroups. Three of them were given different, and increasing doses of zoledronate, with the fourth group serving as a control. Zoledronate was applied over a period of 3 weeks. The first group was sacrificed one week after the last injection and the other ones were sacrificed 9 weeks after the last injection. In summary, there was a correlation between the narrowing of the PDS and increasing doses of BPs (33).

Another preclinical study by Sonis *et al.* reported certain osseous changes that occurred after tooth extractions in rats under BP treatment (34). The control group of rats did not

show any significant changes, especially not in the trabecular bone parts, as well as no signs of radiographic or radiolucent lesions (34)

Although these preclinical models suggest that medication with BPs can induce changes in the PSW and adjacent osseous structures (34), similar changes were not detected in the patients participated in our study. Our results are in support of similar findings by the group of Koth *et al.*, who recently evaluated clinical, radiographic and hematological findings in patients with antiresorptive drug therapy (35).

However, the measurement of the periodontal space in patients using panoramic radiographs might depend on the investigator. However, all possible measures were taken to exclude this kind of bias, since investigators were blinded for the subgroups.

In the study of Takaishi 2010 the authors managed to establish a reference, as they chose one healthy person to determine the grey shades used as a parameter to discriminate bone from tooth, while adjusting for example the brightness (36). Furthermore, the authors used aluminum step wedges pasted in panoramic films and received therefore a more reliable outcome (36).

Although the distortion is very high in panoramic radiographs, this examination provides a detailed overview of dental structures (37). For a single object securely positioned in the focal trough and perpendicular to the central X-ray beam, measurements may be trustworthy on clinical scale. However, once sterical relationships to other structures are evaluated, reliability must be questioned (38). One of the main functions panoramic radiographs is to give an overall impression, and if further investigation or a more detailed examination is required, usually a 3D imaging examination is performed (13, 38).

Additionally, panoramic radiographs often did not allow for an evaluation of all teeth and every part of the periodontal space, since parts of the image might suffer from overlaying structures or are blurred due to technical reasons. Therefore, evaluation of the periodontal space was restricted to those teeth where at least three measurements could be obtained

In conclusion, measuring of the PDS using panoramic radiographs is still prone to investigator bias and technical restrictions. Similar difficulties were reported before, e.g. by the group of Arce in 2009 (31).

Overall, a clear correlation between ARONJ and the dental status has been established (39). In the study by Carmagnola et al., twice as much tooth extractions were found in patients with ARONJ after zoledronate therapy compared to healthy patients (39). However, our study as well as previous studies could not highlight any significant changes in PDS after antiresorptive drug treatment. Therefore, other parameters predictive of ARONJ still remain to be determined.

Conclusion

ARONJ is a multifactorial disease, with an increasing number of patients affected or at risk. Further research and analysis is necessary to better understand factors contributing to the occurrence of this disease. Especially panoramic radiographs, which are routinely carried out in these patients for an initial overview and evaluation of potential disease patterns, might be too inaccurate and uncertain to reliably detect affected areas, especially at early stages – and especially related to changes of the periodontal space and width.

There is a significant distortion of panoramic radiographs and potentially incoherent image quality, so panoramic radiographs might not be the best option for the particular evaluation of ARONJ. Although a very extensive and sophisticated interindividual comparison was performed to evaluate also slight changes of the periodontal space in patients with antiresorptive drug therapy, our results could not demonstrate changes in the PDS width, as demonstrated in preclinical models before. This is in line with our clinical experience, that panoramic radiographs are not sufficient to allow for a reliable assessment of stages and disease progression in ARONJ patients. Therefore, other radiographic examinations, such as cone beam computed tomography, magnetic resonance imaging or scintigraphies should be recommended for a safer evaluation of disease patterns in ARONJ patients.

Conflicts of Interest

The Authors declare, that there is no conflict of interest regarding this study.

References

- Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61(9): 1115-1117, 2003.
- 2 Koch FP, Yekta SS, Merkel C, Ziebart T and Smeets R: The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. Head Face Med 6(1): 12-18, 2010.
- 3 Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M and Pautke C: Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence A multi-centre study. J Craniomaxillofacial Surg 39(4): 272-277, 2011
- 4 Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R and Meiller T: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 24(6): 945-952, 2006.

- 5 Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B and O'Ryan F: 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. 2014.
- 6 Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE and Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. Cancer 104(1): 83-93, 2005.
- 7 Murad O, Arora S, Farag A and Guber H: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. Endocrine Practice 13(3): 232-238, 2007.
- 8 Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P and Dansey R: 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, 2012.
- 9 Bertoldo F, Santini D and Lo Cascio V: Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. Nat Clin Prac Oncol 4(12): 711-721, 2007.
- 10 Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R and Gröbe A: Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). J Craniomaxillofac Surg 42(5): 157-164, 2013.
- 11 Grötz K, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF Online, Register-N, 2012.
- 12 Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Santini D, Rondena R, Bogani P and Ripamonti CI: Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 14(7): 663-670, 2013.
- 13 Khan AA, Rios LP, Sándor GKB, Khan N, Peters E, Rahman MO, Clockie CM, Dore E and Dubois S: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. J Rheumatol 38(7): 1396-1402, 2011.
- 14 Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A and Mozzati M: Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A cautionary report. J Oral Maxillofac Surg 69(2): 456-462, 2011.
- 15 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S and Braun A: 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, 2010.
- 16 Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, Calingaert B and Anthony MS: Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. Pharmacoepidemiology Drug Saf 21(8): 810-817, 2012.
- 17 Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W and Jun S: Randomized Phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 27(10): 1564-1571, 2009.

