

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöller

**Analyse der chirurgischen und antibiotischen Therapie bei
der medikamentenassoziierten Osteonekrose der
Kieferknochen im Stadium II und III**

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

vorgelegt von
Julij Pristup
aus Baku, Aserbaidshan

promoviert am 09. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

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

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

Erklärung

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

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

Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk

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

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


Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind durch Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk anonymisiert, von mir zusammengetragen und nach entsprechender Anleitung durch Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk von mir selbst ausgewertet worden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientendaten stammen aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 18.05.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Joachim E. Zöller für die Möglichkeit der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk, für seine Hilfe, die Beantwortung meiner Fragen und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich für die Ermutigung, die Ratschläge und den Glauben an mich danken.

Ich bedanke mich vor allem bei meiner Partnerin Kimberly für die Unterstützung, die vielen Stunden unserer Freizeit, den Ansporn und die Geduld.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	8
2.1. Bisphosphonate	10
2.2. Antiresorptive Medikamente – Denosumab	12
2.3. Osteonekrose des Kiefers.....	14
2.4. Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers.....	15
2.4.1. Pathophysiologie MRONJ	15
2.4.2. Risikofaktoren.....	17
2.5. Therapieformen der MRONJ	18
2.6. Zielsetzung	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1. Studiendesign.....	20
3.2. Datenerhebung.....	21
3.3. Untersuchte Variablen.....	22
3.4. Statistische Auswertung.....	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1. Demografische Daten.....	25
4.2. Grunderkrankungen	26
4.3. Lokalisation	27
4.4. Therapeutische Intervention.....	28
4.4.1. Chirurgische Intervention.....	28
4.4.2. Antibiotisches Regime	30

4.5.	Medikamenteneinnahme	32
4.6.	Konkomitante Entzündungen	33
4.6.1.	Erregerspektrum.....	33
4.6.2.	Isolierte Bakterien.....	33
4.6.3.	Bakterielles Resistenzverhalten gegenüber Antibiotika	34
5.	DISKUSSION	37
5.1.	Klinische Merkmale der Studienkohorte	37
5.2.	Verabreichte Medikamente	38
5.3.	Lokalisation der MRONJ	39
5.4.	Therapiemaßnahmen der MRONJ.....	40
5.5.	Antibiotisches Regime	42
5.6.	Konkomitante Infektionen.....	44
5.7.	Schlussfolgerung und Empfehlung.....	46
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	47
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN.....	57

Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AR-ONJ	Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose
ATP	Adenosintriphosphat
BRONJ	Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
ICD	International Classification of Diseases
K 10.28	Sonstige näher bezeichnete entzündliche Zustände der Kiefer
M 87.18	Knochennekrose durch Arzneimittel
MRONJ	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose
ONJ	Osteonekrose des Kiefers
OPG	Osteoprotegerin
PTHrP	Parathormon-verwandtes Peptid
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor - κ B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor - κ B Ligand
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

1. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ), welche im Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten und antiresorptiven Medikamenten auftritt, ist seit 2003 bekannt. Dennoch konnte bislang kein „Gold-Standard“ für die Behandlung der Erkrankung, die eine hohe Rezidivrate aufweist, etabliert werden.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Therapiekonzept der MRONJ im Stadium II und III im Hinblick auf das Infektionsmanagement des Hart- und Weichgewebes im Kieferbereich sowie das Ausmaß notwendiger chirurgischer Interventionen. Im Fokus steht dabei die Optimierung des perioperativen antibiotischen Regimes.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Krankheitsverläufen von 143 Patienten, die sich zwischen 2006 und 2015 mit dem Krankheitsbild der MRONJ im Stadium II und III in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandeln ließen. Erfasst wurden neben den demografischen Daten der Patienten der Erkrankungszeitpunkt sowie die Lokalisation der MRONJ. Wir betrachteten in diesem Zusammenhang die ursächliche Grunderkrankung, die damit einhergehende Medikation und die therapeutischen Interventionen, einschließlich dem antibiotischen Behandlungskonzept. Weitere wichtige Datenmengen sammelten wir aus der histopathologischen Auswertung konkomitanter, submuköser Infektionen. Hierbei konnten wir Zusammenhänge zwischen der Wahl der therapeutischen chirurgischen Intervention, dem perioperativen antibiotischen Regime und der Wundremission der MRONJ aufzeigen.

Gemäß dieser Studie sollte Clindamycin nicht mehr als zweckmäßige Option für die initiale perioperative antibiotische Behandlung von Patienten mit MRONJ-Stadium II und III angesehen werden. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Bakterien bevorzugen wir Piperacillin/Tazobactam für die initiale Therapie. Dennoch sollte das verabreichte Antibiotikum nach Eingang der mikrobiologischen Gutachten zum Resistenzverhalten der kultivierten Bakterien umgehend angepasst werden.

Die erweiterte Dekortikation birgt ein großes Potenzial, um die Progression der MRONJ zu hemmen und die Symptome der Patienten zu lindern. Neben den konservativen Behandlungsansätzen, welche die frühe Detektion und die Verbesserung der oralen Hygiene beinhalten, kann diese Therapieform zur Prävention der Patienten vor der Segmentresektion oder der marginalen Resektion des Kiefers genutzt werden. Dennoch ist in vielen Fällen mehr als eine Intervention notwendig, um dieses Ziel zu erreichen.

2. Einleitung

Bisphosphonate sind in der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen oder Osteoporose weitverbreitet (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004, Mucke, Deppe et al. 2016). Die Erstbeschreibung der medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) reicht über ein Jahrzehnt zurück, dennoch ist die Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt (Marx 2014).

Zur Definition der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) stellte die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) drei Charakteristika dieser Erkrankung auf: Die betroffenen Patienten müssen nachweisbar zum Zeitpunkt des Auftretens der BRONJ oder zuvor eine Behandlung mit Bisphosphonaten erhalten haben, ein Areal freiliegenden Kieferknochens, der über einen Zeitraum von mehr als acht Wochen freiliegt und nekrotische Anteile ausweist, muss vorhanden und eine vorangegangene Radiatio im Kieferbereich ausgeschlossen sein (Ruggiero, Dodson et al. 2009).

Im Fokus stehen in Ergänzung zu den Bisphosphonaten ebenso andere antiresorptive (bone-targeted) Medikamente. Präparate wie Denosumab erfahren zunehmend Aufmerksamkeit, da hierbei als unerwünschte Arzneimittelwirkung ebenfalls Osteonekrosen des Kiefers auftreten (Sivolella, Lumachi et al. 2013, Dupic, Collangettes et al. 2015, Sidhu 2015). Aus diesem Grund wird von der AAOMS der Terminus „Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers“ bevorzugt. Es schließt eindeutig antiresorptive und antiangiogenetische Medikamente sowie Bisphosphonate in die Gruppe der Wirkstoffe ein, die für die Kieferosteonekrosen verantwortlich sind (Ruggiero, Dodson et al. 2014, Ruggiero and Kohn 2015). Infolgedessen wird die MRONJ in der Literatur teilweise als unerwünschte Arzneimittelwirkung denn als eine kausale Erkrankung beschrieben (Bedogni, Fusco et al. 2012, Rupel, Ottaviani et al. 2014). Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) einigte sich auf die Nomenklatur „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ (AR-ONJ), hierbei werden Bisphosphonate und Denosumab zu den Antiresorptiva gezählt (Schiegnitz, Al-Nawas et al. 2018).

Neben den antiresorptiven Medikamenten und Bisphosphonaten, die in der Entstehung der MRONJ eine Schlüsselrolle spielen, werden Bakterien wie *Actinomyces* spp. von einigen Autoren als Einflussfaktoren auf die Ätiopathogenese der Erkrankung gesehen (Schipmann, Metzler et al. 2013, Koerdt, Dax et al. 2014).

Der Erreger *Actinomyces* spp. wird häufig in Gewebeproben von Kieferosteonekrosen vorgefunden (De Ceulaer, Tacconelli et al. 2014). Dennoch ist die Rolle von *Actinomyces* spp. und anderen Besiedlern der Mundhöhle noch nicht in Gänze geklärt, da diese Bakterien das Potenzial für opportunistische Infektionen bergen könnten (Naik and Russo 2009, Katsarelis, Shah et al. 2015).

Einleitung

Lokale Knochen- und Weichteilinfektionen werden nicht als die primäre Ätiologie der MRONJ angesehen, jedoch hat das Infektionsgeschehen einen Einfluss auf die Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung. Für ein besseres Verständnis und die Optimierung des Therapiekonzeptes sollte dieser Zusammenhang untersucht werden (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

2.1. Bisphosphonate

Bisphosphonate wurden erstmals im Jahre 1865 in Deutschland hergestellt und fanden zunächst ausschließlich im industriellen Sektor Verwendung. Sie wurden als Korrosionsinhibitoren oder Komplexbildner im Dünger und in der Ölindustrie genutzt (Fleisch 1998).

Nach der Entdeckung der antikalzifizierenden Wirkung des endogenen Pyrophosphats *in vitro* wurde zur Umgehung der enzymatischen Hydrolyse das analoge Bisphosphonat *in vivo* eingesetzt (Fleisch 1998).

In der chemischen Strukturformel des Pyrophosphats ist das zentrale Sauerstoffatom (P-O-P) bei dem Bisphosphonat durch ein Kohlenstoffatom (P-C-P) ersetzt. Bisphosphonate haben zwei wichtige therapeutische Funktionen: sie inhibieren sowohl die Kalzifikation des Knochens als auch die Knochenresorption (Fleisch 1998, Wong, Stockler et al. 2012).

Bisphosphonate werden in der Behandlung der schweren Osteoporose, des multiplen Myeloms und weiterer maligner Erkrankungen mit Knochenmetastasen, wie Mamma- und Prostatakarzinom, eingesetzt (Koy, Schubert et al. 2015).

Die Pathophysiologie der tumorbedingten Knochenmetastasen führt zu einer erhöhten Knochenumbaurate aufgrund der Dysbalance zwischen Knochenresorptions- und Remodelling-Prozessen. Die Resorption des Knochens findet durch Osteoklasten statt, deren Aktivität in einem komplexen Zyklus gesteuert wird. Das Protein Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) stimuliert die Osteoklastogenese, wohingegen Osteoprotegerin (OPG) durch die Bindung an RANKL die Differenzierung sowie die Apoptose von Osteoklasten hemmt. Beide Proteine werden von Osteoblasten sezerniert, die Regulation findet durch Zytokine und Hormone statt (Mundy 2002, Wong, Stockler et al. 2012). Das Parathormon aktiviert die Sezernierung von RANKL und hemmt die Expression von OPG.

Die Tumorzellen sezernieren das Parathormon-verwandte Peptid (PTHrP), welches durch oben beschriebenen Mechanismus zu einem erhöhten RANKL/OPG-Gradienten führt und somit eine erhöhte Osteoklastenaktivität generiert. Die Osteoklasten setzen ihrerseits Wachstumsfaktoren frei, wodurch das Tumorwachstum stimuliert wird. Auf diese Art sind Tumorzellen und Osteoklasten in einem sich selbst aufrechterhaltenden Prozess involviert, der zu einer erhöhten Knochenresorption und einem gesteigerten Tumorwachstum führt (Martin and Suva 1989, Bendre, Gaddy et al. 2003, Wong, Stockler et al. 2012).

Die erhöhte Knochenresorption führt zu einer vermehrten renalen Absorption von Kalzium, wodurch eine Hyperkalzämie bedingt wird (Mundy 2002).

Durch die Bindung an Hydroxylapatit in den Resorptionslakunen unterhalb der Osteoklasten wird das Bisphosphonat beim Knochenabbau freigesetzt und durch die Osteoklasten aufgenommen. Intrazellulär kommt es zur Hemmung der Neurekrutierung der Osteoklasten aus ihren Vorstufen sowie zur Induktion der Apoptose (Schubert, Klattke et al. 2012). Die

Einleitung

dadurch negativ beeinflusste Knochenumbaurate und entsprechend höhere Knochendichte wird therapeutisch genutzt (Wong, Stockler et al. 2012, Koy, Schubert et al. 2015).

Zudem inhibieren Bisphosphonate die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) und beeinflussen dadurch die Angiogenese sowie die Proliferation der Tumorzellen (Wood, Bonjean et al. 2002, Vincenzi, Santini et al. 2003, Williamson 2010, Schubert, Klatter et al. 2012).

Bisphosphonate werden in zwei Gruppen unterteilt: die stickstoffhaltigen und nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonate. (Sigua-Rodriguez, da Costa Ribeiro et al. 2014).

Die nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonate werden intrazellulär in Adenosintriphosphat (ATP) analoge Moleküle umgewandelt, welche in hoher Konzentration, aufgrund der Inhibition ATP-abhängiger Enzyme, für die Osteoklasten toxisch werden. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen die Farnesylpyrophosphatsynthase im Mevalonsäure-Stoffwechsel, es kommt zur Verminderung des für die Osteoklasten lebenswichtigen Geranylgeranylpyrophosphats (Fleisch 1998, Roelofs, Thompson et al. 2006).

Zu der Gruppe der nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonate gehören die Pharmazeutika Etidronat und Clodronat. Beispiele für die neueren, stickstoffhaltigen Bisphosphonate sind die Präparate Pamidronat, Alendronat, Ibandronat und Zoledronat (Schubert, Klatter et al. 2012, Sigua-Rodriguez, da Costa Ribeiro et al. 2014).