- 18 Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R and Goessl C: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 377(9768): 813-822, 2011.
- 19 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R and Yeh H: Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. J Clin Oncol 29(9): 1125-1132, 2011.
- 20 Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, García-Sáenz JA, Pereira JR, Prabhash K, Ciuleanu TE, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A and Jacobs I: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. J Thorac Oncol 7(12): 1823-1829, 2012.
- 21 Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ and Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361(8): 745-755, 2009.
- 22 Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, Tombal B, Damiao R, Marx G, Miller K, Van Veldhuizen P, Morote J, Ye Z, Dansey R and Goessl C: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 379(9810): 39-46, 2011.
- 23 Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP and Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Min Res 30(1): 3-23, 2015.
- 24 Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE and Derlin T: Intraindividual comparison of preoperative 99mTc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofacial Surg 43(8): 1461-1469, 2015.
- 25 Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T and Toyosawa S: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab 35(1): 6-19, 2017.
- 26 Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J and Urade M: Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 114(3): 318-324, 2012.

- 27 Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K and Antoniades K: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 27(32): 5356-5362, 2009.
- 28 Durie BG, Katz M and Crowley J: Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. N Engl J Med 353(1): 99-102, 2005.
 29 Dimitrakopoulos I, Magopoulos C and Karakasis D:
- 29 Dimitrakopoulos I, Magopoulos C and Karakasis D: Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 35(7): 588-593, 2017.
- 30 Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R and Voss P: The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dtsch Arztebl Int 114(5): 63-69, 2017.
- 31 Arce K, Assael LA, Weissman JL and Markiewicz MR: Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. J Oral Maxillofac Surg 67(5): 75-84, 2009.
- 32 Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D and Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endodont 110(4): 509-516, 2010.
- 33 Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, Ishikawa Y and Tohnai I: High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. Int J Oral Maxillofac Surg 42(5): 627-631, 2012.
- 34 Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA and Anderson KC: Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. Oral Oncol 45(2): 164-172. 2009.

- 35 Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG and Cherubini K: Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. Dentomaxillofac Rad 46(4): 20160260, 2017.
- 36 Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T and Fujita T: A pilot case—control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Osteoporos Int 21(5): 815-825, 2010.
- 37 Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G and Mozzati M: Computerized tomographic findings in bisphosphonateassociated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endodont 104(2): 249-258, 2007.
- 38 Riecke B, Friedrich RE, Schulze D, Loos C, Blessmann M, Heiland M and Wikner J: Impact of malpositioning on panoramic radiography in implant dentistry. Clin Oral Invest 19(4): 781-790, 2015.
- 39 Carmagnola D, Celestino S and Abati S: Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: A pilot study. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endodont 106(6): 10-15, 2008.

Received July 27, 2018 Revised August 14, 2018 Accepted August 19, 2018

Retrospektive Analyse und Auswertung einer radiologisch messbaren Parodontalspalterweiterung bei Patienten mit Medikamentenassoziierter Kiefernekrose anhand von Panoramaschichtaufnahmen

Zusammenfassende Darstellung

2. Einleitung

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (BRONJ, ONJ) wurden erstmals 2003 von Robert E. Marx beschrieben (Marx, 2003). Der Begriff wurde seitdem mehrfach angepasst und in den heute gängigen Terminus Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen (MRONJ/ARONJ) umgewandelt, da weitere Medikamente (z.B. RANKL-Inhibitoren wie Denosumab (Dmab)) ein identisches Krankheitsbild verursachen. All diese Substanzen kommen im Rahmen der klinischen Behandlung von Knochenerkrankungen zum Einsatz, wie bei der Osteoporose, der Ostitis deformans (Paget-Syndrom) oder malignen Erkrankungen, wie z.B. dem Multiplen Myelom oder Knochenmetastasen (Koch et al., 2010; Otto et al., 2011). Verschiedene Studien zeigen, dass insbesondere die intravenöse Anwendung dieser Medikamente die Entstehung einer ARONJ begünstigen (Badros et al., 2006; Marx, 2003; Ruggiero et al., 2014). Die Wirkungsweise der beschriebenen Medikamente unterscheidet sich, indem Dmab die rezeptorvermittelte Aktivierung von Osteoklasten blockiert und im Gegensatz zu Bisphosphonate (BP) keine Affinität zur Knochenmatrix hat (Ruggiero et al., 2014). Bisphosphonate lagern sich an Calcium (Migliorati et al., 2005) und Hydroxylapatit an (Murad et al., 2007), welche den Hauptbestandteil des Knochens Medikamentengruppen korrelieren und induzieren gleichermaßen (Saad et al., 2012). Auf der einen Seite zeigen bestimmte BP, wie Zoledronat, eine höhere Effektivität im Rahmen der Behandlung als andere BP (Migliorati et al., 2005; Bertoldo et al., 2007). Auf der anderen Seite lässt sich bei Ihnen aber auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ARONJ beschreiben (Assaf et al., 2014). Assaf et al. konnten in einer Studie belegen, dass Zoledronat häufiger zur Entstehung einer ARONJ führte als andere BP (Assaf et al., 2014). Gemäß Literaturangaben liegt die Häufigkeit des Auftretens einer ARONJ bei Patienten mit

Multiplem Myelom oder Knochenmetastasen nach intravenöser Anwendung zwischen 1% und 20% (Grötz et al., 2012). Andere Autoren berichten über die Prävalenz in Anbetracht einer intravenösen Behandlung mit BP, dass diese von 0 bis zu 12.222 pro 100.000 Patientenjahre variiert (Amadori et al., 2013; Khan et al., 2011; Scoletta et al., 2011; Stopeck et al., 2010; Tennis et al., 2012). Weiterhin erstrecke sich das Vorkommen bei onkologischen Patienten, die mit Dmab behandelt werden, von 0 bis zu 2.316 pro 100.000 Patientenjahre (Fizazi et al., 2009, 2011; Henry et al., 2011; Scagliotti et al., 2012; Smith et al., 2009, 2011; Stopeck et al., 2010; Khan et al., 2015). Eine ARONJ wird am häufigsten mithilfe intra- und extraoraler Untersuchungen durch den Zahnarzt, den Oralchirurgen oder den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen diagnostiziert. Dies erfolgt in der Regel durch eine gezielte klinische Untersuchung und radiologische Diagnostik mittels Panoramaschichtaufnahmen (PSA). Ergänzend erfolgen häufig dreidimensionale Untersuchungen wie die Computertomographie (CT), die digitale Volumentomographie (DVT) oder auch die Magnetresonanztomographie (MRT) (Assaf et al., 2014; Yoneda et al., 2017). Diese Untersuchungen sind besonders hilfreich bei einer gezielten Fragestellung nach der Ausdehnung des nekrotischen Areals. In seltenen Fällen können hierfür auch Szintigraphien oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographien (SPECT) durchgeführt werden (Assaf et al., 2015). Typische Symptome bei Patienten mit ARONJ sind nicht ausheilende Wunden nach intraoralen Behandlungen, wie z.B. Zahnextraktionen, oder auch spontan auftretende Wunden neben gesunden Zähnen (Badros et al., 2006). Osteonekrotische Läsionen können auch bei Patienten mit partiellem oder totalem Zahnersatz auftreten, die durch lokale Reizung der Gingiva oder des maxillomandibulären Knochens verursacht werden (Hasegawa et al., 2012; Vahtsevanos et al., 2009). Diese osteonekrotischen Läsionen treten am häufigsten im posterioren Teil des Unterkiefers auf (Hasegawa et al., 2012), vor allem in Bereichen an denen eine sehr dünne Schleimhaut den Kieferknochen von der Mundhöhle trennt (Durie et al., 2005; Marx, 2003).

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) hat eine Zusammenfassung der ARONJ-Kriterien in der neuesten aktualisierten Version des ursprünglichen "Positioning Papers" von 2014 ausformuliert. Darin heißt es, dass eine frühere oder aktuelle Behandlung mit BP oder Dmab, keine Strahlentherapie und Metastasen im Kopf- und Halsbereich, sowie ein Vorkommen von exponiertem Knochen für mehr als acht Wochen, für die Klassifikation von ARONJ erforderlich sind (Ruggiero et al., 2014). In den ersten Versionen von 2007 und 2009 waren die

Diagnosekriterien Patienten, welche undefinierte Odontalgie, Knochenschmerzen, lockere Zähne, parodontale Fisteln ohne Anzeichen von Entzündungen oder dental bedingte Störungen aufwiesen (Ruggiero et al., 2009). Ergänzend umfasst die neueste Version der ARONJ- Kriterien aus dem Jahr 2014 auch Patienten, bei denen keine Knochenexposition nachweisbar ist, aber eine frühere Behandlung mit antiresorptiver medikamentöser Therapie erfolgte (Ruggiero et al., 2014).

Wie von mehreren Autoren beschrieben, ist einer der ausschlaggebendsten Risikofaktoren die Zahn- oder Oralchirurgie mit direktem Kontakt zum Kieferknochen (Durie et al., 2005; Marx, 2003; Yoneda et al., 2017). Sogar nach chirurgischem Debridement von osteonekrotischen Läsionen wurde das Wiederauftreten von exponiertem Knochen mit disseminierten Infektionen aufgezeigt. Diese führte teils zu partiellen oder vollständigen Resektionen des Unterkiefers und einer kombinierten mikrochirurgischen Rekonstruktion (Badros et al., 2006; Durie et al., 2005). Kürzlich wurde die zytostatische Therapie als potenzieller Co-Risikofaktor für das Auftreten von ARONJ beschrieben. Mehrere Autoren beschrieben einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Medikamenten, wie etwa Dmab oder Bevacizumab und dem Auftreten einer ARONJ (Dimitrakopoulos et al., 2017; Poxleitner et al., 2017).