Die Wirksamkeit der Bisphosphonate wird in der relativen Potenz im Vergleich zum Bisphosphonat der I. Generation Etidronat angegeben, dabei zeigt das Bisphosphonat der II. Generation Alendronat eine 1.000-fache und das Bisphosphonat der III. Generation Zoledronat eine 20.000-fache Wirksamkeitssteigerung (Schubert, Klatter et al. 2012).

Die Verabreichungsform der Präparate unterscheidet sich nach oraler und intravenöser Gabe, wobei die intravenöse Gabe deutlich höhere Absorptionsraten sowie Anreicherung des Medikaments im Körper zeigt und somit vor allem bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen wie dem multiplen Myelom oder Knochenmetastasen bei einem Mamma- oder Prostatakarzinom zum Einsatz kommt (Williamson 2010, Schubert, Klatter et al. 2012, Sigua-Rodriguez, da Costa Ribeiro et al. 2014). Oral verabreichte Bisphosphonate zeigen eine geringe Absorptionsrate von etwa 1% der Gesamtdosis, sie werden zur Behandlung der Osteoporose genutzt (Marx, Cillo et al. 2007, Lo, O'Ryan et al. 2010).

Die Halbwertszeit von Bisphosphonaten im Knochen beträgt bis zu zehn Jahre und erklärt das Vorkommen unerwünschter Nebenwirkungen lange nach Absetzen des Medikaments (Saia, Blandamura et al. 2010, Baron, Ferrari et al. 2011, Curi, Cossolin et al. 2011, Schubert, Klatter et al. 2012).

2.2. Antiresorptive Medikamente – Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper zum RANKL-Protein. Es wird zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen sowie zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhter Frakturgefahr eingesetzt (Silver 2010, Malan, Ettinger et al. 2012).

Ähnlich dem Bisphosphonat verfolgt Denosumab durch die Inhibition der Osteoklasten und dem damit einhergehenden Absenken der Knochenumbaurate das gleiche therapeutische Ziel zur Aufrechterhaltung der Knochendichte (Epstein, Epstein et al. 2012).

Die Differenzierung der Osteoklasten wird maßgeblich von der RANK-RANKL- Interaktion gesteuert. Das membranständige RANKL-Protein der Osteoblasten bindet an den membranständigen RANK-Rezeptor der Osteoklasten und stimuliert die Differenzierung und die Bindung dieser an den Knochen sowie die Inhibition der Osteoklastenapoptose (Hsu, Lacey et al. 1999, Takahashi, Udagawa et al. 1999).

Die Pharmakologie des Denosumab beruht auf der Wirkungsweise von Osteoprotegerin, einem Molekül, welches von den Osteoblasten sezerniert wird. OPG reguliert die Interaktion von RANK und RANKL, indem es durch die Bindung an RANKL die Differenzierung der Osteoklasten hemmt und zugleich ihre Apoptose stimuliert (Delmas 2008, Malan, Ettinger et al. 2012, Sivoilella, Lumachi et al. 2013).

Der Einsatz von rekombinanten OPG zur therapeutischen Nutzung dieses Mechanismus wies in vivo eine rasche Verstoffwechslung und damit einhergehende inadäquate Wirkung auf die Knochenumbaurate auf (Bekker, Holloway et al. 2001). Die ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften führten zur Entwicklung des humanen monoklonalen Antikörpers Denosumab, welcher die Eigenschaften von OPG imitiert, jedoch eine höhere Plasmahalbwertszeit von 25 bis 29 Tagen aufweist (Kostenuik 2005, Yonemori, Fujiwara et al. 2008, Malan, Ettinger et al. 2012).

Die therapeutische Wirkung des Medikaments wird bei Patienten mit Knochenmetastasen durch monatliche subkutane Injektionen von 120mg Denosumab erreicht. Bei dieser Dosierung zeigt sich eine ähnlich hohe Inzidenz für Osteonekrosen des Kiefers wie bei der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten von 1,5% (Kyrgidis and Toulis 2011, Saad, Brown et al. 2012, Sivoilella, Lumachi et al. 2013).

Zur Behandlung der Osteoporose erhalten Patienten eine halbjährliche subkutane Injektion von 60mg Denosumab, hierbei kommt es nur selten zur Ausbildung einer Osteonekrose des Kiefers (Papapoulos, Lippuner et al. 2015).

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten weist Denosumab eine geringe Halbwertszeit auf und wird nicht in die Knochenmatrix aufgenommen (Kostenuik 2005, Baron, Ferrari et al. 2011). Hierdurch kann ein kurzfristiges Absetzen des Medikaments dessen Wirkung reversibel

Einleitung

machen und zur erfolgreichen Behandlung der MRONJ genutzt werden (Taylor, Middlefell et al. 2010, Baron, Ferrari et al. 2011).

2.3. Osteonekrose des Kiefers

Die Nekrose des Knochens beschreibt den Untergang lebenden Knochengewebes. Nekrosen treten typischerweise infolge eines entzündlichen Prozesses auf (Fondi and Franchi 2007). Eine Entzündung des Knochens wird bei alleiniger Beteiligung der Kompakta als Ostitis bezeichnet; ist ausschließlich das Knochenmark beteiligt, liegt eine Osteomyelitis vor. Entzündungen des Knochens betreffen in der Regel jedoch sowohl Kompakta als auch das Knochenmark. Die Bezeichnung „Osteomyelitis“ hat sich im medizinischen Sprachgebrauch für die Benennung dieser Mischform durchgesetzt (Al-Nawas and Kämmerer 2009).

Im Bereich des Kiefers kann die Osteomyelitis sowohl als lokales und begrenztes als auch auf weite Kieferabschnitte ausgedehntes Geschehen verlaufen. Ein Übertritt des entzündlichen Prozesses auf Weichgewebe und weitere Anteile des Skeletts, wie die Schädelbasis, ist zudem möglich (Baltensperger, Grätz et al. 2004, Al-Nawas and Kämmerer 2009).

Entzündungen des Kieferknochens können neben einer bakteriellen Ursache auch physikalische Reize zugrunde liegen. Diese können in Form mechanischer Einwirkung wie okklusale Traumen oder energiereicher Strahlen im Rahmen einer Radiotherapie auf den Knochen einwirken (Hudson 1993, Farah and Savage 2003, Nabil and Samman 2011).

Eine durch Bakterien ausgelöste Osteomyelitis erfordert zumeist eine lokale Eintrittspforte, über die Erregerkeime in den Knochen eindringen können. Im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich wird die Integrität des Knochens vor allem durch Zähne unterbrochen, wodurch eine Verbindung von der Mundhöhle zum Knochen hergestellt wird. Pathogene Mundhöhlenkeime können über Wurzelkanäle avitaler Zähne oder bei Zähnen mit fortgeschrittener Parodontopathie über das Parodont in den Knochen eindringen (Mosier 2015). Verletzungen wie Kieferbrüche, chirurgische Eingriffe am Knochen, beispielsweise die Osteotomie eines Zahnes, und Weichteilentzündungen können ebenfalls als Eintrittspforte für Bakterien dienen. Dennoch muss eine Kontamination des Knochens nicht unmittelbar zur Osteomyelitis führen; entscheidende Faktoren sind hierbei die Pathogenität und Virulenz der Keime, die zelluläre und humorale Abwehr sowie die lokale Durchblutung des Knochens (Hudson 1993, Khan, Morrison et al. 2015).

2.4. Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers

Die Erstbeschreibung der BRONJ reicht in das Jahr 2003 zurück. Oral- und Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen berichteten von einer wachsenden Anzahl an Patienten mit dem klinischen Bild des freiliegenden devitalen Knochens. Das betroffene Patientenkollektiv wies eine langjährige Behandlung mit Bisphosphonaten (Pamidronat, Zoledronat u.a.) auf, und die Läsionen in Form von persistierenden, nicht heilenden Extraktionsalveolen sowie Areale von freiliegendem Kieferknochen waren für das chirurgische Debridement und die Antibiotikatherapie nicht empfänglich (Marx 2003, Ruggiero, Mehrotra et al. 2004).

Unter den unterschiedlichen Bisphosphonat-Präparaten zeigten vor allem Bisphosphonate der II. und III. Generation ein erhöhtes Auftreten der unerwünschten Nebenwirkung einer Osteonekrose des Kiefers (ONJ) (Hoffmann, Jung et al. 2008). Hierbei ist die Entwicklung einer ONJ umso wahrscheinlicher, je höher die Potenz des verabreichten Medikaments ist (Ruggiero, Dodson et al. 2009). Die ungefähre Zeitperiode, nach der sich die BRONJ erstmals manifestiert, beträgt ein bis zwei Jahre, wobei in der Literatur auch Angaben von vier bis sechs Monaten nach Verabreichung der Bisphosphonate zu finden sind (Saad, Brown et al. 2012). Das Auftreten einer BRONJ in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Dosen und Applikationsform konnte ebenfalls nachgewiesen werden. So birgt insbesondere die intravenöse Verabreichung von Bisphosphonaten mit einer Inzidenz von 7% im Vergleich zu der oralen Gabe der Medikamente und der damit assoziierten Inzidenz von 0,1% ein hohes Risiko für die Entwicklung der Kieferosteonekrose (Lo, O'Ryan et al. 2010, Epstein, Epstein et al. 2012, Kuhl, Walter et al. 2012).

2.4.1. Pathophysiologie MRONJ

Trotz der bereits lange zurückliegenden Erstbeschreibung der BRONJ ist der genaue Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt. Die unterschiedlichen Hypothesen beschäftigen sich mit dem Konzept des bone remodelling, dem infektiösen Geschehen und mit der Hemmung der Angiogenese (Marx 2003, Ruggiero, Dodson et al. 2014).

Die verschiedenen Bisphosphonate (nicht stickstoffhaltig/stickstoffhaltig) weisen abweichende Wirkungsmechanismen auf. Durch die analoge Struktur der Bisphosphonate im Vergleich zu ATP kommt es zu einer Einlagerung der Bisphosphonate in den Osteoklasten, was eine Apoptose derselben zur Folge hat (Roelofs, Thompson et al. 2006). Die Osteoklasten nehmen eine zentrale Rolle im Prozess der Knochenresorption, des Knochenremodellings und der Knochenheilung ein; durch ihre Hemmung kommt es maßgeblich zu einer negativen Beeinflussung der Knochenneubildungsrate (Baron, Ferrari et al. 2011). Diese Effekte sind nicht allein auf den Kieferknochen beschränkt, jedoch zeigen sich die Auswirkungen im Sinne einer Osteonekrose aufgrund der erhöhten Knochenumbaurate bei Parodontalerkrankungen, vor allem in der Maxilla und Mandibula (Aghaloo, Kang et al. 2011, Ruggiero, Dodson et al. 2014).

Einleitung

Ferner weisen die Kiefer über die Zähne und speziell das Parodontium als besonderes Merkmal eine direkte Verbindung des Alveolarknochens zur Außenwelt auf. Parodontale Entzündungsgeschehen sowie odontogene Infektionen sind weitere Einflussfaktoren auf die Pathogenese der BRONJ (Hoff, Toth et al. 2008, Dimopoulos, Kastiris et al. 2009). Insbesondere der Erreger *Actinomyces* spp. kommt vermehrt in Biopsien von nekrotischem Knochen von Patienten, die an einer BRONJ leiden, vor (Hansen, Kunkel et al. 2006, Ruggiero, Dodson et al. 2014).

In Verbindung mit dem Bisphosphonat Zoledronat wurden in der Vergangenheit zudem antiangiogenetische Effekte nachgewiesen (Wood, Bonjean et al. 2002, Santini, Vincenzi et al. 2003). Diese Publikationen unterstützen die Hypothese, dass die Kieferosteonekrose der Untergang des Knochens nach Unterbrechung der Gefäßversorgung ist (Allen and Burr 2009, Landesberg, Woo et al. 2011). Allerdings liegen keine Daten über die Hemmung der Angiogenese in Verbindung mit der Gabe von Denosumab vor (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Der monoklonale Antikörper Denosumab ist in jüngerer Vergangenheit vermehrt in Assoziation mit Kieferosteonekrosen gebracht worden (Henry, Costa et al. 2011, Yamashita and McCauley 2012, Stopeck, Fizazi et al. 2016). Somit kann der Fokus bei der Betrachtung der Thematik nicht mehr allein auf den Bisphosphonat-Präparaten liegen. Über die Bindung von Denosumab an RANKL kommt es zu einer Hemmung der Osteoklasten und somit ähnlich den Bisphosphonaten zur Hemmung des bone remodelling Prozesses (Baron, Ferrari et al. 2011). Um der aktuellen Situation gerecht zu werden, definierte die AAOMS in ihrem Positionspapier von 2014 den inzwischen etablierten Begriff der „Medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers“. Die ursprünglichen Charakteristika der Erkrankung wurden um den Punkt der aktuellen oder vorausgegangenen Therapie mit antiresorptiven oder antiangiogenetischen Medikamenten ergänzt (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Patienten, die entsprechend ihrer Anamnese die obigen Kriterien erfüllen, werden anhand aktueller klinischer und radiologischer Befunde in unterschiedliche Gruppen unterteilt (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

Das Staging-System der AAOMS dient der Klassifikation des Schweregrades der Erkrankung, um nicht zuletzt eine rationale Therapieleitlinie anbieten und die Prognose der Behandlung einschätzen zu können. Asymptomatische Patienten ohne Nachweis von nekrotischem Knochen werden der Risikogruppe zugeordnet. Patienten mit unspezifischen klinischen und radiologischen Befunden und Symptomen im Sinne odontogener oder ossärer Schmerzen unklarer Genese, allerdings ohne den Nachweis von nekrotischem Knochen, befinden sich im Stadium 0 der MRONJ. Im Stadium I weist der Patient freiliegenden nekrotischen Knochen im Bereich der Kiefer auf, bleibt jedoch asymptomatisch und ohne klinischen Nachweis einer Infektion. Im Stadium II gibt der Patient Schmerzen an. Ferner sind, neben freiliegendem nekrotischen Knochen, klinische Anzeichen einer Infektion vorhanden. Das Stadium III zeichnet sich neben den oben genannten Kriterien durch pathologische Frakturen, extraorale

Fisteln oder bis an den Unterrand der Mandibula reichende Osteolysezonen aus (Ruggiero, Dodson et al. 2009, Otto, Schreyer et al. 2012, Ruggiero, Dodson et al. 2014, Weber, Camilotti et al. 2016).