In verschiedenen Studien können Auffälligkeiten, wie die Verdickung der Lamina dura und des Alveolarkamms, oder eine Sklerose des Alveolarrandes mit einer Einengung des N. Mandibularis durch Röntgenuntersuchung nachgewiesen werden (Arce et al., 2009). Fleisher et al. beschrieb einen Zusammenhang zwischen der Erweiterung des Parodontalspalts und dem Auftreten von ARONJ, welches bei ca. 80% der Patienten nachgewiesen wurde (Fleisher et al., 2010).

Das Ziel dieser Studie war es, eine Parodontalspalterweiterung (PSW) anhand von Messungen des Parodontalspalts (PDS) auf Panoramaschichtaufnahmen bei Patienten mit der gesicherten Diagnose einer ARONJ im Stadium I oder II nachzuweisen. Der Vergleich erfolgte mit gesunden Patienten des selben Alters und Geschlechts ohne antiresorptive Therapie für einen gesicherten Nachweis oder zur Wiederlegung der These.

3. Patienten und Methoden

In einem Zeitraum von 12 Monaten (Juni 2014 bis Juni 2015) wurden insgesamt 16 von 57 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer ARONJ in diese retrospektive Auswertung miteinbezogen (12 Frauen (75%) und 4 Männer (25%)). In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls 16 Patienten gleichen Alters und Geschlechtes eingeschlossen ohne eine entsprechende Anamnese. Die Daten für die Auswertung wurden in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf gesammelt. Diese Daten beinhalteten eine retrospektive Auswertung der medizinischen Vorgeschichte sowie eine detaillierte Betrachtung und Vermessung der jeweiligen PSA der Patienten.

Bei den 16 Patienten mit ARONJ handelte es sich um Personen, die aufgrund einer malignen Grunderkrankung mit ossären Metastasen oder einer schweren Osteoporose einer antiresorptiven Therapie zugeführt wurden und später aufgrund einer ARONJ der Klinik überwiesen wurden. Die Kontrollgruppe erhielt bis dato keine antiresorptive Therapie oder Strahlentherapie, und hatte weder maligne Grunderkrankungen oder schwere Osteoporose. Sie zeigte auch sonst keine Auffälligkeiten im Sinne einer Osteonekrose. Bei allen Patienten der Kontrollgruppe wurde eine Panoramaschichtaufnahme aufgrund einer anderweitigen Diagnostik erstellt.

Einschlusskriterien für die ARONJ-Gruppe (Gruppe A) waren Patienten mit der gesicherten Diagnose einer ARONJ im Stadium I oder II mit einer vorhandenen Restbezahnung und dem Vorliegen von exponiertem Knochen, nicht heilenden Extraktionswunden oder einer Sequesterbildung im Bereich des Kieferknochens, die nicht mit odontogenen Infektionen assoziiert war. Für die Nicht-ARONJ-Gruppe (Gruppe B) wurden die Patienten so ausgewählt, dass diese ebenfalls demselben Alter und Geschlecht entsprachen wie die Patienten der Gruppe A und einen ähnlichen Zahnstatus wie in Gruppe A aufwiesen.

Darüber hinaus wurde die medizinische Vorgeschichte jedes einzelnen Patienten ausgewertet. Dieses beinhaltete das Datum der Erstdiagnose der ARONJ, Lokalität der Erkrankung, eventuelle Co-Morbiditäten, den Ort der Metastasen, einen sicheren Ausschluss der Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich, sowie eine detaillierte Medikamenten-Anamnese und Mitaufführung der Zytostatika, der Antibiotika oder

Immunsuppressiva. Insgesamt wurden 41 von 57 Patienten (71,9%) aus der retrospektiven Auswertung ausgeschlossen.

3.1 Radiographische Analyse und Messung des Parodontalspalts

Alle radiographischen Bilder wurden mit dem gleichen Gerät in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie aufgenommen (VeraView IC5 HD, J. Morita MFG CORP., 2010, Expositionsparameter: - 68 kV / 6 mA ungefährer Wert für Erwachsene, variiert durch automatische Belichtungskontrolle; Dosisflächenprodukt: 60 mGy / cm²). Panoramaschichtaufnahmen wurden hinsichtlich des radiologischen Erscheinungsbildes auf eine PSW analysiert. Die Messungen des PDS wurden an jedem Zahn vorgenommen: sechs Messungen vom Alveolarknochen zur Wurzelspitze hin. Die Zahnwurzel wurde in drei Teile geteilt, das erste Drittel (koronaler Teil), das zweite Drittel (medialer Teil) und das dritte Drittel (apikaler Teil). Die Messungen wurden dann, so weit wie möglich, mesial und distal abgelesen. Außerdem wurden die oralen Bedingungen jedes Patienten analysiert und bewertet. Radiologische Auffälligkeiten wurden zudem dokumentiert, wie zum Beispiel Nekrosen, persistierende Alveolen, Füllungen, Wurzelkanalbehandlungen, Kronen, Brücken, Implantate, Karies, und entzündliche periapikale Läsionen.

3.2 Datenauswertung

Die PSA wurden in die Bildverarbeitungssoftware Osirix (Version 5.6, Pixmeo SARL, CH-1233 Bernex, Schweiz) importiert, bei der es sich um eine Bildverarbeitungssoftware für DICOM-Bilder handelt. Es ist speziell für die Navigation und Visualisierung von multimodalen und multidimensionalen Bildern konzipiert. Alle Röntgenaufnahmen wurden zuerst vergrößert und anschließend für das beste Ergebnis aufgehellt bzw. abgedunkelt.

Es wurden nur Bilder verwendet, welche dem Untersucher mindestens drei signifikante Messdaten eines Zahnes gaben. Bei unterschiedlichen Interpretationen wurden die Bilder neu bewertet, bis eine Übereinstimmung erreicht wurde. Bilder von mangelnder Qualität wurden von der Studie ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

Diese retrospektive Studie umfasste die Auswertung von 32 Röntgenbildern von 32 verschiedenen Patienten. Die ARONJ-Gruppe (Gruppe A) bestand aus 16 Patienten, die mit antiresorptiven Medikamenten mit klinischem Nachweis von ARONJ behandelt wurden. Die Kontrollgruppe (Gruppe B) bestand ebenfalls aus 16 Patienten (ebenfalls 12 Frauen und 4 Männer) ohne antiresorptive Medikation in der medizinischen Vorgeschichte, sowie ohne Anzeichen jeglicher nekrotischen Läsionen aufgrund von Strahlentherapie. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei den Frauen bei 71,08 Jahre (Bereich von 32 bis 86 Jahre) und bei den Männern bei 70,5 Jahre (Bereich von 62 bis 78 Jahre). Das durchschnittliche Gesamtalter betrug 70,6 Jahre (Bereich 32 bis 86 Jahre). Gruppe A setzte sich zusammen aus sechs Frauen mit einem metastasierten Mamma-Karzinom (37,5%), einer Frau mit einem nichtmetastasiertem Mamma- Karzinom (6,25%), drei Frauen mit einer schweren Osteoporose (18,75%), einer mit Multiplem Myelom (6,25%) und einer mit einem metastasierten Nierenzell-Karzinom (6,25%). Unter den männlichen Patienten zeigten zwei ein metastasiertes Prostata-Karzinom (12,5%), ein Patient ossäre Metastasen bei bestehendem Prostata-Karzinom und Kolorektalem Karzinom (6,25%). Ein letzter zeigte ossäre Metastasen eines Bronchial-Karzinoms (6,25%). Von den Patienten hatten zwölf Knochenmetastasen (75%).

Insgesamt erhielten 12 Patienten (75%) aus der Gruppe A intravenöse Bisphosphonate oder RANKL-Inhibitoren, 4 Patienten (25%) erhielten orale Bisphosphonate. Neun Patienten erhielten Zoledronat i.v. (56,25%), 4 Patienten Alendronat p.o. (25%), 2 Patienten Ibandronat i.v. (12,5%) und ein Patient erhielt Dmab i.v. (6,25%). Sieben wurden zudem mit Zytostatika behandelt (43,25%) und 5 dieser Patienten erhielten eine ergänzende Kortikosteroidtherapie (31,25%).

Die Analyse der PSA zeigte eine durchschnittliche Breite des Parodontalspalts von 0,43mm in Gruppe A mit einem Konfidenzintervall von 0,35mm - 0,50mm. Gruppe B hatte eine durchschnittliche Breite von 0,37mm mit einem Konfidenzintervall von 0,30mm - 0,44mm.

Zusammenfassend zeigte Gruppe A, verglichen mit der Kontrollgruppe B, eine messbare Erweiterung des Parodontalspalts mit einem Mittelwert von 0,06mm (Konfidenzintervall von 0,05mm - 0,17mm). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (p-Wert 0,293).

5. Diskussion

Das Ziel der Durchführung dieser Studie bestand in der Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Erweiterung des PDS und einem Auftreten von ARONJ. Unsere Ergebnisse, welche auf Messungen von Panoramaschichtaufnahmen beruhen, zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Erweiterung des PDS und einer ARONJ gibt. Der Wert von 0,06mm erlaubt keine Rückschlüsse, ob eine direkte Wirkung des antiresorptiv-wirksamen Medikaments das Auftreten einer PSW induziert oder begünstigt.