2.4.2. Risikofaktoren

Das Risiko, eine MRONJ zu erwerben, ist neben der Art der Medikation auch von deren Dauer abhängig. Patienten, die aufgrund von kanzerösen Erkrankungen einer antiresorptiven Therapie unterliegen, weisen ein etwa 100-fach höheres Risiko für eine Kieferosteonekrose auf als Patienten, die aufgrund von Osteoporose antiresorptive Medikamente erhalten (Ruggiero, Dodson et al. 2014). In der Bisphosphonat-Therapie kommen zudem Präparate unterschiedlicher Potenzen zum Einsatz, mit der Potenz des Medikaments erhöht sich die Effizienz desselben, aber auch das Risiko für die Entstehung einer Osteonekrose (Ruggiero, Dodson et al. 2009). Ferner ist eine Zunahme der Inzidenz von MRONJ bei Patienten mit langjähriger intravenöser Bisphosphonat-Gabe oder Denosumab-Therapie sowie bei kontinuierlicher oraler Bisphosphonat-Verabreichung zu erwarten. Das Risiko steigt mit jedem weiteren Behandlungsjahr an, wobei die MRONJ im Mittel nach 16 Monaten bei Zoledronat bzw. nach 20 Monaten bei Denosumab nach Beginn der Verabreichung auftritt (Henry, Costa et al. 2011, Saad, Brown et al. 2012).

Als lokale Risikofaktoren für die Entstehung der MRONJ gelten inflammatorische dentogene Erkrankungen sowie dentoalveoläre chirurgische Eingriffe, bei denen Manipulationen am Knochen durchgeführt werden. Dies beinhaltet das Einbringen dentaler Implantate, periapikale und parodontale chirurgische Maßnahmen sowie Zahnextraktionen (Ruggiero, Dodson et al. 2009, Tsao, Darby et al. 2013, Gabbert, Hoffmeister et al. 2015). Speziell die Extraktion von Zähnen bei Patienten unter antiresorptiver Therapie wird in der Literatur mehrfach als Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteonekrose herausgestellt (Fehm, Beck et al. 2009, Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009, Saad, Brown et al. 2012). Hierbei ist das Risiko bei oraler Einnahme von Bisphosphonaten mit 0,5% vergleichbar gering (Kunchur, Need et al. 2009). Für die intravenöse Verabreichung von Bisphosphonaten, vor allem Zoledronat, sind Werte von 1,6 bis 14,8% in der Literatur zu finden (Yamazaki, Yamori et al. 2012, Scoletta, Arata et al. 2013, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Ein vergleichbares Risiko besteht bei intrakutaner Denosumab-Injektion (de Oliveira, Brizeno et al. 2016).

Weitere, das Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose amplifizierende Faktoren sind Vorerkrankungen und die damit einhergehende Medikation der Patienten. Vor allem Diabetes mellitus und chronische Corticosteroid-Therapie scheinen ungünstige Prädispositionsfaktoren zu sein (Saad, Brown et al. 2012, Tsao, Darby et al. 2013, de Oliveira, Brizeno et al. 2016). Zudem wird die Kombination der antiresorptiven und der antiangiogenetischen Therapie, z.B. mit Bevacizumab oder Sunitinib, bei Tumorpatienten mit dem gehäuften Auftreten der MRONJ in Verbindung gebracht (Guarneri, Miles et al. 2010, Ruggiero, Dodson et al. 2014).

2.5. Therapieformen der MRONJ

In der Handhabung der MRONJ konnte bislang kein „Gold-Standard“ etabliert werden, die Behandlungskonzepte reichen von nicht-chirurgischen Ansätzen bis hin zu chirurgischen Interventionen mit oder ohne adjuvante nicht-chirurgischen Strategien wie die hyperbare Sauerstofftherapie (Rollason, Laverriere et al. 2016). Wenn konservative Behandlungsmaßnahmen versagen, werden invasive, chirurgische Maßnahmen wie das lokale Debridement, die Osteoplastik, Sequesterotomie und Segmentosteotomie durchgeführt (Atalay, Yalcin et al. 2011, Klingelhoffer, Zeman et al. 2016, Mucke, Koerdt et al. 2016). Die Heilungsergebnisse variieren zwischen den unterschiedlichen Stadien der MRONJ bei Anwendung von nicht-chirurgischen oder konservativen Behandlungsprozeduren, fallen jedoch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zugunsten der chirurgischen Interventionen aus (Rupel, Ottaviani et al. 2014, Ristow, Otto et al. 2015). Die Durchführung extensiver chirurgischer Prozeduren dagegen führt unabhängig vom Stadium der Erkrankung zu gut vorhersehbaren Resultaten bei der Heilung (Rupel, Ottaviani et al. 2014). Das ideale Behandlungsziel besteht in der vollständigen Beseitigung der MRONJ/BRONJ sowie der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten durch Schmerzlinderung und Infektionsmanagement (Weber, Camilotti et al. 2016).

2.6. Zielsetzung

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit dem klinischen Verlauf der medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers. Untersucht wird der Zusammenhang zwischen der antibiotischen Therapie von purulenten, submukösen Infektionen des Hart- und Weichgewebes im Kieferbereich und dem Auftreten von Rezidiven. Des Weiteren soll dargestellt werden, welche chirurgischen Interventionen nötig sind, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, und in welchem Umfang die chirurgische Therapie erfolgen muss.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Diese Studie untersucht retrospektiv die Krankheitsverläufe von Patienten, die sich mit der Diagnose der MRONJ im Zeitraum Juni 2006 bis Oktober 2015 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandeln ließen.

Die Einschlusskriterien richteten sich nach den aktuellen Richtlinien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons für das Stadium II und III der MRONJ. Zudem musste eine vorangegangene oder noch andauernde Therapie mit Bisphosphonaten oder antiresorptiven Medikamenten in der Anamnese der Patienten bestätigt worden sein. Teilweise lagen auch Kombinationen beider Präparate im Verlauf der Therapie der Grunderkrankung vor.

Des Weiteren sollte ein eindeutiger histopathologischer Befund, der eine MRONJ bzw. BRONJ nachwies, vorliegen. Die Dokumentation eines klinischen Befundes über ein Areal freiliegenden und nekrotischen Knochens der Maxilla oder Mandibula in Kombination mit Schmerzen, lokalem Erythem der Mundschleimhaut und fehlender Tendenz zur Wundheilung bildete eine weitere Voraussetzung. In die Studie eingeschlossene Patienten sollten des Weiteren mindestens eine vorangegangene chirurgische Intervention als Therapie der MRONJ erhalten haben.

Ebenfalls wurden purulente submuköse Infektionen in topografischer Nähe zu den nekrotischen Knochenarealen untersucht.

Alle einbezogenen Patienten wiesen bei Einschluss in diese Studie ein beschwerdefreies Zeitintervall von mindestens zwölf Monaten auf.

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren eine abweichende oder unklare histopathologische Beurteilung des intraoperativ gewonnen Biopsats (Osteomyelitis, Radioosteonekrose), unklare oder fehlende Angaben zur Medikation der Grunderkrankung, sowie der Nachweis einer vorangegangenen Radio- oder Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich.

3.2. Datenerhebung

Zur Erhebung der Patientenfälle nutzten wir die chronologisch geführten OP-Bücher der Klinik der Jahre 2006 bis 2015. Zusätzlich wurden die Patientenfälle mit den ICD-Codes M87.18 und K10.28 unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien betrachtet. Die Zuweisung der Patienten in die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln erfolgte durch niedergelassene Zahnärzte und Oralchirurgen.

Als Datenquellen dienten die im Archiv aufbewahrten Patientenunterlagen und die im Universitätsklinikum Köln verwendete Elektronische Patientendatenbank ORBIS (Agfa Healthcare, Bonn, Deutschland). Die analogen und vorwiegend digital vorliegenden Dokumente umfassten die stationär geführten Patientenakten, die Operationsberichte und die Entlassungsbriefe der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln. Des Weiteren waren die Befunde des Instituts für Pathologie und die Befundberichte des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität zu Köln in der Datenbank hinterlegt. Weitere Epikrisen der Patienten von anderen medizinischen Abteilungen, wie der Klinik für Innere Medizin oder der Klinik für Frauenheilkunde, sowie von niedergelassenen Fachärzten und Hausärzten waren ebenfalls digital archiviert und konnten so im Zuge der Datenerhebung verarbeitet werden.

Die Behandlung während der ambulanten Nachsorgetermine der Patienten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln wurde in der Orbis-Datenbank dokumentiert und ebenfalls ausgewertet. Im Rahmen dieser Termine fand eine Kontrolle des Operationsgebietes statt, bis eine vollständige lokale Wundheilung eingetreten war, keine rezidivierenden Mundschleimhautdefekte oder Fisteln zu erkennen waren und die Abwesenheit von Schwellungen und Schmerzen erreicht wurde. Die Patienten waren angewiesen, die Antibiose nach Entlassung aus dem Krankenhaus bis zur vollständigen Wundremission oral fortzusetzen. Zudem wurden sie zur Verbesserung der häuslichen Mundhygiene, auch unter Einsatz der antimikrobiellen Mundspüllösung Chlorhexidin, und zu engmaschigen Kontrolluntersuchungen bei ihren Hauszahnärzten motiviert.

Die Verarbeitung der Falldaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 22, IBM, California, USA). Allen vorgegebenen Variablen dieser Studie wurden Werte in einer elektronischen Datenbank zugeordnet. Die Übertragung der Patientendaten aus den Datenquellen lief bei fortlaufender Nummerierung anonymisiert ab.

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Declaration of Helsinki (2002) durchgeführt. Aufgrund der rein retrospektiven Natur dieser Studie stellte die lokale Ethikkommission diese Studie von einem spezifischen Ethikantrag frei.

3.3. Untersuchte Variablen

Die erhobenen Daten wurden in die Studiendatenbank eingepflegt. Dabei wiesen wir jedem Patientenfall die untersuchten Parameter als Variablen zu. Die Variablen wurden in auswählbare Kategorien unterteilt, denen die Datenwerte zugeordnet wurden. Die Erfassung der klinischen Patientendaten beinhaltete das Geschlecht und das Alter der Patienten. Der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der MRONJ-typischen Defekte, ihre Lokalisation in Bezug auf den Ober- oder den Unterkiefer sowie die klinische Ausdehnung definierten weitere Variablen der Studiendatenbank. Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch die Auswertung der histopathologischen Gutachten intraoperativ gewonnener Biopsate.

Aus den Krankengeschichten wurden die zugrunde liegenden Erkrankungen (z.B. Mammakarzinom, Osteoporose) extrahiert. Die damit in Zusammenhang stehende Medikation mit Bisphosphonaten und antiresorptiven Medikamenten wurde in Hinsicht auf den Namen des Präparates und Art der Verabreichungsform, intravenös, subkutan oder orale Gabe, dokumentiert. Zudem wurden die Dauer, die Dosierung und die Frequenz der Medikamentengabe erhoben.

Die Evaluation der Therapiedaten anhand der Entlassungsbriefe und der Operationsberichte lieferte Daten zur operativen oder nicht-operativen Behandlung der MRONJ. Das chirurgische Vorgehen gliederte sich in oberflächliches lokales Wunddebridement, lokale, auf eine Breite von bis zu drei Zähnen begrenzte Dekortikation oder erweiterte, über eine Breite von drei Zähnen hinausgehende Dekortikation. Weitere Kategorien dieser Variable bildeten die Sequesterotomie und erweiterte Dekortikation, marginale Resektion mit Aufrechterhaltung der Knochenkontinuität und Segmentresektion ohne Erhalt der Knochenkontinuität. Dabei hatten alle chirurgischen Eingriffe die Entfernung des nekrotischen Knochens gemeinsam. Die Durchführung der Dekortikation oder der Resektion erfolgte bis zum Erreichen gesunder Knochensubstanz an den Rändern der Nekrose.

Zusätzlich zum operativen Vorgehen wurde bei allen Patienten ein antibiotisches Regime initiiert. Die perioperative Antibiotikagabe im Rahmen des stationären Aufenthaltes entsprach der Standardmedikation der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln. Über einen intravenösen Zugang bekamen die Patienten Ampicillin/Sulbactam drei Mal täglich à 3g oder Clindamycin drei Mal täglich à 600mg.

Zur Integration der Rezidivfälle in die Datenbank wurden entsprechende Variablen eingefügt. In manchen Fällen waren bis zu vier operative Eingriffe bis zum Erreichen der vollständigen Remission notwendig. Jeder therapeutischen Intervention wurden die Lokalisation, die Ausdehnung des Defektes und die Dauer des Klinikaufenthaltes zugeordnet.