Unsere Ergebniswerte werden auf verschiedenste Weise beeinflusst. Es gibt zum Beispiel keine eindeutige Grenzen der Zähne und des Knochens. Um ein für das Empfinden des Untersuchers gutes Ergebnis zu erlangen arbeitete dieser mit Grauskalierung und Zoom am Desktop. Der Studie von Takaishi 2010 gelang es eine Referenz zu schaffen, da sie eine gesunde Person als Ausgang für die Skalierung der Graustufen auswählten, indem sie unter anderem die Helligkeit anpassten (Takaishi et al., 2010). Als Ergänzung für eine genauere Auswertung der Panoramabilder verwendeten sie Aluminium-Panoramafilme und erhielten somit ihre Ergebnisse (Takaishi et al., 2010). Obwohl die Verzerrung sehr hoch Panoramaschichtaufnahmen einen detaillierten Überblick über die Strukturen (Bianchi et al., 2007). Für ein einzelnes Objekt, welches sicher im Fokus und senkrecht zum zentralen Röntgenstrahl positioniert ist, können Messungen im klinischen Maßstab durchaus aussagekräftig sein. Sobald sterische Beziehungen zu anderen Strukturen bewertet werden, muss die Zuverlässigkeit allerdings in Frage gestellt werden (Riecke et al., 2015). Eine der Hauptfunktionen von Panoramaaufnahmen besteht in der Ermöglichung eines Gesamteindruckes. Für weitere oder detaillierte Untersuchungen wird die Diagnostik durch 3D-Bildgebung benötigt (Khan et al., 2015; Riecke et al., 2015). Darüber hinaus erlaubte die Auflösung in dieser Studie oft keine eindeutige Aussage über jeden einzelnen Zahn und alle Bereiche des PDS. Daher war es nicht möglich jeden einzelnen Zahn zu bewerten und wir beschrieben nur Zähne, welche für die Analyse geeignet waren. Es wurden Zähne ausgewählt, bei denen mindestens drei Messungen gemacht werden konnten. Zusammenfassend ist die objektive Bestimmung der radiologischen Daten trotz höchst umfangreicher und detaillierter Auswertung nicht eindeutig.

In einer Studie von Arce 2009, in der auch Messungen am PDS vorgenommen wurden, zeigen sich ähnliche Schwierigkeiten (Arce et al., 2009). Im Vergleich zur Literatur erzielten auch andere Studien kein signifikantes Ergebnis, bewiesen jedoch einen Zusammenhang zwischen der Beeinflussung des Zahnstatus und einer existenten ARONJ (Carmagnola et al., 2008). Carmagnola et al. konnten einen nicht signifikanten Zusammenhang zeigen, dass bei Patienten mit einer manifesten ARONJ doppelt so häufig Zahnextraktionen nach Zoledronat-Therapie erfolgten wie bei Gesunden (Carmagnola et al., 2008).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte in einer tierexperimentellen Studie von Okamoto et al. eine signifikante Verschmälerung des PDS gezeigt werden. In der Studie wurden sowohl die Veränderungen in der Zahnentwicklung als auch die Breite des PDS bei Ratten analysiert (Okamoto et al., 2012). Insgesamt wurden 40 Ratten in 4 Gruppen unterteilt und über einen Zeitraum von 9 Wochen untersucht. Drei Gruppen erhielten unterschiedliche Dosierungen von Zoledronat, während eine als Kontrollgruppe diente. Sie injizierten das Zoledronat über insgesamt 3 Wochen. Die erste Gruppe wurde eine Woche nach der letzten Injektion getötet und die anderen wurden 9 Wochen nach der letzten Injektion getötet. Die Verengung des PDS nahm in Korrelation mit der steigenden Konzentration des BPs zu (Okamoto et al., 2012).

In einer weiteren Studie von Sonis et al. wurde über bestimmte knöcherne Veränderungen berichtet, die nach Zahnextraktionen bei Ratten auftraten, welche einer BP-Behandlung unterzogen wurden (Sonis et al., 2009). Die Kontrollgruppe der Ratten zeigte keine signifikanten Veränderungen, insbesondere keine Veränderung in den trabekulären Knochenteilen, sowie keine Anzeichen von radiologischen oder radioluzenten Läsionen (Sonis et al., 2009). Im Vergleich zu unseren Ergebnissen zeigten die Ergebnisse dieser Tierstudie, dass die medizinische Behandlung mit BP eine PSW induzierten und zu einer signifikanten Veränderung benachbarter Knochenstrukturen führte (Sonis et al., 2009).

Die Studiengruppe von Koth et al. hingegen, welche vor Kurzem klinische, radiologische und hämatologische Befunde bei Patienten mit antiresorptiver medikamentöser Therapie ausgewertet haben, fand auch keine signifikante Veränderung in der Breite des PDS (Koth et al., 2017).

6. Schlussfolgerung

ARONJ ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer stetig steigenden Anzahl betroffener Patienten. Weiterführende Untersuchungen und Analysen sind unbedingt notwendig, um alle signifikanten Faktoren für das Auftreten dieser Krankheit besser zu verstehen. Insbesondere ist die PSA, die bei jedem Patienten für eine erste Übersicht und Bewertung möglicher Krankheitsbilder aufgenommen wird, bei der sicheren Demonstration der betroffenen Bereiche nicht ausreichend. Dieses gilt vor allem in Bezug auf Veränderungen im Bereich des PDS. Zahlreiche Faktoren bedingen die Ungenauigkeiten bei der Anfertigung Möglichkeit von von Panoramaschichtaufnahmen. Das Risiko einer hieraus resultierenden inkohärenten Bildqualität ist zu hoch, um diese Röntgentechnik für weitere, umfassendere Analysen des Zahnhalteapparates im Rahmen der ARONJ zu verwenden. Obwohl ein sehr umfangreicher und detaillierter interindividueller Vergleich durchgeführt wurde, um auch geringfügige Veränderungen des PDS bei Patienten mit antiresorptiver medikamentöser Therapie zu untersuchen, zeigen die Ergebnisse, dass die PSA nicht ausreichen, um Stadien und Krankheitsverlauf bei ARONJ-betroffenen Patienten in Bezug auf eine mögliche PSW zu beurteilen. Zudem ergibt die Stichprobengröße von 16 Patienten nur begrenzte Informationen. Aus diesem Grund sollten andere radiographische Untersuchungen, wie z.B. die DVT, CT, MRT oder Szintigraphie, an größeren Probandengruppe für eine zuverlässigere Beurteilung von Krankheitsmustern bei ARONJ-Patienten durchgeführt werden.

7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe der PSA, zusammenhängende Veränderungen des PDS bei Patienten mit einer ARONJ, zu evaluieren. Es wurden Messungen anhand der PSA am PDS an insgesamt 16 Patienten mit einer nachgewiesenen ARONJ und einer dem Alter und Geschlecht der Studiengruppe entsprechenden gesunden Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Alle Röntgenbilder wurden mit dem gleichen Gerät erstellt und im Anschluss von zwei Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und einer Zahnärztin ausgewertet.

An jedem Zahn wurden insgesamt sechs Messungen vom Aveolarknochen bis hin zum Wurzelapex durchgeführt, welche dann mesial und distal abgelesen wurden. Es wurden nur Zähne mit mindestens drei ablesbaren Werten in der Studie aufgenommen. Die durchschnittliche Breite des PDS der Studiengruppe betrug 0,43mm mit einem Konfidenzintervall von 0,35mm - 0,50mm und der Kontrollgruppe 0,37mm mit einem Konfidenzintervall von 0,30mm - 0,44mm. Somit ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Gruppe der an ARONJ erkrankten Patienten eine Erweiterung des PDS um durchschnittlich 0,06mm. Dieses Ergebnis war statistisch gesehen jedoch nicht signifikant (p-Wert: 0,293). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz einer detaillierten Messung und Auswertung keine sichere Aussage über einen Zusammenhang zwischen einer PSW und einer ARONJ anhand der PSA getroffen werden kann. Somit bleiben ergänzende 3D-bildgebende Verfahren notwendig, um eine genauere Beurteilung des PDS zu ermöglichen. Zudem wäre eine Folgestudie mit einer größeren Studienpopulation für ein genaueres Ergebnis vorteilhaft.

Summary

The purpose of this study was to determine a potential correlation between the widening of the periodontal ligament and the diagnosis of ARONJ. Over a period of 12 months, a retrospective analysis of 16 panoramic radiographs of patients with the diagnosis of ARONJ was performed. In addition, radiographs of 16 healthy patients with no evidence of ARONJ served as control. All images were created using the same device. Following, the images were evaluated by two maxillofacial surgeons and one dentist.

For receiving 6 valuable data, each tooth was divided in mesial and distal and was measured from the alveolar bone towards the apex. Only teeth with at least 3 data were included in the study. The results show a mean width within the study group of 0.43mm with a confidence interval of 0.35mm - 0.50mm and within the control group of 0.37mm with a confidence interval of 0.30mm - 0.44mm. Therefore the study group demonstrated compared to the control group a mean periodontal space widening of 0.06mm. This difference was statistically not significant (p-value: 0.293), however. In conclusion, although high- performance measurements were taken the results signal the need for further 3D- radiographs to prove a potential correlation between the PDS widening and ARONJ. The results indicate that panoramic radiographs are not sufficient enough to allow a statement about changes in the PDS. Furthermore, a bigger study group would be helpful to obtain more precise results.

8. Literaturverzeichnis

Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Santini D, Rondena R, Bogani P, Ripamonti, CI (2013). Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. The Lancet Oncology, 14(7), 663–670.

Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR (2009). Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 67(5), 75–84.

Assaf AT, Zrnc, TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T (2014). Intraindividual comparison of preoperative 99mTc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 43(8), 1461–1469.

Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R, Gröbe A (2013). Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 42(5), e157–e164.

Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T (2006). Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. Journal of Clinical Oncology, 24(6), 945–952.

Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V (2007). Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. Nat Clin Prac Oncol, 4(12), 711–721.

Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics, 104(2), 249–258.

Carmagnola D, Celestino S, Abati S (2008). Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: A pilot study. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics, 106(6), e10–e15.

Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D (2017). Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 35(7), 588–593.

Durie BG, Katz M, Crowley J (2005). Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. New England Journal of Medicine, 353(1), 99–102.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet, 377(9768), 813–822.

Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body J, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S (2009). Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates. Journal of Clinical Oncology, 27(10), 1564–1571.

Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS (2010). Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics, 110(4), 509–516.

Grötz K, Piesold JU, Al-Nawas B (2012). Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF Online,

Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M (2012). Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 114(3), 318–324.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scalotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan- Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H (2011). Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology, 29(9), 1125–1132.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Coopern C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, on behalf of the I. T. F. on O. of the. (2015). Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. Journal of Bone and Mineral Research, 30(1), 3–23.

Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, Clokie CM, Dore E, Dubois S (2011). Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw in Ontario: A Survey of Or (2011). Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw in Ontario: A Survey of Oral and Maxillofacial Surgeons. The Journal of Rheumatology, 38(7), 1396 LP-1402.

Koch FP, Yekta SS, Merkel C, Ziebart T, Smeets R (2010). The impact of bisphosphonates on the osteoblast proliferation and Collagen gene expression in vitro. Head & Face Medicine, 6(1), 12

Koth VS., Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K (2017). Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. Dentomaxillofacial Radiology, 46(4), 20160260.

Marx RE (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 61(9), 1115–1117.

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM (2005). Bisphosphonate associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. Cancer, 104(1), 83–93.

Murad O, Arora S, Farag A, Guber H. (2007). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. Endocrine Practice, 13(3), 232–238.

Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Mitsudo T, Iwai Y, Ishikawa I, Tohnai (2012). High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 42(5), 627–631.

Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M, Pautke C. (2011). Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - A multi-centre study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 39(4), 272-7.

Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P (2017). The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dtsch Arztebl International, 114(5), 63 69

Riecke B, Friedrich RE, Schulze D, Loos C, Blessmann M, Heiland M, Wikner J (2015). Impact of malpositioning on panoramic radiography in implant dentistry. Clinical Oral Investigations, 19(4), 781–790.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; 2014 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 72(10), 1938–1956.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. (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 2012; 23: 1341–7. Ann Oncol, 23, 1341–1347.

Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, García-Sáenz JA, Pereira JR, Prabhash K, Ciuleanu TE, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A, Jacobs I (2012). Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid: Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study. Journal of Thoracic Oncology, 7(12), 1823–1829.

Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M (2011). Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 69(2), 456–462.

Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, Leder BZ, Goessl C. (2009). Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 361(8), 745–755.

Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Van Poppel H, Chin J, Morote J, Gómez-Veiga F, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C (2011). Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet, 379(9810), 39–46.

Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC (2009). Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. Oral Oncology, 45(2), 164–172.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun (2010). Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. Journal of Clinical Oncology, 28(35), 5132–5139.

Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T, Fujita T (2010). A pilot case—control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Osteoporosis International, 21(5), 815–825.

Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, Calingaert B, Anthony MS (2012). Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 21(8), 810–817.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniades K (2009). Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Clinical Oncology, 27(32), 5356–5362.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Utade M, Shibahara T, Toyosawa S (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 35(1), 6–19.

9. Abkürzungsverzeichnis

AAOMS American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ARONJ/MRONJ Antiresorptiva- assoziierte- Osteonekrose des Kiefers/

Medikamenten- assoziierte- Osteonekrose des Kiefers

BP Bisphosphonate

BRONJ Bisphosphonat- assoziierte- Osteonekrose des Kiefers

CT Computertomographie

Dmab Denosumab

DVT Digitale Volumentomographie

MRT Magnetresonanztomographie

ONJ Kiefernekrose

PDS Parodontalspalt

PSA Panoramaschichtaufnahme

PSW Parodontalspalterweiterung

SPECT Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie

10. Erklärung des Eigenanteils

Die Konzeption der publizierten Originalarbeit erfolgte mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Alexandre Thomas Assaf und Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Die Durchführung der Datenerhebung erfolgte durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Alexandre Thomas Assaf, Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich, Herrn Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets, Frau Vivien Amberg, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Johannes Wikner, Herrn Dr. Dr. Florian Ewald, Herrn Dr. Dr. Ashkan Rashad, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Henning Hanken, und Herrn Dr. Dr. Jan Semmusch.

Die anschließende Datenanalyse geschah durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Alexandre Thomas Assaf und Frau Vivien Amberg mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich.

Die Verfassung des Manuskripts der Originalarbeit erfolgte in Zusammenarbeit durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Alexandre Thomas Assaf, Frau Vivien Amberg und Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich.

Die Promotionsschrift wurde von mir, Vivien Amberg, ohne fremde Hilfe und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Quellen verfasst.

11. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Reinhard Friedrich für die Überlassung des Themas, der Patientenmaterialien, Patientendaten und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Außerdem möchte ich mich besonders bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Alexandre Assaf, aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, bedanken für die herausragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern gebührt ein besonderer Dank für Ihre großartige Unterstützung während meines gesamten Studiums. Auch meiner Oma, Helga Pundt, bin ich zutiefst dankbar, für die stetige Motivation zur Beendigung dieser Arbeit. Für die Korrektur und nicht weniger unterstützende Motivation danke ich meinen Geschwistern Marvin und Sophia.

12. Lebenslauf

"Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt"

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.