Die Auswertung mikrobiologischer Gutachten erweiterte die Studiendatenbank um die Variablen „Haupt-“ und „Begleitkeim“. Die Bakterienkulturen wurden auf ihr Resistenzverhalten

Material und Methoden

gegenüber ausgewählten Antibiotika untersucht und nach ihrer Sauerstoffempfindlichkeit sowie Gram-Färbung (anaerob/aerob, grampositiv/gramnegativ) kategorisiert. Die intraoperativ gewonnenen mikrobiellen Proben stammten von purulenten konkomitanten Superinfektionen in unmittelbarer topografischer Relation zu der MRONJ. Sie zeigten sich zum Beispiel in Form einer submukösen putriden Infektion.

3.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung der elektronischen Datenbank der Studie fand mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 22, IBM, California, USA) statt. Nach Ermittlung der Anzahl vollständiger Datensätze führten wir eine deskriptive Auswertung der Daten durch, um die Variablenverteilung in der Studienkohorte darzustellen. Für die numerischen Variablen wurden das Minimum, das Maximum, der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Nominale Variablen wurden in Hinblick auf die relative Häufigkeit betrachtet.

Die statistische Verteilungsanalyse der klinischen Variablen in Assoziation zu den Verlaufsvariablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ definiert. Zur Ermittlung der Korrelation zwischen den therapeutischen Interventionen, operativ oder nicht-operativ, und den zugehörigen Verlaufsdaten (z.B. die Länge des stationären Aufenthalts) nutzten wir den Tau-b-Test nach Kendall. Die p-Werte sind hierbei zweiseitig und ein Signifikanzniveau von $< 0,05$ ist definiert.

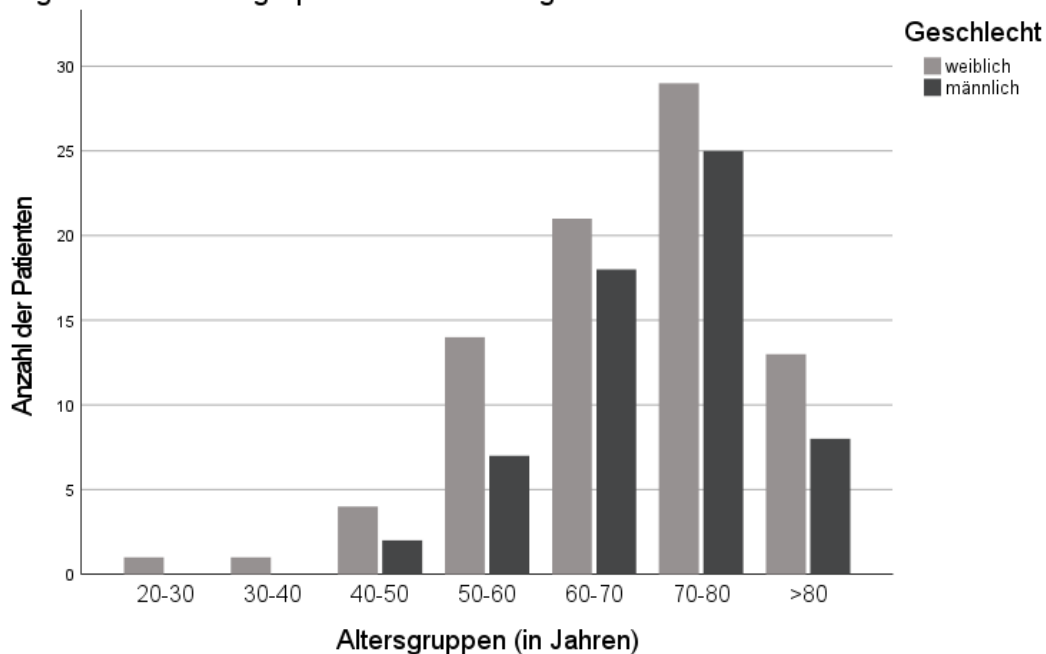
4. Ergebnisse

4.1. Demografische Daten

In dem Erhebungszeitraum Juni 2006 bis Oktober 2015 der Studie wurden 143 Patienten mit MRONJ Stadium II und III in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandelt. Das Patientenalter bei Erstdiagnose reichte von 28 bis 89 Jahren; es betrug im Mittel 68,6 Jahre (SD 11,3). Das Verhältnis von Frauen zu Männern zeigte mit 58% zu 42% eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechts.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren nach unseren Erkenntnissen 22 (15,4%) Patienten verstorben. Wir nehmen an, dass diese Zahl höher liegen könnte, jedoch wurden weitere über unsere eigenen Daten hinausgehende Nachforschungen diesbezüglich aus ethischen Gründen abgelehnt.

Diagramm zur demographischen Verteilung der Kohorte



4.2. Grunderkrankungen

Die Erhebung der zugrunde liegenden Erkrankungen zeigte unter den 143 Patienten 148 Krankheitsfälle, die eine Indikation zur Behandlung mit Bisphosphonaten oder antiresorptiven Medikamenten stellten. Die am häufigsten angezeigte Erkrankung war in 48 Fällen (33,6%) das Mammakarzinom, gefolgt von dem Prostatakarzinom in 33 (23,1%) Fällen. Das multiple Myelom wurde in 31 (21,7%) Patientenfällen und die Osteoporose in 17 (11,9%) als rechtfertigende Erkrankung zur oben genannten Therapie nachgewiesen. Weitere für die entsprechende Medikamenteneinnahme essenzielle Erkrankungen waren Knochenmetastasen unspezifischer Herkunft (n=13; 9,1%), Lungenkarzinome (n=4; 2,8%) und andere Neoplasien (n=7; 4,9%).

Tabelle 1: Zugrunde liegende Erkrankungen

Grunderkrankung	N (%)
Mamma-Karzinom	48 (33,6%)
Prostata-Karzinom	33 (23,1%)
Multiples Myelom	31 (21,7%)
Osteoporose	17 (11,9%)
Knochenmetastasen unspezifischen Ursprungs	13 (9,1%)
Andere Neoplasien	7 (4,9%)
Lungen-Karzinom	4 (2,8%)
Einbezogene Patienten	143 (100%)

4.3. Lokalisation

Die am häufigsten von der MRONJ betroffene Lokalisation war der rechte Unterkiefer (n=38), gefolgt vom linken Unterkiefer. Das drittgrößte Kollektiv (n=23) wies die MRONJ zeitgleich im Ober- und Unterkiefer auf. Insgesamt war die Maxilla seltener betroffen als die Mandibula. Lediglich bei 33 von 143 untersuchten Patientenfällen zeigte sich eine Beschränkung der MRONJ auf den Oberkiefer.

Tabelle 2: Verteilung der MRONJ Lokalisation

Lokalisation der MRONJ	N (%)
Rechter Unterkiefer	38 (26,6%)
Linker Unterkiefer	31 (21,7%)
Ober- und Unterkiefer	23 (16,1%)
Unterkiefer links + rechts	18 (12,6%)
Linker Oberkiefer	15 (10,5%)
Oberkiefer links + rechts	11 (7,7%)
Rechter Oberkiefer	7 (4,9%)
Gesamt	143 (100%)

4.4. Therapeutische Intervention

Nachfolgend wurden die Therapiemaßnahmen zum Erreichen der vollständigen Wundremission bei Patienten mit MRONJ evaluiert. Hierbei unterschieden sich die erste und die zweite chirurgische oder nicht-chirurgische Intervention signifikant, mit einem Tau-b-Wert von 0.210 und $p < 0,05$ (siehe Tabelle 3). In Bezug zu der dritten bzw. vierten Intervention wurde kein positiver Zusammenhang nachgewiesen ($\text{Tau-b} < 0$) und die Unabhängigkeitshypothese bestätigt ($p > 0,05$).

Tabelle 3: Chirurgische Interventionen im Gruppenvergleich

Gemeinsamkeiten der Interventionen	Intervention 1	Intervention 2	Intervention 3	Intervention 4
Intervention 1	tau: 1.000 p: - n: -	tau: .210 p: .049 n: 65	tau: -.50 p: .76 n: 26	tau: .490 p: .20 n: 7
Intervention 2	tau: .210 p: .049 n: 65	tau: 1.000 p: - n: -	tau: -.261 p: .11 n: 26	tau: .250 p: .48 n: 7
Intervention 3	tau: -.50 p: .76 n: 26	tau: -.261 p: .11 n: 26	tau: 1.000 p: - n: 26	tau: .243 p: .49 n: 7
Intervention 4	tau: .490 p: .20 n: 7	tau: .250 p: .48 n: 7	tau: .243 p: .49 n: 7	tau: 1.000 p: - n: 7

4.4.1. Chirurgische Intervention

Insgesamt erhielten die 143 in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Gesamtzahl von 241 therapeutischen Interventionen zur Behandlung der MRONJ. Die häufigste chirurgische Eingriffsmethode war die erweiterte Dekortikation, im Rahmen der ersten Intervention wurde sie in 75 (52,4%) Fällen durchgeführt (Tabelle 4). Im Zuge der zweiten Intervention erhielten 31 (21,7%) Patienten, in der dritten zehn (7%) und in der vierten vier (2,8%) Patienten diese

Ergebnisse

Therapiemaßnahme. Den zweithäufigsten Eingriff stellte die Sequesterotomie mit Dekortikation dar. Diese Operationstechnik wurde bei 31 (21,7%) Patienten als Teil der ersten Intervention durchgeführt, bei jeweils sieben (4,9%) Patienten im Rahmen der zweiten und dritten Intervention und bei einem (0,7%) Patienten als vierter Eingriff. Die lokale Dekortikation, ein Eingriff, in dem das Operationsgebiet sich auf eine Breite von maximal drei Zähnen beschränkt, wurde in 27 (18,9%) Fällen als erste Therapiemaßnahme durchgeführt. Ferner kam sie in zwölf (8,4%) Fällen als zweite Intervention zum Einsatz.

In zehn (7%) Patientenfällen führten die Chirurgen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie eine marginale Resektion als erste Intervention zur Wundremission bei Vorliegen einer MRONJ durch. Weiterhin erhielten jeweils fünf (3,5%) Fälle in dem zweiten, drei (2,1%) in dem dritten und ein (0,7%) Patient in dem vierten Eingriff diese Maßnahme. Die Segmentresektion ohne Erhalt der Knochenkontinuität wurde unter den 143 untersuchten Patientenfällen erst ab der zweiten Intervention, bei drei (2,1%) Patienten, angewandt. Die gleiche Anzahl, drei (2,1%) Fälle, folgte im Zuge der dritten und bei einem (0,7%) Patienten in der vierten Intervention.

Die antibiotische Behandlung in Verbindung mit lokalem Wunddebridement wandte man bei sieben (4,9%) Patienten als zweite und bei drei (2,1%) Patienten als dritte Maßnahme an.

Von den 143 Patienten der Studienkohorte brauchten 65 (45,5%) eine zweite therapeutische Intervention, weitere 26 (18,2%) Patienten erhielten eine dritte Behandlung und in sieben (4,9%) Fällen war ein vierter Eingriff notwendig (Tabelle 4). In 118 Fällen war die erweiterte Dekortikation mit oder ohne Sequesterotomie ein effizientes Prozedere, um die Patienten in einen symptomfreien Zustand zu überführen.

Das Kollektiv an Patienten, bei denen im klinischen Verlauf eine zweite therapeutische Intervention notwendig wurde, wies die MRONJ am häufigsten im rechten Unterkiefer (n=20/65) auf. Die häufigste chirurgische Maßnahme in diesen Fällen war die erweiterte Dekortikation (n=11/20). Die zweitgrößte Gruppe in diesem Patientenkollektiv zeigte Osteonekrosen simultan im Ober- und Unterkiefer (n=13/65) oder auf beiden Seiten des Unterkiefers (n=10/65). Die erweiterte Dekortikation (n=31/65) und die lokale Dekortikation (n=12/65) waren die am meisten angewandten therapeutischen Prozedere im Zuge der zweiten Intervention, für die Patienten dieses speziellen Kollektivs ($p < 0,05$).

In der Gruppe der Patienten, die eine, drei oder vier Interventionen bis zur vollständigen Wundremission erhalten hatten, konnte keine Korrelationen zwischen den Therapieoptionen und der Lokalisation der Osteonekrose nachgewiesen werden. Keine der operativen Behandlungsmöglichkeiten wurde von den Chirurgen in Abhängigkeit von Lage und Extension der Defekte bevorzugt gewählt.

Ergebnisse

Tabelle 4: Unterschiedliche chirurgische Interventionen

Prozedur	1. Intervention	2. Intervention	3. Intervention	4. Intervention
Antibiotische Behandlung + Debridement	-	7 (4,9%)	3 (2,1%)	-
Lokale Dekortikation	27 (18,9%)	12 (8,4%)	-	-
Erweiterte Dekortikation	75 (52,4%)	31 (21,7%)	10 (7%)	4 (2,8%)
Sequesterotomie mit Dekortikation	31 (21,7%)	7 (4,9%)	7 (4,9%)	1 (0,7%)
marginale Resektion	10 (7,0%)	5 (3,5%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)
Segmentresektion	-	3 (2,1%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)
Gesamt	143 (100%)	65 (45,5%)	26 (18,2%)	7 (4,9%)

Die Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen chirurgischen Therapiemaßnahmen im Vergleich zu der jeweiligen zeitlich darauffolgenden Intervention. Die relativen Häufigkeiten (%) beziehen sich immer auf das Gesamtkontingent der Studienkohorte von 143 Patienten.

4.4.2. Antibiotisches Regime

Die chirurgische Therapie der MRONJ wurde von einem perioperativen antibiotischen Regime begleitet. Von den 143 Patienten der Studie erhielten 90 Patienten während ihrer Klinikaufenthalte Ampicillin/Sulbactam. Aus diesem Kollektiv unterzogen sich 37 (41,1%) Patienten einer zweiten chirurgischen Behandlung, in 15 (16,7%) Fällen wurde ein dritter und in zwei (2,2%) Fällen ein vierter Eingriff notwendig.

Weitere 42 Patienten aus der Studienkohorte empfangen Clindamycin während des stationären Aufenthaltes. Eine zweite Intervention wurde bei 22 (52,4%) Patienten dieser Gruppe notwendig. Die dritte operative Maßnahme erfolgte in neun (21,4%) und die vierte in fünf (12,5%) Fällen. Zusätzlich führte man bei elf Patienten der Studie die Behandlung mit anderen Antibiotika durch. Hiervon unterzogen sich fünf Patienten einer zweiten, jeweils zwei Patienten einer dritten und vierten chirurgischen Intervention.

Bei Patienten, die mit Ampicillin/Sulbactam behandelt wurden, zeigte sich im klinischen Verlauf eine größere Reduktion der Notwendigkeit weiterer chirurgischer Intervention. Patienten, die

Ergebnisse

eine andere Antibiose erhalten hatten, wiesen höhere Rezidivraten auf (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Patientenkollektiven wichen bei Betrachtung der zweiten und vierten operativen Maßnahme signifikant voneinander ab ($p < 0.05$).

Tabelle 5: Antibiotisches Regime im Vergleich zur Anzahl der notwendigen Eingriffe bis zur Wundremission

Antibiotische Behandlung mit	1. Intervention	2. Intervention	3. Intervention	4. Intervention
Ampicillin/Sulbactam	90 (100%)	37 (41,1%)	15 (16,7%)	2 (2,2%)
Clindamycin	42 (100%)	22 (52,4%)	9 (21,4%)	5 (12,5%)
Andere Antibiotika	11 (100%)	5 (45,45%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)
Gesamt	143	65	26	9
p-Wert	.746	< 0.05	.060	< 0.05

4.5. Medikamenteneinnahme

Die Patienten der Studienkohorte hatten im Rahmen der Therapie ihrer Grunderkrankung Bisphosphonate und antiresorptive Medikamente empfangen. Die Mehrheit der Patienten (n=122) wiesen eine intravenöse Verabreichung von Bisphosphonaten in ihrer Krankengeschichte auf. In 18 Fällen wurde Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, subkutan verabreicht, in 13 Fällen war eine orale Einnahme von Bisphosphonaten dokumentiert.

Von den 143 untersuchten Patienten fand im Laufe der Behandlung in 16 Fällen die Umstellung der primären Medikation auf ein anderes Präparat statt. Am häufigsten empfingen die Patienten das Bisphosphonat Zoledronat. Es wurde in 87 (60,8%) Fällen dokumentiert, gefolgt von Ibandronat in 20 (14%) und Alendronat in zwölf (8,4%) Fällen. Das Präparat Denosumab erhielten zehn (7%) Patienten als initiale Therapie. Gleichzeitig war es in acht (50%) Fällen aus dem Kollektiv der 16 Patienten, die eine Umstellung ihrer primären Medikation auf eine sekundäre Medikation erfahren hatten, dokumentiert. Weitere acht Patienten wurden im Behandlungsverlauf auf ein anderes Bisphosphonat umgestellt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Verabreichte Bisphosphonate und antiresorptive Agenzien

Primäre Medikation (143/143) 100%	N (%)	Sekundäre Medikation (16/143) 11,2%	N (%)
Zoledronat	87 (60,8%)	Zoledronat	2 (12,15%)
Ibandronat	20 (14%)	Ibandronat	3 (18,75 %)
Alendronat	12 (8,4%)	Alendronat	1 (6,25%)
Denosumab	10 (7%)	Denosumab	8 (50%)
Pamidronat	4 (2,8%)	Clodronat	1 (6,25%)
Andere Bisphosphonate	10 (7%)	-	1 (6,25%)
Gesamt	143 (100%)	-	16 (100%)

4.6. Konkomitante Entzündungen

4.6.1. Erregerspektrum

Die Gesamtanzahl aller klinischen Interventionen bei den 143 untersuchten Patienten betrug 241. In 76 von 241 (31,5%) Fällen konnten 110 Erreger in klinisch relevanter Menge aus submukösen putriden Infektionen in lokaler Relation zur MRONJ isoliert werden. Hierzu wurden den Patienten während der operativen Eingriffe Proben für mikrobakterielle Kulturen entnommen. Die Aufteilung dieser Bakterien nach bevorzugtem, aerobem oder anaerobem Milieu und nach Gram-Färbung ergab die nachfolgend aufgeführte Häufigkeitsverteilung.

Die Gruppe der gramnegativen fakultativ anaeroben Bakterien zeigte mit 43 (39,1%) Fällen die höchste Prominenz, gefolgt von strikten anaeroben Bakterien mit grampositiver Färbung in 42 (38,2%) und gramnegativer Färbung in 21 (19,1%) Fällen. Für Bakterien der aeroben Fraktion wurde ein deutlich geringerer Anteil festgestellt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Verschiedene Gruppen von isolierten Erregern in lokaler Beziehung zu den MRONJ-Defekten

Verschiedene Pathogene	N (%)
Gram-fakultativ anaerob	43 (39,1%)
Gram+ anaerob	42 (38,2%)
Gram- anaerob	21 (19,1%)
Gram+ fakultativ anaerob	3 (2,7%)
Gram-aerob	1 (0,9%)
Gesamt	110 (100%)

Die Pathogene sind in Hinsicht auf das bevorzugte aerobe oder anaerobe Milieu und ihre Gram-Färbung in Gruppen eingeteilt.

4.6.2. Isolierte Bakterien

Die Spezies der Viridans-Streptokokken wurden in 25 von 110 Fällen (22,7%) im Rahmen einer mikrobiologischen Untersuchung nach intraoperativer Abstrichnahme nachgewiesen und nahm damit die Anzahl der am häufigsten kultivierten Bakterien ein. Die zweitgrößte Gruppe isolierter Bakterien bildete Escherichia coli. Diese Spezies wurde in 14 (12,7%) Fällen isoliert,

Ergebnisse

gefolgt von Bakterien der Spezies *Eikenella corrodens* und *Bacteroides* in jeweils elf (10%) Fällen.

Weitere Erreger, die von konkomitanten, submukösen Infektionen um die MRONJ-Defekte stammen, gehörten den Bakteriengattungen der Non-Viridans-Streptokokken, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Peptococcaceae* u.a. an. Die genaue Unterteilung und Häufigkeitsverteilung kann Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Intraoperativ entnommene Bakterien

Isolate von putriden Infektionen in lokaler Umgebung der MRONJ Defekte	N%
Viridans-Streptokokken	25 (22,7%)
<i>Escherichia coli</i>	14 (12,7%)
Bacteroidaceae	11 (10%)
<i>Eikenella corrodens</i>	11 (10%)
Non-Viridans-Streptokokken	9 (8,2%)
<i>Klebsiella species</i>	7 (6,36%)
<i>Prevotella species</i>	6 (5,45%)
Peptococcaceae	4 (3,6%)
<i>Enterobacter aerogenes/cloacae</i>	4 (3,6%)
<i>Propionibacterium species</i>	2 (1,8%)
<i>Capnocytophaga species</i>	2 (1,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1,8%)
Andere	13 (11,8%)
Gesamt	110

4.6.3. Bakteriellresistenzverhalten gegenüber Antibiotika

Die Gutachten des Mikrobiologischen Instituts über die kultivierten Bakterien wurden in Hinsicht auf das Resistenzverhalten gegenüber den gängig eingesetzten Antibiotika evaluiert. Dabei hing die Auswahl der getesteten Antibiotika von der Bakterienspezies ab, die im jeweiligen Patientenfall isoliert wurde.

Insgesamt zeigten die Isolate die höchsten Empfindlichkeitsraten auf β -Lactam Antibiotika, Cephalosporine und Tetracycline. Aus der Gruppe der Cephalosporine wurde in 52 von 54 (96,3%) Fällen die Anfälligkeit der isolierten Erreger gegenüber Cefotaxim und in 47 von 51 (92,2%) Fällen gegenüber Cefuroxim nachgewiesen. Die Kombination von Ampicillin und

Ergebnisse

Sulbactam hemmte in 68 von 86 (79,1%) Fällen die Isolate in vitro. Für Piperacillin in Verbindung mit Tazobactam zeigte sich das Verhältnis von 27 zu 33 (81,8%) Fällen und für Tetracyclin 52 zu 64 (81,3%) Fällen.

Aus der Gruppe der Fluorchinolone zeigte sich mit 38 von 54 (70,4%) Fällen eine relativ hohe Empfindlichkeitsrate der Isolate gegenüber dem Gyrasehemmer Moxifloxacin und eine moderate Empfindlichkeit für Ciprofloxacin, in 45 von 80 (56,3%) Fällen. Rund die Hälfte aller isolierten Bakterien, die auf Clindamycin (55,1%), Erythromycin (43,2%) und Co-Trimoxazol (46,3%) getestet wurden, wies eine Resistenz gegenüber diesen Präparaten auf.

Für die Kombination des Antibiotikums Ampicillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Sulbactam wurden signifikant bessere Testergebnisse nachgewiesen als für die alleinige Gabe von Ampicillin ($p < 0,05$; Tab. 9). Die Präparate Cefotaxim und Cefuroxim zeigten signifikant höhere Wirkungsraten als Ampicillin/Sulbactam gegenüber den für diese drei Antibiotika getesteten Isolaten ($p < 0,05$; Tab.9). Die Resultate für die getesteten Cephalosporine wiesen signifikant höhere Wirkungsraten als Erythromycin, Co-Trimoxazol und die beiden untersuchten Fluorchinolone nach. Für das Antibiotikum Tetracyclin zeigte sich ein ähnliches Verhältnis, hierbei stellte man jedoch keine Unterschiede im Vergleich zu der Wirkungsrate von Moxifloxacin fest (siehe Tabelle 9).

Zwischen den Cephalosporinen und Clindamycin ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität gegenüber den kultivierten Bakterien erkennen ($p > 0,05$). Die Isolate, die im Rahmen der Empfindlichkeitstestung Ampicillin/Sulbactam und Tetracyclin ausgesetzt wurden, zeigten signifikant höhere Empfindlichkeitsraten für diese zwei Antibiotika als für das Clindamycin ($p < 0,05$; Tab. 9).

Des Weiteren zeigten 20 von den 143 (14%) Patienten der Studienkohorte in ihrer Anamnese eine β -Lactam-Allergie an. Zugleich wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der erhaltenen Interventionen bis zum Erreichen der vollständigen Remission und der β -Lactam-Allergie festgestellt.

Die insgesamt besten Wirkungsraten gegenüber den isolierten Bakterien wiesen die Cephalosporine und die β -Lactamase-Inhibitor kombinierten Präparate Ampicillin/Sulbactam sowie Piperacillin/Tazobactam auf. Unter Betrachtung der Nicht- β -Lactam Antibiotika stellte das Fluorchinolon Moxifloxacin die günstigsten Testergebnisse dar.

Ergebnisse

Tabelle 9: Resistenzverhalten der Bakterien, die aus konkomitanten, submukösen Infektionen in lokaler Relation zu den MRONJ-Defekten entnommen wurden

	Anzahl der Isolate empfindlich für	Anzahl der Isolate resistent gegen	Gesamtanzahl getesteter Isolate für
Cefotaxim	52 (96,3%)	2 (3,7%)	54 (100%)
Cefuroxim	47 (92,2%)	3 (5,9%)	51 (100%)
Piperacillin/Tazobactam	27 (81,8%)	6 (18,2%)	33 (100%)
Tetracyclin	52 (81,3%)	12 (18,8%)	64 (100%)
Ampicillin/Sulbactam	68 (79,1%)	18 (20,9%)	86 (100%)
Moxifloxacin	38 (70,4%)	16 (29,6%)	54 (100%)
Ampicillin	55 (67,9%)	26 (32,1%)	81 (100%)
Erythromycin	21 (56,8%)	16 (43,2%)	37 (100%)
Ciprofloxacin	45 (56,3%)	35 (43,8%)	80 (100%)
Co-Trimoxazol	43 (53,8%)	37 (46,3%)	80 (100%)
Clindamycin	22 (44,9%)	27 (55,1%)	49 (100%)

5. Diskussion

5.1. Klinische Merkmale der Studienkohorte

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte den klinischen Verlauf von Patienten, die eine MRONJ erworben hatten. Betrachtet wurden die Erkrankungsfälle, die nach der Einteilung des Positionspapiers zur MRONJ der AAOMS als Stadium II und III der MRONJ zu klassifizieren waren (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

Unter den 143 untersuchten Patienten der Studienkohorte stellten wir eine Dominanz des weiblichen Geschlechts (58%) fest. Das mittlere Patientenalter bei Beginn der Erkrankung lag bei 68,6 (+- 11,3) Jahren. Ähnliche Resultate zeigte die Auswertung extrahierter Daten aus dem Deutschen Zentralregister für Kiefernekrosen unter Bisphosphonat-Therapie für den Zeitraum 2004 bis 2012. Das mittlere Patientenalter bei Erwerb der Osteonekrose des Kiefers lag bei (66,3 +- 9,3), das weibliche Geschlecht überwog mit einer Prävalenz von 60% (Gabbert, Hoffmeister et al. 2015).

Die in der Studie untersuchten Patienten wiesen als häufigste Erkrankung, die zu einer Therapie mit Bisphosphonaten oder antiresorptiven Medikamenten führte, das Mamma-Karzinom (33,6%) auf. Weitere häufige Indikationen stellte das Prostata-Karzinom (23,1%) oder das multiple Myelom (21,7%) dar. Diese Resultate decken sich gleichermaßen mit den Ergebnissen anderer Forschergruppen, die ein ähnliches Erhebungszeitfenster ihrer Daten aufweisen (Gabbert, Hoffmeister et al. 2015, Reich, Bilkenroth et al. 2015, Mucke, Krestan et al. 2016).

5.2. Verabreichte Medikamente

Zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung wurde etwa der Hälfte aller untersuchten Patienten (60,8%) das Bisphosphonat Zoledronat verschrieben. Zoledronat gehört zu der Gruppe der am Stickstoff substituierten Bisphosphonate und weist im Vergleich zu Etidronat, ein Bisphosphonat der ersten Generation ohne Stickstoff-Substitution, eine relativ hohe pharmakologische Potenz (20.000) auf. Auch das Medikament Ibandronat ist ein Vertreter der am Stickstoff substituierten Bisphosphonate, jedoch zeigt es nur eine halb so hohe pharmakologische Potenz (10.000) auf (Schubert, Klatte et al. 2012). Ibandronat stellte die zweitgrößte Gruppe (Tab. 6) unter den verabreichten Bisphosphonaten dar. Neben der hohen Wirksamkeit zeichnen sich diese Präparate durch eine hohe Affinität zum Knochen aus (Boonyapakorn, Schirmer et al. 2008). Solche hochpotenten Bisphosphonate kommen regelmäßig in der Behandlung skelettbezogener Komplikationen (z.B. ossäre Metastasen) bei Patienten mit Mamma-Karzinom zum Einsatz (Wong, Stockler et al. 2012). Diese Patientengruppe stellte die größte Fraktion in unserer retrospektiven Studie. Des Weiteren werden potente Bisphosphonate auch bei der Therapie des Prostata-Karzinoms oder des multiplen Myeloms verabreicht. Bezogen auf die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen in unserer Patientenkohorte steht auch dies im Einklang mit den erhobenen Resultaten der vorliegenden Studie (Tab. 2).

Interessanterweise entwickelten mehr Patienten eine MRONJ unter der Behandlung mit Denosumab, als es in dem Patientenkontingent, das mit Pamidronat behandelt wurde, der Fall war. Pamidronat ist ein Aminobisphosphonat mit einer relativ geringen pharmakologischen Potenz von 100 (Schubert, Klatte et al. 2012).

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab wird ebenso wie die Bisphosphonate im Rahmen der Therapie kanzerogener Knochenmetastasen eingesetzt (Sivolella, Lumachi et al. 2013). Dabei weist Denosumab eine ähnlich hohe Inzidenz der Kieferosteonekrosen auf, wie sie durch Bisphosphonate verursacht werden (Malan, Ettinger et al. 2012). Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakologie der beiden Präparate könnte jedoch eine schnellere Heilung der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kiefers erzielt werden, als es bei den Bisphosphonat bedingten Nekrosen der Fall ist (Epstein, Epstein et al. 2012).

5.3. Lokalisation der MRONJ

In der untersuchten Studienkohorte war bei der Mehrheit der Patienten die Mandibula von der MRONJ betroffen (siehe Tab. 1). Ähnliche Ergebnisse werden für Patienten unter Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie in der Literatur beschrieben (Saad, Brown et al. 2012, de Oliveira, Brizeno et al. 2016). Das simultane Auftreten der MRONJ im Ober- und Unterkiefer wurde bislang nur in wenigen Studien mit einer relativ geringen Inzidenz aufgezeigt (Saad, Brown et al. 2012, de Oliveira, Brizeno et al. 2016). Interessanterweise entwickelten die Patienten unserer Studie in 23 von 143 Fällen (16,1%) die MRONJ zur gleichen Zeit in der Maxilla und der Mandibula.

5.4. Therapiemaßnahmen der MRONJ

Im Fokus der Behandlung der MRONJ liegt die Beseitigung der Weichgewebsirritation an der betroffenen Lokalisation, die Beseitigung der Schmerzen und die Kontrolle der konkomitanten Infektion. Als praktikable Therapiemöglichkeiten für das Stadium II und III der MRONJ werden von der AAOMS die Resektion des nekrotischen Knochens und der dichte primäre Wundverschluss vorgeschlagen (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Die chirurgische Intervention im Sinne der Osteotomie des erkrankten Knochenareals, unabhängig von dem Stadium der Erkrankung nach Klassifikation der AAOMS, wird in der Literatur ebenfalls diskutiert und mit einer Erfolgsquote der Behandlung von 84,2% bei einer 20-monatigen Nachkontrollperiode als Standardprotokoll vorgeschlagen. Begleitend zu der chirurgischen Intervention unterlaufen die Patienten ein strenges Regime der intravenösen Antibiose (Stockmann, Burger et al. 2014). Die Empfehlungen für die chirurgische Intervention variieren in Abhängigkeit von der Defektgröße der MRONJ von dem lokalen Debridement bis hin zur Segmentresektion (Carlson and Basile 2009, Wilde, Heufelder et al. 2011). Zugleich ist die konservative Therapie der MRONJ, die allein auf ein antibiotisches Regime in Kombination mit der Anwendung antimikrobieller Mundspüllösungen beschränkt ist, eher als wenig erfolgreich zu sehen. In der Literatur ist die Erfolgsquote solcher Therapiekonzepte mit 31% ausgeheilter Läsionen bei 51 Patienten und einem Nachkontrollintervall von 19 Monaten oder gar mit nur 18% von 87 Patienten beschrieben (Lazarovici, Yahalom et al. 2009, Beninati, Pruneti et al. 2013). Das konservative, nicht-chirurgische Vorgehen gilt im Falle der MRONJ-Stadien 0 oder I abzuwägen (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

Als Therapiemaßnahme der MRONJ-Stadien II oder III führten wir bei allen Patienten der Studienkohorte im Rahmen der ersten therapeutischen Intervention einen chirurgischen Eingriff durch. Für die kleinen Läsionen wurden die Maßnahmen des chirurgischen Wunddebridement und der lokalen Dekortikation angewandt. Die Resektionsränder wurden intraoperativ durch die zunehmende Durchblutung des Knochens vorgegeben. Die erweiterte Dekortikation, mit oder ohne Sequesterotomie, wurde bei größeren Läsionen durchgeführt. Auch hier bestimmte das Wiederauftreten eines gut durchbluteten Knochens am Rande der Osteonekrose die Ausdehnung des Operationsgebietes. Das Auftreten der Knochenblutung kann in manchen Fällen jedoch ausbleiben, da es am Rande der MRONJ oder BRONJ im Stadium III zur fortgeschrittenen Sklerosierung des Knochens kommen kann (Wilde, Heufelder et al. 2011). In diesen Fällen hängt es insbesondere von der Erfahrung des Chirurgen ab, die Ausdehnung des Eingriffsgebietes korrekt zu bestimmen, um ein Rezidiv der Läsion zu vermeiden.

Alle Interventionen zur Behandlung der Patienten unserer Studie wurden von erfahrenen Chirurgen der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie geplant und durchgeführt. Im Rahmen unserer retrospektiven Untersuchung stellten wir fest, dass sich die

Diskussion

Wahl der Prozedur zum Erreichen der oralen Rehabilitation für die erste und zweite Intervention signifikant unterschied ($p < 0,05$). Einer der Hauptunterschiede zwischen erster und zweiter Intervention war die Abnahme der Sequesterotomien und die Abwägung von konservativen Herangehensweisen mit ausschließlicher intravenöser Antibiotika Therapie in sieben Fällen (siehe Tabelle 4).

Chirurgische Behandlungsmaßnahmen werden bevorzugt, wenn die MRONJ/BRONJ-Läsionen nicht auf die konservativen Therapieoptionen ansprechen. Vor allem bei Therapieentscheidungen in Bezug auf das Stadium II einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers stellt das chirurgische Vorgehen eine angemessene Behandlungsalternative dar (Jabbour, El-Hakim et al. 2012). Der Vergleich des nicht-chirurgischen Vorgehens gegenüber konservativen oder gar extensiven chirurgischen Eingriffen fiel im systematischen Review von 40 Studien zugunsten der chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten aus. Bei über 80% aller Patienten der untersuchten Studien war ein Ausheilen der MRONJ/BRONJ nach extensivem chirurgischem Vorgehen zu beobachten. Dieser Therapieansatz führt, unabhängig von der Stadieneinteilung der MRONJ, nach AAOMS zur höchsten Heilungsrate (Rupel, Ottaviani et al. 2014).

Als häufigste chirurgische Prozedur in der Behandlung der MRONJ im Stadium II oder III führten wir bei den Patienten dieser Studie die erweiterte Dekortikation unter der Prämisse des Erreichens von durchblutetem Knochen am Rande des Operationsfeldes durch (Tab. 4). Dieses Verfahren ermöglicht es einerseits, die Kontinuität des Knochens beizubehalten, und leistet andererseits eine adäquate Entfernung des betroffenen Knochenareals. Im Widerspruch dazu nehmen andere Autoren an, dass die klinische Beurteilung die Extension des betroffenen Knochenareals unterschätzen könnte, und bevorzugen sogar größere Resektionen auf der Basis radiologisch bestimmter Grenzen der Nekrose (Bedogni, Saia et al. 2011). Als eines der Hauptanliegen unserer Klinik in der Behandlung der MRONJ gilt es, die Patienten vor der Segmentresektion des Kiefers zu bewahren. Dieses Ziel erreichten wir in 136 (95,1%) Fällen. Dennoch konnte im Rahmen der Rezidivtherapie die Segmentresektion in 4,9% von 143 Fällen nicht vermieden werden.

5.5. Antibiotisches Regime

In der Behandlung der MRONJ stellt die hohe Rezidivrate die Behandler vor eine Herausforderung. Neben dem Ausmaß der Osteolyse als prädiktive Ergebnisvariable gelten die bakteriellen Infektionen des Knochens als ein unabhängiger Faktor des Misserfolgs in der Therapie der MRONJ (Mucke, Koschinski et al. 2011, Mucke, Krestan et al. 2016). In den 241 klinischen Interventionen, die an 143 MRONJ-Patienten durchgeführt wurden, erfassten wir 76 (31,5%) putride submuköse Infektionen in unmittelbarer Umgebung der MRONJ-Lokalisation. Zur Behandlung der lokalen Knochen- und Weichgewebsinfektionen wird in der Literatur eine große Breite an verschiedenen Antibiotika empfohlen. Viele der isolierten Erreger reagieren empfindlich auf die Präparate der Penicillin-Gruppe. Fluorchinolone, Metronidazol, Clindamycin, Doxycyclin und Erythromycin sollen bei Patienten mit einer Allergie gegenüber Penicillin zum Einsatz kommen (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen sind die am häufigsten verabreichten Antibiotika in der Therapie der MRONJ das der Gruppe der Aminopenicilline zugehörige Ampicillin, welches mit oder ohne Clavulansäure angewandt wird, und das Clindamycin oder Azithromycin (Rodriguez-Lozano and Onate-Sanchez 2016).

Das antibiotische Regime unserer Patienten glich diesen Empfehlungen. In den meisten Fällen erhielten die Patienten im Rahmen ihrer ersten klinischen Intervention Ampicillin/Sulbactam (n=90) oder Clindamycin (n=40). Das Patientenkollektiv der Ampicillin/Sulbactam-Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion in der Notwendigkeit einer zweiten oder vierten therapeutischen Intervention ($p < 0,05$, siehe Tabelle 5).

Daraus resultierte unsere Schlussfolgerung, dass die Erfolgsrate der Behandlung der MRONJ/BRONJ im fortgeschrittenen Stadium nicht allein von dem Umfang des Resektats abhängig ist, wie es für das radikale chirurgische Vorgehen im Sinne einer Segmentresektion von verschiedenen Autoren postuliert wird (Abu-Id, Warnke et al. 2008, Bedogni, Saia et al. 2011), sondern dass auch das antimikrobielle Konzept in der perioperativen Behandlung der Patienten eine Schlüsselrolle spielt.

Im Rahmen der Studie isolierten wir aus den submukösen Infektionen um die MRONJ-Defekte 110 Erreger (siehe Tabelle 8). Die kultivierten Bakterien wiesen eine relativ geringe Empfindlichkeitsrate gegenüber Clindamycin auf, zeigten jedoch im Gegensatz dazu eine signifikant höhere Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam ($p < 0,05$, 79,1%). Dieses Ergebnis unterstreicht unsere Erkenntnis für die Relevanz eines angepassten antibiotischen Regimes in der perioperativen Therapie der MRONJ-Patienten.

Die Patienten unserer Studienkohorte unterlagen zunächst einem kalkulierten antibiotischen Regime. Sofern die Empfindlichkeitstestung des Mikrobiologischen Instituts die Ineffektivität der kalkulierten Antibiotikagabe aufzeigte, wurden die Antibiotika entsprechend den mikrobiologischen Testergebnissen auf eine gezielte Therapie umgestellt. Sämtliche

Diskussion

Interventionen dieser Studie wurden als unabhängige Ereignisse mit vollständig abgeschlossener Wundheilung betrachtet. Daher wurde im Falle eines Rezidivs grundsätzlich die kalkulierte Antibiose perioperativ angesetzt. Die ereignisfreie Zeitperiode zwischen den einzelnen klinischen Interventionen betrug weniger als zwölf Monate.

5.6. Konkomitante Infektionen

Im Rahmen der Wundheilung der MRONJ umgebenden oralen Mukosa spielt die Epithelisation der Mundschleimhaut eine wichtige Rolle (Allen and Burr 2009). Da Patienten unter antiresorptiver Therapie (Bisphosphonate/Denosumab) geringere Entzündungsreaktionen und eine verminderte Vaskularisation des Gewebes um die Osteonekrose-Zonen zeigen (Conte Neto, Spolidorio et al. 2013), kann dieser Prozess durch das inflammatorische Geschehen gestört werden und somit das Rezidivverhalten negativ beeinflussen. Das Management pathogener Mikroorganismen sollte deswegen ein wichtiger Bestandteil der MRONJ-Therapie sein (Kumar, Gorur et al. 2010, Boff, Salum et al. 2014).

Eine Vielzahl unterschiedlicher Bakterien wurde aus den MRONJ/BRONJ-Defekten isoliert. Zu den häufigsten Pathogenen unter den kultivierten Bakterien dieser Läsionen gehören die Bakterien der Gattung *Actinomyces* (Boff, Salum et al. 2014).

In den oben genannten Studien lag der Fokus auf dem betroffenen Knochen und den eigentlichen MRONJ-Läsionen. Im Kontrast hierzu untersuchten wir die submukösen Infektionen des Weichgewebes in der Umgebung der MRONJ-Läsionen. Die dabei isolierten Bakterien haben höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Ätiopathogenese der MRONJ, wie es für den Erreger *Actinomyces* spp. diskutiert wird (De Ceulaer, Tacconelli et al. 2014). Dennoch könnten sie eine Relevanz für das Rezidiv Verhalten der Erkrankung bergen.

Mehrere Studien wiesen die Abnahme der Inzidenz von Osteonekrosen des Kiefers in Populationen von Karzinom-Patienten bei Verbesserung der oralen Hygiene und Prävention von odontogenen Infektionen nach (Ripamonti, Maniezzo et al. 2009, Bonacina, Mariani et al. 2011, Bramati, Girelli et al. 2015, Katsarelis, Shah et al. 2015).

In unserer Studie isolierten wir überwiegend gramnegative, fakultativ anaerobe und strikt anaerobe Bakterien. Darunter waren die häufigsten Bakterienarten *Viridans-Streptokokken*, *Bacteroides* spp., *Eikenella corrodens*, *Klebsiella* spp. und *Prevotella* spp. (siehe Tabelle 8). Diese Erreger können üblicherweise in akuten odontogenen Abszessen vorgefunden werden (Robertson and Smith 2009, Shweta and Prakash 2013).

Ungewöhnlich stellt sich die Detektion des Bakteriums *Escherichia coli* dar. Es wurde in 14 Fällen aus den submukösen Infektionen um die MRONJ entnommen. Das Darmbakterium *E. coli* gehört nicht zu den üblichen Repräsentanten der Bakterien in akuten odontogenen Abszessen (Robertson and Smith 2009). Andererseits wird *E. coli* gelegentlich bei der odontogenen Sinusitis vorgefunden, zudem wurde der Erreger mit geringer Inzidenz in schweren Fällen odontogener Infektionen nachgewiesen (Walia, Borle et al. 2014, Zirk, Dreiseidler et al. 2017).

Im Vergleich mit den schwerwiegenden Fällen odontogener Infektionen im Kopf- und Hals-Bereich weisen die kultivierten Bakterien aus der Umgebung der MRONJ-Defekte einige Ähnlichkeiten auf. Die Bakterien der *Streptokokken* spp. gehören in beiden Krankheitsbildern

Diskussion

zu den am häufigsten detektierten Erregern (Rega, Aziz et al. 2006, Zirk, Buller et al. 2016). Des Weiteren wiesen wir in den submukösen Infektionen um die MRONJ Anaerobier in klinisch relevanter Menge nach, gleiches wird in einigen Studien auch für schwerwiegende odontogene Infektionen berichtet (Boscolo-Rizzo, Stellin et al. 2012, Fernandez-Canigia, Cejas et al. 2015). Obwohl die Verabreichung von Antibiotika als ein Teil der Therapie von MRONJ gleichermaßen in konservativen und chirurgischen Behandlungskonzepten hervorgehoben wird (Ruggiero, Dodson et al. 2014, Rupel, Ottaviani et al. 2014, Rodriguez-Lozano and Onate-Sanchez 2016) ist sehr wenig über die Bakterien, gegen die sich die Antibiotika richten, bekannt. Dennoch scheinen Actinomyceten und andere Mikroorganismen von der herabgesetzten Immunabwehr in den Kiefern von MRONJ-Patienten zu profitieren (Boff, Salum et al. 2014).

5.7. Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Behandlungskonzepte der MRONJ umfassen nicht-chirurgische und chirurgische Ansätze, mit oder ohne adjuvante Strategien. Zwar führen extensive chirurgische Prozeduren wie die Segmentresektion des Kiefers unabhängig vom Stadium der MRONJ zu gut vorhersehbaren Heilungsergebnissen, sie bedeuten zugleich maximal invasive Eingriffe für die Patienten. Das Therapieziel besteht in der vollständigen Remission der Erkrankung bei möglichst geringen Einbußen in der Lebensqualität der Patienten.

Gemäß dieser Studie sollte Clindamycin nicht mehr als zweckmäßige Option für die initiale perioperative antibiotische Behandlung von Patienten mit MRONJ-Stadium II und III angesehen werden. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Bakterien bevorzugen wir Piperacillin/Tazobactam für die initiale Therapie. Dennoch sollte das verabreichte Antibiotikum nach Eingang der mikrobiologischen Gutachten zum Resistenzverhalten der kultivierten Bakterien umgehend angepasst werden. Zudem sollten die antimikrobiellen Mittel in der entsprechenden Dosierung genutzt werden, um subklinische Konzentrationen im Gewebe zu vermeiden.

Sofern die mikrobiologischen Untersuchungen keine Resultate zeigen, die Progression der Erkrankung klinisch präsent ist und weitere Sequesterotomien durchgeführt werden müssen, ist eine Ausweitung des verabreichten Antibiotikums zu erwägen. Dies beinhaltet auch das Aussetzen der Ampicillin/Sulbactam- oder Piperacillin/Tazobactam-Behandlung, sofern kein klinischer Erfolg der Behandlung zu verzeichnen ist.

Weiterhin bedürfen Cephalosporine, Tetracycline und Moxifloxacin weiterer Untersuchungen in Bezug auf ihren Nutzen bei der Behandlung von Patienten mit medikamentenassoziiertes Osteonekrose des Kiefers.

Die erweiterte Dekortikation birgt ein großes Potenzial, um die Progression der MRONJ zu hemmen und die Symptome der Patienten zu lindern. Neben den konservativen Behandlungsansätzen, welche die frühe Detektion und die Verbesserung der oralen Hygiene beinhalten, kann diese Therapieform zur Prävention der Patienten vor der Segmentresektion oder der marginalen Resektion des Kiefers genutzt werden. Dennoch ist in vielen Fällen mehr als eine Intervention notwendig, um dieses Ziel zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

- Abu-Id, M. H., P. H. Warnke, J. Gottschalk, I. Springer, J. Wiltfang, Y. Acil, P. A. Russo and T. Kreuzsch (2008). "'Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw." J Craniomaxillofac Surg **36**(2): 95-103.
- Aghaloo, T. L., B. Kang, E. C. Sung, M. Shoff, M. Ronconi, J. E. Gotcher, O. Bezouglaia, S. M. Dry and S. Tetradis (2011). "Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat." J Bone Miner Res **26**(8): 1871-1882.
- Al-Nawas, B. and P. W. Kämmerer (2009). "Osteomyelitis." Der MKG-Chirurg **2**(3): 221.
- 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.
- Atalay, B., S. Yalcin, Y. Emes, I. Aktas, B. Aybar, H. Issever, N. M. Mandel, O. Cetin and B. Oncu (2011). "Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?" Lasers Med Sci **26**(6): 815-823.
- Baltensperger, M., K. Grätz, E. Bruder, R. Lebeda, M. Makek and G. Eyrich (2004). "Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years." J Craniomaxillofac Surg **32**(1): 43-50.
- Baron, R., S. Ferrari and R. G. G. Russell (2011). "Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects." Bone **48**(4): 677-692.
- Bedogni, A., V. Fusco, A. Agrillo and G. Campisi (2012). "Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." Oral Diseases **18**(6): 621-623.
- Bedogni, A., G. Saia, G. Bettini, A. Tronchet, A. Totola, G. Bedogni, G. Ferronato, P. F. Nocini and S. Blandamura (2011). "Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis." Oral Oncol **47**(5): 420-424.
- Bekker, P. J., D. Holloway, A. Nakanishi, M. Arrighi, P. T. Leese and C. R. Dunstan (2001). "The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women." J Bone Miner Res **16**(2): 348-360.
- Bendre, M., D. Gaddy, R. W. Nicholas and L. J. Suva (2003). "Breast cancer metastasis to bone: it is not all about PTHrP." Clin Orthop Relat Res(415 Suppl): S39-45.
- Beninati, F., R. Pruneti and G. Ficarra (2013). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj)." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **18**(5): e752-758.
- Boff, R. C., F. G. Salum, M. A. Figueiredo and K. Cherubini (2014). "Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." Arch Oral Biol **59**(8): 790-799.

- Bonacina, R., U. Mariani, F. Villa and A. Villa (2011). "Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients." J Can Dent Assoc **77**: b147.
- 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.
- Boscolo-Rizzo, P., M. Stellin, E. Muzzi, M. Mantovani, R. Fuson, V. Lupato, F. Trabalzini and M. C. Da Mosto (2012). "Deep neck infections: a study of 365 cases highlighting recommendations for management and treatment." Eur Arch Otorhinolaryngol **269**(4): 1241-1249.
- 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.
- 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): 85-95.
- Conte Neto, N., L. C. Spolidorio, C. R. Andrade, A. S. Bastos, M. Guimarães and E. Marcantonio (2013). "Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents." International Journal of Experimental Pathology **94**(1): 65-73.
- Curi, M. M., G. S. Cossolin, D. H. Koga, C. Zardetto, S. Christianini, O. Feher, C. L. Cardoso and M. O. dos Santos (2011). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma." J Oral Maxillofac Surg **69**(9): 2465-2472.
- De Ceulaer, J., E. Tacconelli and S. J. Vandecasteele (2014). "Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link?" Eur J Clin Microbiol Infect Dis **33**(11): 1873-1880.
- de Oliveira, C. C., L. A. Brizeno, F. B. de Sousa, M. R. Mota and A. P. Alves (2016). "Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **21**(4): e431-439.
- Delmas, P. D. (2008). "Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases." J Clin Densitom **11**(2): 325-338.
- Dimopoulos, M. A., E. Kastiris, C. Bamia, I. Melakopoulos, D. Gika, M. Roussou, M. Migkou, E. Eleftherakis-Papaiakovou, 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.

- Dupic, G., D. Collangettes, A. F. Dillies, L. Calvet, O. Tournilhac, J. O. Bay and H. Mahammedi (2015). "[Bisphosphonate and denosumab-related osteonecrosis of the jaw: Epidemiology, diagnosis and management]." Bull Cancer **102**(12): 1010-1019.
- Epstein, M. S., J. B. Epstein and H. D. Ephros (2012). "The effects of osteoclast modifiers on the oral cavity: a review for prescribers." Curr Opin Support Palliat Care **6**(3): 337-341.
- Farah, C. S. and N. W. Savage (2003). "Oral ulceration with bone sequestration." Aust Dent J **48**(1): 61-64.
- Fehm, T., V. Beck, M. Banyas, H. P. Lipp, M. Hairass, S. Reinert, E. F. Solomayer, D. Wallwiener and M. Krimmel (2009). "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies." Gynecologic Oncology **112**(3): 605-609.
- Fernandez-Canigia, L., D. Cejas, G. Gutkind and M. Radice (2015). "Detection and genetic characterization of beta-lactamases in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolated from oral cavity infections and peritonsillar abscesses." Anaerobe **33**: 8-13.
- Fleisch, H. (1998). "Bisphosphonates: mechanisms of action." Endocr Rev **19**(1): 80-100.
- Fondi, C. and A. Franchi (2007). "Definition of bone necrosis by the pathologist." Clin Cases Miner Bone Metab **4**(1): 21-26.
- Gabbert, T. I., B. Hoffmeister and D. Felsenberg (2015). "Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients." J Cancer Res Clin Oncol **141**(4): 749-758.
- 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.
- Hansen, T., M. Kunkel, A. Weber and C. James Kirkpatrick (2006). "Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis." Journal of Oral Pathology & Medicine **35**(3): 155-160.
- Henry, D. H., L. Costa, F. Goldwasser, V. Hirsh, V. Hungria, J. Prausova, G. V. Scagliotti, H. Sleeboom, A. Spencer, S. Vadhan-Raj, R. v. Moos, W. Willenbacher, P. J. Woll, J. Wang, Q. Jiang, S. Jun, R. Dansey and H. Yeh (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.
- 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." Journal of Bone and Mineral Research **23**(6): 826-836.

Hoffmann, F., T. I. Jung, D. Felsenberg and G. Glaeske (2008). "Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany." Pharmacoepidemiology and Drug Safety **17**(9): 896-903.

Hsu, H., D. L. Lacey, C. R. Dunstan, I. Solovyev, A. Colombero, E. Timms, H. L. Tan, G. Elliott, M. J. Kelley, I. Sarosi, L. Wang, X. Z. Xia, R. Elliott, L. Chiu, T. Black, S. Scully, C. Capparelli, S. Morony, G. Shimamoto, M. B. Bass and W. J. Boyle (1999). "Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(7): 3540-3545.

Hudson, J. W. (1993). "Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective." J Oral Maxillofac Surg **51**(12): 1294-1301.

Jabbour, Z., M. El-Hakim, P. Mesbah-Ardakani, J. E. Henderson and R. Albuquerque, Jr. (2012). "The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series." Int J Oral Maxillofac Surg **41**(11): 1404-1409.

Katsarelis, H., N. P. Shah, D. K. Dhariwal and M. Pazianas (2015). "Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw." J Dent Res **94**(4): 534-539.

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. Sándor, 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.

Klingelhoffer, C., F. Zeman, J. Meier, T. E. Reichert and T. Ettl (2016). "Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws." J Craniomaxillofac Surg **44**(10): 1694-1699.

Koerdt, S., S. Dax, H. Grimaldi, O. Ristow, A. C. Kuebler and T. Reuther (2014). "Histomorphologic characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." J Oral Pathol Med **43**(6): 448-453.

Kostenuik, P. J. (2005). "Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength." Curr Opin Pharmacol **5**(6): 618-625.

Koy, S., M. Schubert, J. Koy, M. Ney, G. Lauer and R. Sabatowski (2015). "[Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw]." Schmerz **29**(2): 171-178.

Kuhl, S., C. Walter, S. Acham, R. Pfeffer and J. T. Lambrecht (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review." Oral Oncol **48**(10): 938-947.

- Kumar, S. K., A. Gorur, C. Schaudinn, C. F. Shuler, J. W. Costerton and P. P. Sedghizadeh (2010). "The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy." Curr Osteoporos Rep **8**(1): 40-48.
- Kunchur, R., A. Need, T. Hughes and A. Goss (2009). "Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **67**(6): 1167-1173.
- Kyrgidis, A. and K. A. Toulis (2011). "Denosumab-related osteonecrosis of the jaws." Osteoporos Int **22**(1): 369-370.
- Landesberg, R., V. Woo, S. Cremers, M. Cozin, D. Marolt, G. Vunjak-Novakovic, S. Kousteni and S. Raghavan (2011). "Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw." Annals of the New York Academy of Sciences **1218**(1): 62-79.
- Lazarovici, T. S., R. Yahalom, S. Taicher, S. Elad, I. Hardan and N. Yarom (2009). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients." J Oral Maxillofac Surg **67**(4): 850-855.
- Lo, J. C., F. S. O'Ryan, N. P. Gordon, J. Yang, R. L. Hui, D. Martin, M. Hutchinson, P. V. Lathon, G. Sanchez, P. Silver, M. Chandra, C. A. McCloskey, J. A. Staffa, M. Willy, J. V. Selby and A. S. Go (2010). "Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure." J Oral Maxillofac Surg **68**(2): 243-253.
- Malan, J., K. Ettinger, E. Naumann and O. R. Beirne (2012). "The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(6): 671-676.
- Martin, T. J. and L. J. Suva (1989). "Parathyroid hormone-related protein in hypercalcaemia of malignancy." Clin Endocrinol (Oxf) **31**(5): 631-647.
- Marx, R. E. (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.
- Marx, R. E. (2014). "A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology." Int J Oral Maxillofac Implants **29**(2): e247-258.
- Marx, R. E., J. E. Cillo, Jr. and J. J. Ulloa (2007). "Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment." J Oral Maxillofac Surg **65**(12): 2397-2410.
- Mosier, K. M. (2015). "Lesions of the Jaw." Semin Ultrasound CT MR **36**(5): 444-450.
- Mucke, T., H. Deppe, J. Hein, K. D. Wolff, D. A. Mitchell, M. R. Kesting, M. Retz, J. E. Gschwend and M. Thalgott (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., S. Koerdt, M. Jung, D. A. Mitchell, K. D. Wolff, M. R. Kesting and D. J. Loeffelbein (2016). "The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." J Craniomaxillofac Surg **44**(4): 369-373.
- 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.
- Mucke, T., C. R. Krestan, D. A. Mitchell, J. S. Kirschke and A. Wutzl (2016). "Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review." Semin Musculoskelet Radiol **20**(3): 305-314.
- Mundy, G. R. (2002). "Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities." Nat Rev Cancer **2**(8): 584-593.
- Nabil, S. and N. Samman (2011). "Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review." Int J Oral Maxillofac Surg **40**(3): 229-243.
- Naik, N. H. and T. A. Russo (2009). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces." Clin Infect Dis **49**(11): 1729-1732.
- 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.
- Papapoulos, S., K. Lippuner, C. Roux, C. J. Lin, D. L. Kendler, E. M. Lewiecki, M. L. Brandi, E. Czerwiński, E. Franek, P. Lakatos, C. Mautalen, S. Minisola, J. Y. Reginster, S. Jensen, N. S. Daizadeh, A. Wang, M. Gavin, C. Libanati, R. B. Wagman and H. G. Bone (2015). "The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study." Osteoporos Int **26**(12): 2773-2783.
- Rega, A. J., S. R. Aziz and V. B. Ziccardi (2006). "Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin." J Oral Maxillofac Surg **64**(9): 1377-1380.
- Reich, W., U. Bilkenroth, J. Schubert, C. Wickenhauser and A. W. Eckert (2015). "Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results." J Craniomaxillofac Surg **43**(9): 1809-1822.
- 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.

- Ristow, O., S. Otto, M. Troeltzsch, B. Hohlweg-Majert and C. Pautke (2015). "Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)." Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery **43**(2): 290-293.
- Robertson, D. and A. J. Smith (2009). "The microbiology of the acute dental abscess." J Med Microbiol **58**(Pt 2): 155-162.
- Rodriguez-Lozano, F. J. and R. E. Onate-Sanchez (2016). "Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **21**(5): e595-600.
- Roelofs, A. J., K. Thompson, S. Gordon and M. J. Rogers (2006). "Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status." Clinical Cancer Research **12**(20): 6222s-6230s.
- Rollason, V., A. Laverriere, L. C. MacDonald, T. Walsh, M. R. Tramer and N. B. Vogt-Ferrier (2016). "Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." Cochrane Database Syst Rev **2**: Cd008455.
- 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 bisphosphonate-related 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. and N. Kohn (2015). "Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw." J Oral Maxillofac Surg **73**(12 Suppl): S94-s100.
- 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.
- 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." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **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.
- 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.

- Saia, G., S. Blandamura, G. Bettini, A. Tronchet, A. Totola, G. Bedogni, G. Ferronato, P. F. Nocini and A. Bedogni (2010). "Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction." J Oral Maxillofac Surg **68**(4): 797-804.
- Santini, D., B. Vincenzi, G. Dicuonzo, G. Avvisati, C. Massacesi, F. Battistoni, M. Gavasci, L. Rocci, M. C. Tirindelli, V. Altomare, M. Tocchini, M. Bonsignori and G. Tonini (2003). "Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients." Clin Cancer Res **9**(8): 2893-2897.
- Schiegnitz, E., B. Al-Nawas, S. Hoefert, S. Otto, C. Pautke, O. Ristow, P. Voss and K. J. A. O. Grötz, 007 (2018). "S3-Leitlinie Antiresorptiva-Assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)." **91**.
- Schipmann, S., P. Metzler, M. Rossle, W. Zemann, J. von Jackowski, J. A. Obwegeser, K. W. Gratz and C. Jacobsen (2013). "Osteopathology associated with bone resorption inhibitors - which role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature." J Oral Pathol Med **42**(8): 587-593.
- Schubert, M., I. Klatte, W. Linek, B. Muller, K. Doring, U. Eckelt, A. Hemprich, U. Berger and J. Hendricks (2012). "The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." Oral Oncol **48**(4): 349-354.
- Scoletta, M., V. Arata, P. G. Arduino, E. Lerda, A. Chiecchio, G. Gallesio, C. Scully and M. Mozzati (2013). "Tooth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Refined Protocol." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **71**(6): 994-999.
- Shweta and S. K. Prakash (2013). "Dental abscess: A microbiological review." Dent Res J (Isfahan) **10**(5): 585-591.
- Sidhu, H. K. (2015). "Denosumab, an Alternative to Bisphosphonates but also Associated with Osteonecrosis of the Jaw--What is the Risk?" Dent Update **42**(5): 436-438, 440.
- Sigua-Rodriguez, E. A., R. da Costa Ribeiro, A. C. de Brito, N. Alvarez-Pinzon and J. R. de Albergaria-Barbosa (2014). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature." Int J Dent **2014**: 192320.
- Silver, D. S. (2010). "Denosumab reduces the incidence of new vertebral fractures in men with prostate cancer." Curr Osteoporos Rep **8**(1): 1-3.
- Sivolella, S., F. Lumachi, E. Stellini and L. Favero (2013). "Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease." Anticancer Res **33**(5): 1793-1797.
- Stockmann, P., M. Burger, C. von Wilmowsky, T. Ebker, R. Lutz, A. Bauersachs, E. Nkenke, F. W. Neukam and F. Wehrhan (2014). "The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw--results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months." Clin Oral Investig **18**(4): 1299-1304.
- 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.
- Takahashi, N., N. Udagawa and T. Suda (1999). "A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function." Biochem Biophys Res Commun **256**(3): 449-455.
- Taylor, K. H., L. S. Middlefell and K. D. Mizen (2010). "Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy." Br J Oral Maxillofac Surg **48**(3): 221-223.
- Tsao, C., I. Darby, P. R. Ebeling, K. Walsh, N. O'Brien-Simpson, E. Reynolds and G. Borromeo (2013). "Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis." J Oral Maxillofac Surg **71**(8): 1360-1366.
- Vahtsevanos, K., A. Kyrgidis, E. Verrou, E. Katodritou, S. Triaridis, C. G. Andreadis, I. Boukovinas, G. E. Koloutsos, Z. Teleioudis, K. Kitikidou, P. Paraskevopoulos, K. Zervas and K. Antoniadis (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.
- Vincenzi, B., D. Santini, L. Rocci and G. Tonini (2003). "Bisphosphonates: new antiangiogenic molecules in cancer treatment?" Ann Oncol **14**(5): 806-807.
- Walia, I. S., R. M. Borle, D. Mehendiratta and A. O. Yadav (2014). "Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin." J Maxillofac Oral Surg **13**(1): 16-21.
- Weber, J. B., R. S. Camilotti and M. E. Ponte (2016). "Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review." Lasers Med Sci **31**(6): 1261-1272.
- Wilde, F., M. Heufelder, K. Winter, J. Hendricks, B. Frerich, A. Schramm and A. Hemprich (2011). "The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **111**(2): 153-163.
- Williamson, R. A. (2010). "Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws." Int J Oral Maxillofac Surg **39**(3): 251-255.
- Wong, M. H., M. R. Stockler and N. Pavlakis (2012). "Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd003474.
- Wood, J., K. Bonjean, S. Ruetz, A. Bellahcene, L. Devy, J. M. Foidart, V. Castronovo and J. R. Green (2002). "Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid." J Pharmacol Exp Ther **302**(3): 1055-1061.

Literaturverzeichnis

Wood, J., K. Bonjean, S. Ruetz, A. Bellahcène, L. Devy, J. M. Foidart, V. Castronovo and J. R. Green (2002). "Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid." J Pharmacol Exp Ther **302**(3): 1055-1061.

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

Yamazaki, T., M. Yamori, T. Ishizaki, K. Asai, K. Goto, K. Takahashi, T. Nakayama and K. Bessho (2012). "Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **41**(11): 1397-1403.

Yonemori, K., Y. Fujiwara, H. Minami, K. Kitagawa, H. Fujii, T. Arai, W. Sohn, M. Ohkura and T. Ohtsu (2008). "Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer-related bone metastases." Cancer Sci **99**(6): 1237-1242.

Zirk, M., J. Buller, P. Goeddertz, D. Rothamel, T. Dreiseidler, J. E. Zoller and M. Kreppel (2016). "Empiric systemic antibiotics for hospitalized patients with severe odontogenic infections." J Craniomaxillofac Surg **44**(8): 1081-1088.

Zirk, M., T. Dreiseidler, M. Pohl, D. Rothamel, J. Buller, F. Peters, J. E. Zoller and M. Kreppel (2017). "Odontogenic sinusitis maxillaris: A retrospective study of 121 cases with surgical intervention." J Craniomaxillofac Surg **45**(4): 520-525.

7. Vorabveröffentlichungen

Titel: „The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III - Retrospective study”

Autoren: Matthias Zirk (1) , Matthias Kreppel (1) , Johannes Buller (1) , Julij Pristup (1,3) , Franziska Peters (4,5) , Timo Dreiseidler (2) , Max Zinser (1) , Joachim E. Zöller (1)

Veröffentlicht 2017 in der August-Ausgabe der Zeitschrift: Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, Volume 45, pages 1183-1189

Impact factor: 1,9

1 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Uniklinik Köln

2 Dreifaltigkeits-Krankenhaus Wesseling, Universitätsklinikum, Deutschland

3 Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Uniklinik Köln

4 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln

5 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln