

**Assoziation von Entzündungsparametern (CRP und Leukozytenzahl) mit der
Rezidivwahrscheinlichkeit
der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose nach operativer Sanierung**

aus der
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades „Dr. med.“
vorgelegt
von

Celine Schäfer

Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter: PD Dr. Dr. Falk Wehrhan

Gutachter: PD Dr. José Ignacio Zorzin

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 2020

Für Jan

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	1
HINTERGRUND UND ZIELE	1
METHODEN	1
ERGEBNISSE UND BEOBACHTUNGEN	2
SCHLUSSFOLGERUNGEN	2
ABSTRACT	3
OBJECTIVES	3
DESIGN & METHODS	3
OBSERVATIONS & RESULTS	3
CONCLUSIONS	3
I. EINLEITUNG	5
I.1. GESCHICHTE DER KIEFERNEKROSE	8
I.2. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER KIEFERNEKROSE UND STADIENEINTEILUNG	9
I.3. HÄUFIGKEIT DER MRONJ UND THEORIEN ZU DEREN ÄTIOLOGIE	13
I.4. THERAPIE DER KIEFERNEKROSE	19
I.5. MOLEKULARER AUFBAU, EIGENSCHAFTEN UND WIRKUNGSWEISE DER BISPHOSPHONATE	20
I.6. GESCHICHTE DER BISPHOSPHONATE	22
I.7. DENOSUMAB	22
I.8. ACTINOMYCES	23
I.9. CRP	24
FRAGESTELLUNG	26
II. METHODEN	28
II.1. DATENERHEBUNG UND EINSCHLUSSKRITERIEN	28
II.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG	29
III. ERGEBNISSE UND BEOBACHTUNGEN	30
III.1. ZUSAMMENHANG LABORWERTE – REZIDIV	31
III.1.1 CRP	31
III.1.2 LEUKOZYTEN	33
III.2. ZUSAMMENHANG LABORWERTE – ORT DES REZIDIVS	35
III.2.1 CRP	35
III.2.2 LEUKOZYTEN	37
III.3. ZUSAMMENHANG REZIDIV – PATHOHISTOLOGISCHER BAKTERIENNACHWEIS	39
IV. DISKUSSION	41

V. SCHLUSSFOLGERUNG	49
LITERATURVERZEICHNIS	50
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	61
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	62
DANKSAGUNG	63

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Die medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ) tritt als eine mögliche Komplikation bei der Therapie mit Bisphosphonaten, dem Antikörper Denosumab und einigen anderen, vor allem in der Tumortherapie eingesetzten, Medikamenten auf. Klinisch stellt die Nekrose ein ernstzunehmendes Problem dar. Sogar bei der Durchführung einer operativen Therapie kommt es häufig (in circa 11% der Fälle) zu Rezidiven, die die Lebensqualität der Betroffenen und deren Prognose erheblich einschränken.

Von einigen Autoren wird eine Rolle entzündlicher Vorgänge bei der Entstehung der MRONJ postuliert. Es soll deshalb mithilfe dieser Arbeit herausgefunden werden, ob es einen Zusammenhang zwischen routinemäßig erhobenen perioperativen Entzündungsparametern, nämlich dem C-reaktivem Protein und der Leukozytenzahl, sowie einem pathohistologischen Nachweis von Bakterien und dem Auftreten eines Rezidivs innerhalb des ersten halben Jahres nach der operativen Sanierung der Knochennekrose gibt. Das Ziel ist es, herauszufinden ob sich ein Screening der Patienten mithilfe der oben genannten Entzündungsmarker präoperativ anbieten würde, um eine langwierige Krankheitsgeschichte in Bezug auf MRONJ-Rezidive zu antizipieren und so möglicherweise verhindern zu können.

Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden 53 Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2016 aufgrund einer MRONJ in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik der Universitätsklinik Erlangen operativ versorgt wurden. Bei 21 davon kam es innerhalb des ersten halben Jahres nach der operativen Sanierung zu einem erneuten Auftreten der Kiefernekrose. Die Einnahme der oben erwähnten Medikamente erfolgte aufgrund verschiedener Grunderkrankungen, darunter verschiedene Malignome aber auch Osteoporose. Die untersuchten Parameter waren das CRP, die Leukozytenzahl – jeweils prä- und postoperativ – und die pathohistologische Untersuchung der abgetragenen nekrotischen Areale auf Bakterien. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics, Produktversion 25.0.

Ergebnisse und Beobachtungen

Wir konnten zeigen, dass es eine Assoziation zwischen postoperativ hohen CRP-Werten und dem Wiederauftreten der Kiefernekrose an derselben Stelle wie ursprünglich – also dem Rezidiv im eigentlichen Sinne – gibt.

Schlussfolgerungen

Es ist generell nicht möglich anhand der untersuchten Parameter abzusehen, bei welchen Patienten wahrscheinlicher als bei anderen ein Rezidiv der Kiefernekrose auftritt. Bei hohen postoperativen CRP-Werten sollte jedoch vor allem am Ort der ursprünglichen Nekrose genaue Nachkontrollen durchgeführt werden.

Eine mögliche Begründung für diese Assoziation könnte darin bestehen, dass beim Vorliegen großer Entzündungsreize die Wundheilung beeinträchtigt und der Verlauf komplizierter ist. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass bei ausgeprägten Nekrosen das CRP relativ höher ist als bei unkomplizierteren Befunden und dies der Grund für das Auftreten des Rezidivs am selben Ort ist.

Abstract

Objectives

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a possible unwanted side effect of bisphosphonate or Denosumab therapy and can also occur when using several other drugs, especially ones that are used in treating cancer. The treatment of MRONJ proves to be difficult. Even with surgical treatment the recurrence rate of MRONJ is high (about 11% of patients suffer from recurrence) and impairs the quality of life of those affected immensely. It is suggested by some authors that inflammation is one of the driving forces in the pathology of MRONJ.

The aim of this dissertation is to find out whether perioperative inflammatory markers (CRP and leukocyte count) or histopathological proof of bacteria in the tissue removed in surgery correlate with MRONJ recurring within six months. We are looking into this matter to see if it were useful to screen patients pre-op in order to detect patients with high risk of recurrence or complicated healing process.

Design & Methods

This analysis was conducted with 53 patients. All of these patients received surgical treatment for MRONJ in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the University of Erlangen in 2016. 21 of these patients experienced recurrence of MRONJ within six months postop. Different diseases like various types of cancer and osteoporosis made treatment with said drugs necessary. The parameters we focused on were CRP, leucocyte count and existence of bacteria in the necrotic specimen that was removed in surgery. Statistical analysis was conducted with IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Observations & Results

We found that patients who show high CRP postop are more likely to suffer a recurrence in the same location as previously.

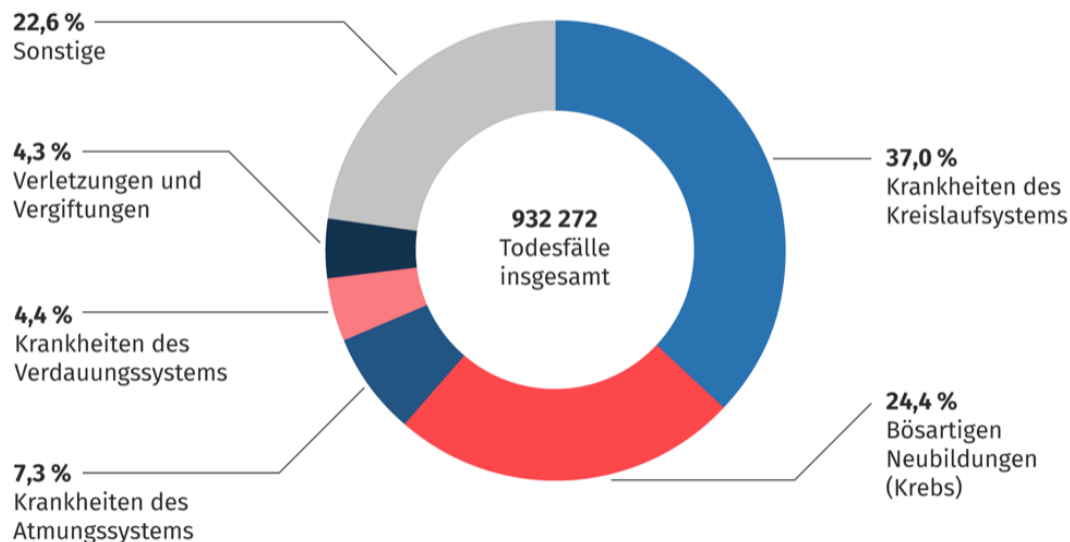
Conclusions

It is not possible to tell which patients are more likely to develop a recurrence of MRONJ after surgical treatment by looking at the parameters used in this analysis.

However, patients that show high CRP postop should be examined closely in the site where MRONJ was previously found. This association could be explained by a strong inflammatory response which could impair healing. Another reason could be severe necrosis which leads to high CRP and favors protracted healing and complications. These results enforce the theory that pathogenesis of MRONJ isn't driven solely by inflammation and is probably multifactorial, as previously suspected.

I. Einleitung

Laut dem Statistischen Bundesamt stellten Krebserkrankungen (25%) im Jahr 2015 nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen (39%) die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Destatis, 2017). Im fortgeschrittenen Stadium metastasieren die meisten Krebsentitäten in vom Primarius entfernte Gewebe und Organe. Ein sehr häufiges Metastasierungsziel ist hierbei der Knochen. Hier findet man Metastasen im Rahmen von weit verbreiteten Krebserkrankungen wie dem Mamma- und Prostatacarcinom, aber auch bei Nierenzell-, Bronchial- und Schilddrüsenkarzinomen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2014).



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Todesursachen in Deutschland nach Krankheitsarten 2017, mit freundlicher Erlaubnis des Statistischen Bundesamtes zur Verwendung in der vorliegenden Arbeit (Destatis, 2017)

Knochenmetastasen müssen im Regelfall behandelt werden, da die Knochenstabilität wichtig für einen schmerzfreien und unbeeinträchtigten Alltag mit angemessener Funktionsfähigkeit des Patienten ist. Ohne Behandlung drohen Immobilität, Knochenmarksinsuffizienz und pathologische Frakturen, die je nach Lokalisation zu schweren Komplikationen führen können, z.B. durch Rückenmarkskompression mit Querschnittssymptomatik bei Wirbelkörperinfiltration durch den Tumor. Die Behandlung der Knochenmetastasen geschieht durch Operationen, Strahlentherapie und medikamentös durch Bisphosphonate oder den neueren Antikörper Denosumab (Klingelhoffer et al., 2016, Pharmazeutische Zeitung, 2011).

Bisphosphonate und Denosumab sind antiresorptiv wirksame Medikamente, die außer bei Knochenmetastasen auch bei Patienten mit Osteoporose eingesetzt werden und für den Erhalt und die Stabilisierung der Knochensubstanz sorgen. Sie werden seit den 1970er Jahren für medizinische Belange eingesetzt (Fleisch, 1997, Pharmazeutische Zeitung, 2011).

Außer Nebenwirkungen wie Hypocalciämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie sowie Nephrotoxizität wurde 2003 erstmals eine Nekrose des Kiefers als vermutete Nebenwirkung der Bisphosphonate beschrieben. Aufgrund der Nephrotoxizität empfiehlt es sich, die Nierenfunktion regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen. Die Elektrolytverschiebungen bleiben meist klinisch unentdeckt, können jedoch in seltenen Fällen in epileptischen Anfällen gipfeln (Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004, Migliorati, 2003).

Zusätzlich kommt es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z.B. Ulcerationen des Ösophagus, Ösophagitiden, Diarrhoe und Übelkeit. Vor allem im Rahmen der Gabe von Aminobisphosphonaten kann es außerdem zu einer Akute-Phase-Reaktion kommen, die sich infektähnlich präsentiert. Auch die zuvor angesprochene Kiefernekrose wird vor allem durch Aminobisphosphonate, das heißt stickstoffhaltige Bisphosphonate hervorgerufen, welche neuere Vertreter unter den Bisphosphonaten sind. Dies erklärt, warum die Kiefernekrose als unerwünschte Arzneimittelwirkung erst nach jahrzehntelangem medizinischem Einsatz der ursprünglichen Bisphosphonate auftrat und dementsprechend verhältnismäßig spät entdeckt wurde (Herdegen, 2014, Wehrhan et al., 2011b, Gutwald, 2003).

Bei einer Exposition mit Bisphosphonaten über 36 Monate entwickeln zwischen 1% und 12% der Patienten mit maligner Grunderkrankung diese Nebenwirkung, wohingegen die Kiefernekrose bei Osteoporosepatienten nur in 1/100.000 Personenjahren Exposition auftritt (Khan et al., 2009). Es wurden je nach Art des vorliegenden Tumors jedoch in anderen Arbeiten auch Prävalenzen zwischen 1% und 19% ermittelt (Walter et al., 2008, Hoff et al., 2008, Boonyapakorn et al., 2008).

Mittlerweile spricht man von medication-related osteonecrosis of the jaw (Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose, MRONJ), da auch der seit 2011 für dieselben Indikationen wie die Bisphosphonate zugelassene Antikörper Denosumab und einige zur Antiangiogenese und Immunmodulation eingesetzte Wirkstoffe (mTOR-Inhibitoren, VEGF-Inhibitoren, Tyrosinkinaseinhibitoren,...) die Kiefernekrose

auslösen können (Ruggiero et al., 2014, Pharmazeutische Zeitung, 2011, Schiegnitz et al., 2018).

Die MRONJ stellt ein großes Problem dar: Trotz adäquater Versorgung handelt es sich hierbei um ein häufig rezidivierendes Krankheitsbild, das die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt (Stockmann et al., 2010, Badros et al., 2008, Favia et al., 2016, Mucke et al., 2011). Je häufiger die Kiefernekrose rezidiert, umso schlechter ist das Outcome des Patienten (Klingelhoffer et al., 2016). Neue Erkenntnisse und Lösungsansätze, um das Auftreten der Kiefernekrose oder zumindest die Häufigkeit der Rezidive, die das Auftreten von Komplikationen wahrscheinlicher machen, minimieren zu können, wären eine große Erleichterung für die betroffenen Patienten. Auch gesundheitsökonomisch wäre eine Lösung des Problems wünschenswert, denn aktuell kommt es in etwa 11% der Fälle zu rezidivierenden Verläufen der MRONJ, was häufig mehrfache lange Krankenhausaufenthalte und Operationen sowie eine langwierige ambulante Nachbehandlung mit sich bringt (Grötz, 2012, Mucke et al., 2011, Stockmann et al., 2010). In der aktuellen Leitlinie zur MRONJ von 2018 wird der Stellenwert der chirurgischen im Vergleich zur konservativen Therapie erneut betont. Während einige Maßnahmen im Rahmen der operativen Therapie in der Leitlinie festgeschrieben werden, gibt es in anderen Bereichen mehr Freiheiten (z.B. Ablauf des Kostenaufbaus, Darreichungsform der systemischen Antibiose). Zudem wird in Zeiten der Diagnosis related groups (DRGs) der wirtschaftliche Aspekt auch bei der Versorgung der Kiefernekrose vermehrt betont, sodass insgesamt eine Risikosituation für den Patienten entsteht (Schiegnitz et al., 2018, Gutwald, 2003).

Zum rezidivierenden Verlauf der Erkrankung kommt erschwerend hinzu, dass die MRONJ an sich mittlerweile häufiger auftritt, da die auslösenden Medikamente immer häufiger verschrieben werden und häufiger Comedikationen mit den entsprechenden Medikamenten durchgeführt werden. Außerdem nimmt mit der steigenden allgemeinen Lebenserwartung und dem verlängerten Überleben von Tumorpatienten die durchschnittliche Einnahmedauer der Antiresorptiva zu.

Die Wirkmechanismen der MRONJ-verursachenden Medikamente scheinen auf den ersten Blick aufgrund unterschiedlicher Ansatzpunkte keine Gemeinsamkeiten aufzuweisen, jedoch sind alle immunmodulatorisch wirksam. Dies lässt vermuten,

dass keine systemische Disposition des Patienten den entscheidenden Punkt in der Entstehung der MRONJ darstellt, sondern die Wirkungen der Medikamente sowie die Immunsituation des Patienten, die schon durch die eingesetzten Medikamente verändert ist (Herdegen, 2014, Guarneri et al., 2010, Christodoulou et al., 2009).

Die Entstehung der Kiefernekrose ist bis heute nicht verstanden und nach aktuellem Kenntnisstand multifaktoriell bedingt (Otto et al., 2012, Aghaloo et al., 2015). Es wird jedoch vermutet, dass entzündliche Vorgänge im Kieferknochen an der Entstehung der MRONJ teilhaben und somit auch die Rezidiventstehung beeinflussen könnten (Otto et al., 2010a).

Die Möglichkeit, mithilfe systemisch messbarer Parameter Aussagen über die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Kiefernekrose treffen zu können, wird von einigen Autoren postuliert. Diese These ist in der Literatur jedoch umstritten und wird aktuell eher abgelehnt (Mucke et al., 2011, Shin and Kim, 2018, Peisker et al., 2018, Enciso et al., 2016, Ruggiero et al., 2014). Es gibt einige Arbeiten, die behaupten, dass mithilfe des CTX (C-terminal crosslinking telopeptide), einem im Serum messbaren Marker für den Knochenumbau, und anderen im Serum vorliegenden Markern die Wahrscheinlichkeit für eine MRONJ abgeschätzt werden könne (Hutcheson et al., 2014, Shin and Kim, 2018, Marx et al., 2007). Genauso gibt es aber Arbeiten, die zu dem Schluss kommen, dass dies nicht möglich sei (O'Connell et al., 2012).

In dieser Arbeit soll deshalb im Hinblick auf den Aspekt der Entzündung als Verursacher der MRONJ untersucht werden, ob anhand des CRP und der Leukozytenzahl, also Laborwerten die routinemäßig perioperativ erhoben werden, ein rezidivierender Verlauf der Kiefernekrose antizipiert werden könnte und sich ein Screeningverfahren präoperativ anbieten würde. Wir untersuchen im Folgenden zusätzlich zu den Entzündungsparametern CRP und Leukozytenzahl auch das Vorhandensein von Bakterien in der pathohistologischen Untersuchung.

I.1. Geschichte der Kiefernekrose

Die Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose (BONJ) ist eine Erkrankung, die 2003 erstmals im Zusammenhang mit Bisphosphonaten beschrieben wurde (Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004, Migliorati, 2003). Allerdings fiel zuvor schon im 19. Jahrhundert

auf, dass Arbeiter in Streichholz-, Feuerwerks- und Munitionsfabriken, in denen weißer Phosphor verarbeitet wurde, an einem sogenannten „phossy jaw“, auch PNJ (phosphorous necrosis of the jaw) genannt, litten und es wurde ein Zusammenhang zwischen dem regelmäßigen Kontakt zu Phosphor und dem schlechten Zahnstatus hergestellt (Fleisch, 1997, Hellstein and Marek, 2004, Jacobsen et al., 2014). Die Produktion von Streichhölzern mit weißem Phosphor begann in den deutschsprachigen Ländern circa 1833 und schon fünf Jahre später wurde zum ersten Mal eine PNJ beschrieben. Der Kontakt mit weißem Phosphor löste bei den Fabrikarbeitern ein Krankheitsbild aus, das der Beschreibung nach stark der heutigen MRONJ ähnelte (Hellstein and Marek, 2004, Fleisch, 1997, Jacobsen et al., 2014). Schon damals wurden therapeutisch und zur Prävention ähnliche Maßnahmen ergriffen wie heute. Teilweise wurden Patienten operativ versorgt und es wurden im Rahmen der damaligen Möglichkeiten antiseptische Maßnahmen durchgeführt, auch wenn Antibiotika zu dieser Zeit noch nicht entdeckt waren. Zudem wurde darauf geachtet, dass keine Arbeiter mit sanierungsbedürftigem Zahnstatus eingestellt wurden. Sobald jemand in den Streichholzfabriken angestellt war, wurde einmal im Monat eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung durchgeführt. Dennoch stellte die PNJ ein so großes Problem dar, dass zunächst im frühen 20. Jahrhundert in Europa und später auch in den USA die Herstellung und der Import von weißem Phosphor verboten wurde (Jacobsen et al., 2014). Diese vermuteten Zusammenhänge wurden später wissenschaftlich belegt und man fand heraus, dass es zur chemischen Umwandlung der Phosphordämpfe in Bisphosphonate kommen konnte. Hierdurch wurde also die Vermutung bestärkt, dass die MRONJ nichts anderes ist als das phossy jaw der heutigen Zeit (Marx, 2008).

I.2. Klinisches Erscheinungsbild der Kiefernekrose und Stadieneinteilung

Per definitionem handelt es sich um eine MRONJ, wenn bei einem Patienten folgende Kriterien erfüllt sind:

- freiliegender oder zumindest sondierbarer nekrotischer Kieferknochen für mindestens 8 Wochen
- anamnestisch gesicherte Einnahme von MRONJ-auslösenden Medikamenten
- keine andere zufriedenstellende Erklärung für den vorliegenden Befund im Kiefer.

Eine solche Erklärung könnte z.B. eine vorangegangene Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, ein bekanntes oder bisher unbekanntes Malignom in ebendieser Region sein (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and Maxillofacial, 2007, Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004, Schiegnitz et al., 2018).

Die MRONJ ähnelt in ihrem klinischem Aspekt der Osteoradionekrose und zeichnet sich durch eine fehlende primäre Wundheilung aus (Ruggiero et al., 2004, Gutwald, 2003). Das Leitsymptom der MRONJ ist, wie bereits erwähnt, der freiliegende Knochen. Dieser kann sich porös und löchrig, weiß-gelb bis grün-braun darstellen. Es kann in fortgeschrittenen Stadien zu Osteolysen mit Knochensequestern und der Notwendigkeit einer Sequesterotomie (s. Abbildung 4) und auch zu pathologischen Frakturen kommen (Gutwald, 2003).



Abbildung 2: Freiliegender Knochen der linksseitigen Mandibula im Rahmen einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen.



Abbildung 3: Intraoperativer Situs einer bei MRONJ mehrfach voroperierten Mandibula, Ansicht von submandibulär. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen

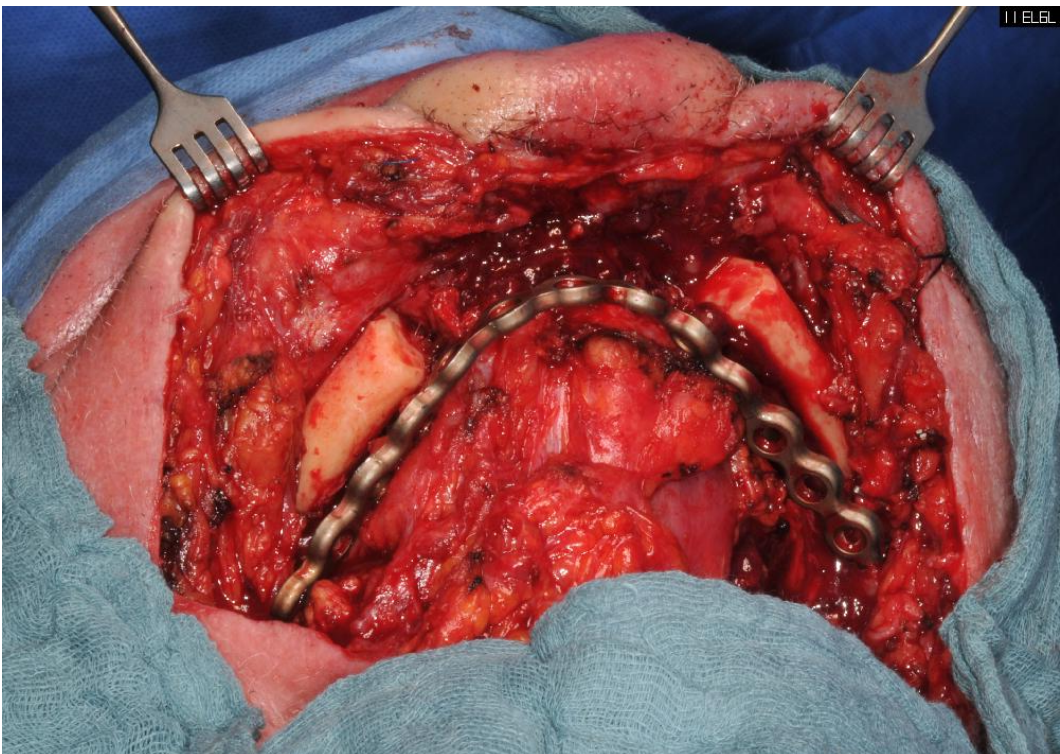


Abbildung 4: Intraoperativer Befund des Unterkiefers eines Patienten mit medikamentenassoziiertes Kiefernekrose. Blick auf die durchgeführte Teilresektion der Mandibula mit einliegender Plattenosteosynthese von submandibulär. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen

Die Beschwerden der betroffenen Patienten reichen von nicht heilenden Extraktionsstellen oder anderen nicht heilenden Wunden über Zahnlockerungen, Fisteln, Schmerzen und Schwellung, Gefühlsstörungen und foetor ex ore bis zum Abszess oder zur Kieferfraktur (Gutwald, 2003, Estilo et al., 2008). Die Mandibula ist häufiger von der Kiefernekrose betroffen als die Maxilla (Abu-Id et al., 2008, Hoefert and Eufinger, 2006, Marx et al., 2005, Gutwald, 2003, Filleul et al., 2010, Mavrokokki et al., 2007).

Die Kiefernekrose kann neben der Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der Schmerzen ebenfalls zu einem Gewichtsverlust führen oder Einfluss auf die Kau-, Schluck- und Sprechfunktion der Patienten nehmen (Grötz, 2012).

Es lassen sich nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) unterschiedliche Stadien der MRONJ definieren:

- Stadium 0: Keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise
- Stadium 1: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion
- Stadium 2: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion
- Stadium 3: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome:
 - Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen (z.B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis) ausbreitet
 - Pathologische Frakturen
 - Extraorale Fisteln
 - Mund-Antrum-Verbindungen (Ruggiero et al., 2014).

I.3. Häufigkeit der MRONJ und Theorien zu deren Ätiologie

Die Häufigkeit der MRONJ ist je nach Risikoprofil des entsprechenden Patienten unterschiedlich. Das Risikoprofil des Patienten wird definiert durch die vorliegende Grunderkrankung und die pharmakologischen Eigenschaften sowie die erwarteten kumulativen Dosen des verabreichten Medikaments. Die Inzidenz der MRONJ scheint mit zunehmender Dauer der antiresorptiven Therapie und somit mit steigender Kumulativdosis zuzunehmen (Schiegnitz et al., 2018, Smith et al., 2012, Gutwald, 2003, Herdegen, 2014).

Niedriges Risikoprofil

Patienten, die Bisphosphonate oral oder intravenös oder Denosumab (60 mg s.c. alle 6 Monate) aufgrund primärer Osteoporose erhalten, haben ein niedriges Risikoprofil. Hier kommt es mit einer Prävalenz von 0% bis circa 0,5% zur MRONJ (Hallmer et al., 2014, Lo et al., 2010). Denosumab hat in etwa 0,13% - 0,21% der Fälle eine MRONJ zur Folge, jedoch erst im Verlauf und nicht sofort nach Therapiebeginn (Bone et al., 2013). Bei kleinen Kollektiven und intravenöser Gabe des Bisphosphonats einmal jährlich wurden auch andere, zum Teil größere, Prävalenzen gefunden (Sedghizadeh et al., 2009, Hallmer et al., 2014).

Mittleres Risikoprofil

Als Patienten mit mittlerem Risikoprofil werden diejenigen eingestuft, die an therapieinduzierter oder sekundärer Osteoporose leiden oder die zur Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bei Tumorleiden Antiresorptiva erhalten. Des Weiteren gehören zu dieser Gruppe Patienten, die zusätzlich andere Risikofaktoren mitbringen, z.B. Anämie, Diabetes mellitus, Glucocorticoidtherapie, Dialyse, Chemotherapie, Hyperparathyreoidismus, zusätzliche antiangiogene Therapien und hohes Lebensalter. In diesem Kollektiv liegt die Prävalenz der MRONJ bei etwa 1% (Hines et al., 2009, Khan et al., 2017).

Hohes Risikoprofil

Wird eine antiresorptive Therapie aufgrund von vorliegenden ossären Metastasen oder eines Multiplen Myeloms durchgeführt, gehören die Patienten zur Gruppe mit einem hohen Risikoprofil. Auch Patienten, bei denen neue Substanzen wie mTOR-, VEGF- oder TK-Inhibitoren in Kombination mit Antiresorptiva zur Anwendung

kommen, gehören zu dieser Gruppe. Hier schwankt die Prävalenz der MRONJ zwischen 1% und 21%. Vor allem in der Gruppe mit hohem Risikoprofil hat die Art des Studiendesigns scheinbar einen großen Einfluss auf die erhaltenen Werte (Schiegnitz et al., 2018).

Unter Denosumab wurden bei Gabe aufgrund onkologischer Grunderkrankungen vergleichbare Prävalenzen (2% bis 5%) von MRONJ wie bei einer Therapie mit Zolendronsäure gefunden (Henry et al., 2011, Stopeck et al., 2010, Fizazi et al., 2011, Smith et al., 2009, Cummings et al., 2009). Bei einer Kombination von Bisphosphonaten mit Angiogenesehemmern kam es deutlich häufiger (16%) zu Kiefernekrosen als bei alleiniger Bisphosphonattherapie (1,1%) (Christodoulou et al., 2009).

Bei einer Kombinationstherapie von Bisphosphonaten mit Sorafenib oder Sunitinib, zwei Kinaseinhibitoren, kam es in 17% der Fälle zum Auftreten von MRONJs (Beuselinck et al., 2012).

Auch bei alleiniger Therapie mit Angiogenesehemmern ist das Auftreten von Kiefernekrosen beschrieben. Bei alleinigem Einsatz des Wirkstoffes Bevacizumab, eines VEGF-Inhibitors, liegt die Prävalenz bei 0,3% bis 0,9%, wohingegen bei einer Kombination mit Bisphosphonaten in 0,9% bis 2,4% MRONJs auftreten (Guarneri et al., 2010).

Beim Multiplen Myelom zeigen sich auffällig hohe MRONJ-Raten unter Bisphosphonattherapie (ca. 20%), bei Kombination mit einer Chemotherapie mit Melphalan und Stammzelltransplantation zeigen sich sogar Prävalenzen bis 23% (Walter et al., 2010, Then et al., 2012).

Die Entstehung der Kiefernekrose ist bis dato nicht eindeutig geklärt und vermutlich multifaktoriell bedingt (Otto et al., 2012, Aghaloo et al., 2015). Im Folgenden sind einige gängige Erklärungsansätze und Faktoren, die vermutlich eine Rolle bei ihrer Entwicklung spielen, angeführt.

1.3.1. Hemmung des Knochenumbaus

Die Erneuerung des Knochens erfolgt durch simultanen Aufbau und Abbau des Knochengewebes, die im Gleichgewicht miteinander stehen. Diese Vorgänge werden vor allem durch das RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B-Ligand)/OPG (Osteoprotegerin) -System gesteuert. Ist RANKL erhöht bzw. OPG erniedrigt, kommt es zu vermehrter Resorption der Knochenmatrix. Bisphosphonate und Denosumab

bewirken durch ihren Einfluss auf Osteoklasten einen verringerten Abbau des Knochens (Aghaloo et al., 2015, Herdegen, 2014, Allen and Burr, 2009).

Die therapeutisch erwünschte Wirkung von Bisphosphonaten und Denosumab sorgt dafür, dass es zu weniger skelettbetreffenden Ereignissen, weniger Schmerzen bei vorliegenden Skelettmetastasen und zum Ausgleich von Hypercalciämien kommt, aber auch dafür, dass Mikrotraumata nicht adäquat repariert werden können. Dementsprechend führen sie wahrscheinlich zum Vorliegen einer qualitativ schlechteren Knochensubstanz. Dies trägt vermutlich zur Entstehung der Kiefernekrose bei (Ruggiero et al., 2004, Ott, 2005, Lipton et al., 2007, Stopeck et al., 2010, Lacey et al., 2012, Coleman et al., 2005, Stewart, 2005, Henry et al., 2011). In einigen Studien wurde festgestellt, dass die Kieferknochen im Vergleich zum restlichen Skelett eine bis zu zehnfach erhöhte Umbaurate haben, die zunächst dazu führt, dass mehr Bisphosphonate in die Kieferknochen eingebaut, und somit später auch wieder freigesetzt werden (Hoefert and Eufinger, 2006, Gutwald, 2003, Reinwald and Burr, 2008, Huja et al., 2006). Andere Studien konnten dies jedoch nur für die Maxilla bestätigen und fanden auch keinen relevanten Unterschied des Knochenumbaus nach Bisphosphonatgabe (Ristow et al., 2014). Während Bisphosphonate in den Knochen aufgenommen werden und dort für lange Zeit verharren können, ist dies bei Denosumab nicht der Fall. Deshalb hat Denosumab eine deutlich kürzere Halbwertszeit. Des Weiteren wird durch die fehlende Aufnahme von Denosumab in die Knochensubstanz oben genanntes Argument bezüglich des Einbaus in den Knochen widerlegt: Der Einbau des Arzneistoffes in den Knochen ist nicht entscheidend für die Entstehung der Kiefernekrose (Herdegen, 2014, Lewiecki, 2009, Baron et al., 2011). In Studien an Mausmodellen wurde herausgefunden, dass Bisphosphonate v.a. an Stellen von entzündlichen Veränderungen oder Extraktionen akkumulieren, an denen erhöhter Knochenumbau stattfindet. Dadurch kommt es zu vermehrter Aufnahme der Bisphosphonate in den Knochen, was wiederum für die betreffenden Stellen ein größeres Risiko für eine MRONJ bedeutet (Cheong et al., 2014).

Der Kiefer scheint aufgrund des erhöhten Knochenumbaus bei Zahnkrankheiten, der dünnen Schleimhaut im Mundraum und dem direkten Kontakt zur Außenwelt ein prädisponierter Ort für die Entwicklung der MRONJ zu sein (Aghaloo et al., 2015, Hoefert and Eufinger, 2006).

Die Wirkungsweisen von Bisphosphonaten und Denosumab sind wie im Folgenden erläutert unterschiedlich, aber haben dasselbe Ergebnis: Beide Stoffklassen wirken

antiresorptiv. Da sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab direkte Effekte auf Osteoklasten ausüben und die Prävalenzen der MRONJ bei den unterschiedlichen Substanzklassen fast gleich sind, scheint ein veränderter Knochenumbau im Zusammenhang mit der Entwicklung einer MRONJ zu stehen (Herdegen, 2014, Lipton et al., 2012, Sinnigen et al., 2012).

Ein weiterer Hinweis auf den veränderten Knochenumbau als Grund für die Entstehung der MRONJ zeigt sich darin, dass bei Patienten mit Osteoporose, die Parathormon (PTH) einnehmen, Extraktionsstellen und MRONJ-Läsionen deutlich besser abheilen. PTH sorgt für eine direkte Stimulation der Osteoblasten (Kuroshima et al., 2013, Kuroshima et al., 2014, Dayisoylu et al., 2013).

1.3.2. Inflammation bzw. Infektion

Da nur ein kleiner Bruchteil der Patienten, die eine antiresorptive Therapie erhalten, eine Kiefernekrose entwickelt, liegt die Vermutung nahe, dass andere Faktoren zusätzlich eine Rolle für deren Entstehung spielen (Bamias et al., 2005, Berenson et al., 2002, Wang et al., 2007, Zavras and Zhu, 2006, Jadu et al., 2007). Häufig wird die Entstehung einer MRONJ im Anschluss an eine Zahnextraktion beschrieben. Der Grund für die Extraktion ist meist ein durch konservative Therapieversuche nicht eindämmbarer entzündlicher Vorgang im Kiefer (Ruggiero et al., 2014, Boonyapakorn et al., 2008, Marx et al., 2005). Die Entzündung könnte also ein Mitverursacher der MRONJ sein. Hierzu passt, dass die Einhaltung strenger Mundhygieneregeln bei Patienten mit Multiplem Myelom und Metastasen solider Tumoren seltener zur MRONJ führte als in einer Gruppe mit schlechterer Mundhygiene (Dimopoulos et al., 2009, Ripamonti et al., 2009).

Ein weiterer Hinweis für Inflammation als begünstigenden Faktor in der Entstehung der MRONJ ist, dass auf Präparaten von freiliegendem entferntem Knochen häufig Bakterien gefunden werden (Hansen et al., 2006b, Sedghizadeh et al., 2008). Es gibt hierfür zwei Erklärungen: Zum einen könnte der Biofilm die Entzündung und den freiliegenden Knochen verursachen. Es wäre jedoch auch möglich, dass zunächst der Knochen frei liegt und sich anschließend verschiedene Mikroorganismen dort ansiedeln (Aghaloo et al., 2015).

Eine weitere Tatsache, der im Hinblick auf die Ätiologie der Kiefernekrose Beachtung geschenkt werden muss ist, dass der Kieferknochen von der Umwelt nur durch eine dünne Schleimhaut getrennt wird. Dies begünstigt Infektionen, die im Bereich der

Mundhöhle auch ohne Verletzung der Mukosa häufiger vorkommen (Hoefert and Eufinger, 2006, Kolar et al., 2015, Lesclous et al., 2009, Adamietz and Kunkel, 2013). Eventuell spielt der saure pH-Wert in entzündeten Geweben eine tragende Rolle in der Pathogenese der MRONJ, dieser sorgt nämlich dafür, dass vermehrt Bisphosphonate aus dem Knochen freigesetzt werden (Otto et al., 2010a, Otto et al., 2010b, Sato et al., 1991).

I.3.3. Hemmung der Gefäßneubildung

Vor allem in der Zeit direkt nach der erstmaligen Beschreibung, aber auch heute noch, wird das Krankheitsbild häufig als avaskuläre Kiefernekrose bezeichnet (Marx, 2003, Ruggiero et al., 2009). Bei diesem Ansatz wird also eine mangelnde Durchblutung infolge einer antiangiogenetischen Wirkung der Bisphosphonate als ursächlich für die MRONJ betrachtet; denn ohne intakte Blutversorgung wird Knochen, wie die allermeisten menschlichen Gewebe, nach kurzer Zeit nekrotisch (Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004). Hierfür spräche auch, dass die kombinierte Gabe von Bisphosphonaten und antiangiogenetischen Medikamenten deutlich häufiger zur MRONJ führt als Bisphosphonate alleine (Christodoulou et al., 2009).

Antiangiogenetisch wirksame Medikamente werden therapeutisch v.a. in der Tumorthherapie eingesetzt. Sie sollen die Bildung der tumorversorgenden Gefäße hemmen und somit das Tumorwachstum und auch die Entwicklung von Metastasen eindämmen. Heute weiß man, dass sie außerdem die Entstehung der MRONJ begünstigen (Schiegnitz et al., 2018, Ruggiero et al., 2014).

Zolendronat senkt den Spiegel an frei zirkulierendem VEGF (vascular endothelial growth factor) und hemmt die Proliferation, Adhäsion und Migration humaner Endothelzellen. Bisphosphonate allgemein und Aminobisphosphonate im Besonderen senken außerdem die Dichte der Mikrogefäße (Pabst et al., 2014). Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, dass es bei der Einnahme von Bisphosphonaten, v.a. in Kombination mit Angiogenesehemmern, vermehrt zu Kiefernekrosen kommt (Christodoulou et al., 2009).

Es gibt verschiedene Ergebnisse im Hinblick auf die Anzahl von Osteoklasten im Knochen bei MRONJ: In einigen Untersuchungen wurden vermehrt Osteoklasten im Knochen mit MRONJ gefunden (Hansen et al., 2006a), in anderen wurde im nekrotischen Bereich eine Osteoklasten-Armut beschrieben. Dies könnte u.a. dazu führen, dass das Mehr an Knochen beziehungsweise die dickeren Knochenbälkchen

von gleichbleibend vielen und gleichbleibend stark ausgeprägten Blutgefäßen versorgt werden müssen, wodurch es zu Ischämiezuständen kommen könnte (Favia et al., 2009).

Gegen diesen Erklärungsversuch spricht, dass in post mortem durchgeführten Untersuchungen eine normale Gefäßdichte in Knochenproben von MRONJ-Patienten gefunden wurde (Hellstein et al., 2011). Weiterhin sollte man auch berücksichtigen, dass Denosumab nicht antiangiogenetisch wirksam ist und dennoch eine MRONJ verursachen kann (Christodoulou et al., 2009).

I.3.4. Schädigung des Weichgewebes

Es wurde festgestellt, dass v.a. Aminobisphosphonate Schäden des Weichgewebes verursachen können, indem sie ans Epithel des Mundraums oder Knochen binden und dort den Apoptosevorgang einleiten (Reid et al., 2007, Bae et al., 2014). Ein Hinweis auf diese Wirkung in der klinischen Anwendung ist die Ösophagusirritation als Nebenwirkung bei der oralen Einnahme von Bisphosphonaten. Deshalb wird bei oraler Einnahme von Bisphosphonaten empfohlen, diese in aufrechter Position mit viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen und auch einige Zeit nach der Einnahme aufrecht sitzen zu bleiben (Watts and Diab, 2010, Herdegen, 2014, MSD SHARP & DOHME, 2018). Hierbei handelt es sich um eine frühe Hypothese, die aus einer Zeit stammt, in der Denosumab noch nicht zugelassen war. Heute ist diese Theorie obsolet, da Denosumab zwar eine MRONJ zur Folge haben kann, jedoch keine Weichgewebeschäden verursacht (Aghaloo et al., 2015).

I.3.5. Angeborene Immundefunktion

Man hat in Studien herausgefunden, dass Immundefekte die Entstehung der MRONJ fördern, und dass durch Infusion von Stammzellen oder T-Zellen eine klinische Besserung von MRONJ-Läsionen gefördert werden kann (Kikuri et al., 2010). Ein weiteres Indiz dafür, dass die beeinträchtigte Funktion des Immunsystems eine Rolle in der Entstehung der MRONJ spielen könnte, besteht darin, dass die höchste MRONJ-Prävalenz bei Patienten mit Multiplem Myelom vorliegt, die in der Regel allesamt Steroide und Angiogenesehemmer erhalten und somit nur noch über ein eingeschränkt wirksames Immunsystem verfügen (Filleul et al., 2010). Zudem ist die Pathogenese von Tumoren, die einer der Hauptgründe für die Therapie mit

Bisphosphonaten sind, häufig vergesellschaftet mit Problemen in der Immunabwehr (Kabilova et al., 2014).

Eine mögliche Erklärung dafür, dass die medikamentenassoziierte Kiefernekrose ausschließlich die Kieferknochen betrifft, könnte die Unterdrückung der Expression von Msx-1, einem Transkriptionsfaktor, der die Proliferation von Osteoklasten fördert, sein (Wehrhan et al., 2011a, Roybal et al., 2010).

Da nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit Antiresorptiva eine Kiefernekrose entwickelt, legen einige Autoren auch einen genetischen Einfluss auf die Entstehung einer MRONJ nahe. Hier hat man z.B. einige miRNAs (microRNAs), die je nach Expression und auch je nach transkriptionalen, posttranskriptionalen und posttranslationalen Modifikationen die Differenzierung und Apoptose der Osteoklasten unterschiedlich beeinflussen, gefunden (Musolino et al., 2018).

Abschließend lässt sich zur Entstehung der MRONJ sagen, dass begünstigende Faktoren u.a. eine starke Potenz des verwendeten Bisphosphonats beziehungsweise eine hohe Konzentration oder relativ häufige Applikation des verabreichten Medikaments, eine lange Anwendungsdauer, intravenöse Verabreichung, schlechte Mundhygiene, desolater Zahnstatus, Immunsuppression oder eingeschränkte Immunabwehr, Diabetes mellitus, Rauchen, Einnahme von Angiogenesehemmern und zahnchirurgische Eingriffe sind (Gutwald, 2003, Herdegen, 2014, Bamias et al., 2005, Mavrokokki et al., 2007, Kolar et al., 2015, Otto et al., 2010b, Filleul et al., 2010, Estilo et al., 2008, Kalyan et al., 2015, Khan et al., 2017).

Als prophylaktische Maßnahmen werden dementsprechend die klinische Beurteilung des Zahnstatus und die Behandlung sanierungsbedürftiger Zähne vor Beginn der Therapie und eine durchgehend gute Zahnpflege vor, während und nach der Therapie mit den entsprechenden Medikamenten empfohlen (Gutwald, 2003, Grötz, 2012, Ruggiero et al., 2009, Schiegnitz et al., 2018).

I.4. Therapie der Kiefernekrose

Für die Therapie der MRONJ- stehen sowohl konservative als auch operative Optionen zur Verfügung, die jedoch unterschiedliche Ziele verfolgen und bei unterschiedlichen Ausprägungen der Kiefernekrose zur Anwendung kommen. Mit einer konservativen Therapie wird versucht, die Progression der MRONJ zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten (z.B. Schmerzlinderung bei Patienten in sehr

schlechtem Allgemeinzustand). Sie besteht u.a. aus der langfristigen Verabreichung von Antibiotika und der Verwendung von antiseptischen Mundspüllösungen.

Bei der operativen Therapie ist die Heilung der MRONJ das Ziel. Die operative Therapie wird heute bevorzugt durchgeführt und erzielt zunächst einen recht guten Erfolg (Voss et al., 2012, Ristow et al., 2015, Clezardin, 2005, Carlson, 2014, Abu-Id et al., 2008, Kademani et al., 2006, Stockmann et al., 2010, Schiegnitz et al., 2018). Sie bietet verschiedene Herangehensweisen, die unterschiedlich radikal sind: Lokale Debridements, segmentale Osteotomien (s. Abbildung 4) aber auch die komplette Entfernung von lockeren, nekrotischen Knochenstücken, sogenannten Sequestern. Teilweise sind auch im Rahmen der operativen Versorgung oder zu einem späteren Zeitpunkt rekonstruierende Verfahren notwendig (Gutwald, 2003).

Man ist sich einig, dass eine prolongierte perioperative Antibiose, eine Glättung etwaiger scharfer Knochenkanten, ein speicheldichter und spannungsfreier mukosaler Wundverschluss und die Schonung des OP-Gebiets postoperativ mithilfe einer nasogastralen Sonde eine erfolgreiche Ausheilung der BONJ begünstigen (Gutwald, 2003, Montefusco et al., 2008).

Obwohl es deutlich seltener zu Rezidiven kommt als bei einer konservativen Therapie, liegt bei einer operativen Therapie die Rezidivrate dennoch zwischen 10 und 29% (Stockmann et al., 2010, Mucke et al., 2011, Gutwald, 2003, Favia et al., 2016, Badros et al., 2008).

In einer Studie mit größtenteils konservativ behandelten Läsionen konnte kein Unterschied in der Reaktion der Defekte auf die Therapie bei unterschiedlicher Größe der Befunde festgestellt werden. Allerdings wurde festgestellt, dass spontan entstandene Läsionen häufiger auf Therapie ansprachen als Läsionen, die nach einem Trauma (z.B. Zahnextraktion) auftraten (Thumbigere-Math et al., 2009). Es gibt jedoch auch Studien, die genau das Gegenteil besagen, nämlich, dass spontan entstandene Läsionen schlechter heilen als traumatisch ausgelöste (Badros et al., 2008).

I.5. Molekularer Aufbau, Eigenschaften und Wirkungsweise der Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Strukturanaloga zum Pyrophosphat, bei denen das zentrale Sauerstoff- durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist. Die aktuell bekannten und genutzten Bisphosphonate bestehen also aus einem zentralen Kohlenstoff, der an zwei

Phosphatgruppen und zwei variable Reste gebunden ist. Man nennt sie deshalb auch geminale Bisphosphonate (Gutwald, 2003, Fleisch, 1997).

Die unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Bisphosphonate werden u.a. durch die unterschiedlichen Seitenketten bedingt. Es wurde beobachtet, dass die Affinität zum Knochen je nach Seitenkette variabel ist (Russell et al., 2008). Außerdem wurde festgestellt, dass ein Stickstoffatom in der Seitenkette die Potenz stark erhöhen kann; dies führte zur Entstehung und dem vermehrten Einsatz der Aminobisphosphonate. Auch die Länge der Kohlenstoffketten der Reste kann einen Einfluss auf die Wirkstärke des Arzneistoffes haben: mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette steigt zunächst die Effektivität des Wirkstoffes, fällt dann aber wieder ab. Viele verschiedene Substituenten können sich in der Seitenkette der Bisphosphonate befinden. Zoledronat, das aktuell potenteste Bisphosphonat, enthält im Rest z.B. einen Imidazolring.

Bisphosphonate zeigen eine große Affinität zum Knochengewebe, in dem sie Komplexverbindungen mit Calcium eingehen und dort aufgrund einer langen Halbwertszeit teilweise mehrere Jahre verbleiben (Gutwald, 2003, Fleisch, 1997).

Sie sind hitzestabil, inert gegenüber den meisten chemischen Reagenzien und nur schwer biologisch abbaubar. Sie können im Gegensatz zum Pyrophosphat nicht enzymatisch gespalten werden. Diese Tatsache ermöglicht erst die erwünschte antiresorptive Wirksamkeit dieser Medikamente, die beim Pyrophosphat fehlt. In wässriger Lösung können Bisphosphonate mittels UV-Strahlung gespalten werden. (Fleisch, 1997, Russell et al., 2008)

Bisphosphonate haben wie zuvor schon angedeutet physikalisch-chemische Effekte, andererseits besitzen sie jedoch auch biologische Effekte. Ihre antiresorptive Wirkung entfalten Bisphosphonate, indem sie toxische ATP-Analoga bilden und die Farnesyl-Diphosphat-Synthese hemmen. Dadurch fehlt es den Osteoklasten an Cholesterin und wichtige Proteine können nicht mehr in der Zellmembran verankert werden, was die Hemmung der Phagozytosefunktion und die Behinderung des intrazellulären Transports der Osteoklasten zur Folge hat. Des Weiteren wird den Bisphosphonaten ein direkter antitumoröser Effekt und eine Wirkverstärkung gewisser Chemotherapeutika zugeschrieben (Herdegen, 2014, Clezardin, 2005, Neville-Webbe et al., 2005, Gutwald, 2003, Russell et al., 2008). Außerdem haben Bisphosphonate eine direkte Wirkung auf Weichgewebe mit folgender Apoptose von Fibroblasten und Epithelzellen (Scheper et al., 2009, Reid et al., 2007, Bae et al., 2014).

Unter Bisphosphonattherapie konnte eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und ein geringerer Bedarf an Schmerzmitteln verzeichnet werden. Bei malignen Erkrankungen wurde zudem ein Rückgang von Komplikationen in Bezug auf das Skelettsystem um 40% festgestellt (Berenson et al., 1996, Gutwald, 2003).

Der Effekt der Bisphosphonate ist dosisabhängig: eine niedrige Konzentration der Medikamente hemmt die Osteoklasten in ihrer Funktionalität, eine mittlere führt dazu, dass die Differenzierung von Osteoklasten gehemmt wird, und eine hohe Dosis leitet die Apoptose der Osteoklasten ein. Bisphosphonate können per os oder intravenös verabreicht werden. (Gutwald, 2003).

I.6. Geschichte der Bisphosphonate

Bisphosphonate als chemische Strukturen kennt man schon seit geraumer Zeit. 1865 wurden sie zum ersten Mal von einem deutschen Chemiker synthetisiert und fanden fortan Anwendungen in der Industrie, v.a. zur Verhinderung von Kesselsteinbildung, aber auch als Zusatz in Waschmitteln und in Zahnpasta.

In der Medizin finden Bisphosphonate ungefähr seit 1970 Anwendung. Hier werden sie sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken genutzt. Diagnostisch finden sie v.a. in der Nuklearmedizin Verwendung. Hier nutzt man sie als Marker bei verschiedenen Szintigrafietechniken, v.a. bei der Skelettszintigrafie in Verbindung mit Technetium-99. Therapeutisch nutzt man sie zum Beispiel zur Behandlung von Knochenmetastasen, Osteoporose, M. Paget, Hypercalciämien, Multiplen Myelomen und Rheumatoider Arthritis (Gutwald, 2003, Fleisch, 1997, Herdegen, 2014, Grötz, 2012).

I.7. Denosumab

Auch Denosumab, ein humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper gegen den RANK-Liganden, ist zugelassen für die Osteoporosetherapie und zur Verhinderung von Knochenkomplikationen bei Knochenmetastasen im Rahmen einer malignen Grunderkrankung (Pharmazeutische Zeitung, 2011, Adamietz and Kunkel, 2013). Eine weitere Indikation für eine Therapie mit Denosumab ist der Riesenzelltumor des Knochens. Der Wirkstoff wird den Patienten je nach Krankheitsbild in der Regel ein Mal pro Monat oder ein Mal im halben Jahr subcutan gespritzt (AMGEN GmbH, 2011).

Denosumab verhindert die Aktivierung, die Funktionsfähigkeit und das Überleben der Osteoklasten, indem es RANK-L reversibel bindet und somit den RANK-Signalweg hemmt. Es sorgt somit ebenso wie die Bisphosphonate für eine positive Knochenbilanz (Gutwald, 2003, Cummings et al., 2009, Anderson et al., 1997, AMGEN GmbH, 2011). Bei RANK und RANK-L handelt es sich um Mitglieder der Tumornekrosefaktor-Familie. Dies macht auch das Auftreten einiger Nebenwirkungen von Denosumab, z.B. das vermehrte Auftreten von Infekten, verständlicher. Zu erwartende Nebenwirkungen umfassen unter anderem das vermehrte Auftreten von Malignomen, Hypocalciämien, Harnwegsinfekten, Infektionen der oberen Atemwege, Ischialgien, Cataract, Hautexanthenen, Obstipation, Gliederschmerzen und Nephrotoxizität. Zudem kann es etwa genauso häufig wie bei einer Therapie mit Bisphosphonaten zu einer Kiefernekrose kommen (Herdegen, 2014, Ristow et al., 2015, Stopeck et al., 2010, Gutwald, 2003, Taylor et al., 2010, Fusco et al., 2011, Apro, 2011). Denosumab lagert sich im Gegensatz zu Bisphosphonaten nicht im Knochen ab und verbleibt deshalb deutlich kürzer im Körper. Halbwertszeiten von ca. 25 Tagen und eine Wirkdauer von bis zu fünf Monaten werden angegeben. Man geht davon aus, dass nach sechs Monaten Therapiepause kein Risiko mehr für MRONJ besteht (Baron et al., 2011).

I.8. Actinomyces

Bei *Actinomyces* spp. handelt es sich um obligat anaerobe, mikroaerophile gram-positive Stäbchenbakterien, die keine Sporen bilden. Sie werden auch Strahlenpilz genannt, da man sie im 19. Jahrhundert aufgrund ihrer vielen Verzweigungen für Fadenpilze hielt (Suerbaum et al., 2012). Der Nachweis von *Actinomyces* spp. in Präparaten gelingt mithilfe von Färbungen. Hier sind die Färbungen nach Gram, Grocott oder die PAS (periodic acid-Schiff-Reaktion)-Färbung hilfreich (Hansen et al., 2006b, Kaplan et al., 2009).

Actinomyces spp. sind physiologischerweise häufig in der Mundflora zu finden, meist zusammen mit anderen Mikroorganismen wie Neisserien und α -hämolyisierenden Streptokokken. Ab und an findet man sie außerdem im Gastrointestinaltrakt, intrathorakal und auf den Schleimhäuten im Genitalbereich. Sie sind fakultativ pathogen, das bedeutet es können auch Infektionen durch sie ausgelöst werden (Schaal and Lee, 1992).

Meist kommt es dazu, wenn ein Schleimhautdefekt oder eine Infektion mit einem anderen Erreger vorliegen. Die sogenannte Actinomykose betrifft häufiger Männer als Frauen, manifestiert sich meist im Kopf-Hals-Bereich und verläuft in der Regel subchronisch bis chronisch. Hierbei kann es zur Bildung von Abszessen und Fisteln kommen und die Erkrankung gipfelt in der Ausbildung eines Systems aus vielen Höhlen mit Fistelverbindungen. Außerdem kommt es zur Entleerung von Eiter, der Drusen enthält. Meist ist für die Infektion die Art *Actinomyces isrealii* verantwortlich, die insgesamt am häufigsten vorkommt, in seltenen Fällen können aber auch andere Actinomycesarten verantwortlich sein (Suerbaum et al., 2012, Schaal and Lee, 1992). Relevant für diese Arbeit ist zudem, dass *Actinomyces* spp. regelmäßig im nekrotischen Gewebe bei MRONJ gefunden werden (Hansen et al., 2006b, Suerbaum et al., 2012, Filleul et al., 2010). Sie stehen deshalb im Verdacht, die Entstehung einer MRONJ zu begünstigen (Klingelhoffer et al., 2016, Hansen et al., 2006b).

I.9. CRP

Wie zuvor erwähnt, wurde bereits in einigen Studien die MRONJ im Zusammenhang mit Entzündungsparametern – vor allem Leukozytenzahl und C-reaktives Protein – untersucht. Deshalb folgen einige grundlegende Informationen über das CRP. Es handelt sich hierbei um ein zyklisches pentameres Protein mit fünf identischen Untereinheiten, die aus je 206 Aminosäureresten bestehen, und zudem eines der wichtigsten Akute-Phase-Proteine. Diese werden infolge gewisser Stimuli von der Leber entweder vermehrt oder vermindert produziert (Tillett, 1930, Pepys and Hirschfield, 2003, Li et al., 1994). Das CRP ist gut untersucht und besitzt eine gute Anwendbarkeit im klinischen Alltag, sollte allerdings immer in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten betrachtet werden (Vermeire et al., 2006).

Bei der im Vergleich zu anderen Akute-Phase-Proteinen relativ kurzen Halbwertszeit von 19 Stunden kommt es zu einem schnellen Anstieg und Abfall als Reaktion auf gewisse Stimuli (Vermeire et al., 2006). Zu diesen gehören u.a. Infektionen, Entzündungen und Gewebeschäden (Pepys and Hirschfield, 2003). Das CRP gehört zur Pentraxinfamilie, der außerdem noch das Serumamyloid P angehört (Pepys and Hirschfield, 2003).

Die Bezeichnung CRP kommt daher, dass das Protein mit dem C-Polysaccharid des *Streptococcus pneumoniae* reagiert (Tillett, 1930, Kaplan and Volanakis, 1974).

Außerdem agiert es als Opsonin für weitere Substanzen: Es bindet calciumabhängig u.a. an beschädigte Zellmembranen, Phospholipide, nukleäre Antigene wie Histone – hier wurde am meisten Reaktivität mit dem stark phosphorylierten H1 gefunden – oder Chromatin und snRNPs (small nuclear ribonucleoproteins), jedoch nicht an DNA (Du Clos, 1989, Du Clos et al., 1991, Du Clos et al., 1988). Das CRP reagiert mit o.g. Antigenen, es kommt zum Komplementverbrauch und zur C3-Konversion – CRP ist folglich ein Komplementaktivator (Kaplan and Volanakis, 1974). Außerdem bindet es über Fc- γ -Rezeptoren an Phagozyten, die es zur Aufnahme der gebundenen Partikel stimuliert (Mold et al., 2002, Pepys and Hirschfield, 2003) und führt über Erkennung durch C1q zu einer Komplementaktivierung, wenn es entsprechende Partikel gebunden hat (Pepys and Hirschfield, 2003, Volanakis and Narkates, 1981).

Das CRP besitzt die Eigenschaft, dass es eine Antikörperreaktion verhindern kann, wenn es ein entsprechendes Antigen gebunden hat. Dies ist im Hinblick auf einige Autoimmunerkrankungen, die durch Antikörper gegen Histone und Chromatin entstehen, relevant. Hierdurch lässt sich z.B. die regelhaft fehlende Erhöhung des CRP bei Patienten mit Lupus erythematoses erklären (Du Clos et al., 1988).

Fragestellung

Von einigen Autoren wird postuliert, dass es sich bei der MRONJ um eine entzündliche Erkrankung handelt (Gutwald, 2003, Aghaloo et al., 2015, Stockmann et al., 2011, Otto et al., 2010a). Dennoch bleibt die Frage, ob es tatsächlich eine Assoziation zwischen Entzündung und MRONJ gibt, bisher unbeantwortet. Deshalb wird in dieser Analyse versucht eine Assoziation zwischen MRONJ und den erhobenen Entzündungsparametern sowie dem Vorliegen von *Actinomyces* spp. im histologischen Präparat zu finden. Vor allem in Bezug auf die häufigen Rezidive und das Auftreten der MRONJ an anderen Orten als der Primärläsion sollen die oben genannten Parameter untersucht werden. Dies ist insofern interessant, als dass die Häufigkeit der MRONJ stetig zunimmt, da Patienten unter Therapie heute deutlich länger überleben und es somit auch vermehrt zu Komplikationen in Form von Rezidiven und Zweiterkrankungen mit MRONJ kommen kann. Erstmals wird in dieser Analyse der Ort des Rezidivs explizit miterfasst.

Es soll ermöglicht werden, eine Hypothese bezüglich einer Assoziation des CRP und der Leukozyten und dem Auftreten von Rezidiven und MRONJ-Zweiterkrankungen mithilfe dieser retrospektiven Auswertung zu formulieren. Diese Hypothese müsste in Zukunft mithilfe von prospektiven Studien belegt werden.

Die Fragestellungen, die in dieser Arbeit beantwortet werden sollen, werden nachfolgend genannt. Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die von Januar bis Dezember 2016 aufgrund einer MRONJ einer stationären operativen Therapie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen zugeführt wurden. Die Einschlusskriterien und genaueren Abläufe werden im Abschnitt „Methoden“ erläutert.

1. Gibt es eine Assoziation zwischen Leukozytenzahl und CRP präoperativ und postoperativ und dem Auftreten eines Rezidivs?
2. Liegt eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer erneuten MRONJ an der gleichen Stelle (Rezidiv) oder einer neu aufgetretenen MRONJ-Läsion an einem anderen Ort und der perioperativen Leukozytenzahl oder dem perioperativen CRP vor?
3. Ist eine orale Besiedlung mit *Actinomyces* spp. assoziiert mit dem Ort, an dem es zum erneuten Auftreten der Kiefernekrose kommt?

II. Methoden

II.1. Datenerhebung und Einschlusskriterien

In dieser quasiprospektiven Analyse wurden die bestehenden Daten von MRONJ-Patienten untersucht. Konsekutiv wurden alle Patienten eingeschlossen, die von Januar bis Dezember 2016 aufgrund einer MRONJ eine stationäre operative Therapie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen erhielten. Die Einschlusskriterien waren die Folgenden:

- aktuelle oder vorausgegangene Therapie mit Bisphosphonaten oder mit Denosumab
- operative Versorgung einer klinisch und pathologisch gesicherten MRONJ
- keine Kopf-Hals-Bestrahlung in der Vorgeschichte

Der Einschluss der Patienten erfolgte mithilfe des OP-Plans und des Terminplans der Bisphosphonatsprechstunde der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Ambulanz des Universitätsklinikums Erlangen. Die Patienten wurden entweder mit der Verdachtsdiagnose MRONJ vom Hauszahnarzt in unsere oben genannte Sprechstunde geschickt oder kamen aus eigenem Antrieb. In der Sprechstunde wurde durch eine klinische Untersuchung die Diagnose bestätigt. Des Weiteren wurde die Indikation zur Operation gestellt und es wurden bildgebende Verfahren zur Planung dieser angewandt. Es erfolgte daraufhin die stationäre Aufnahme der Patienten. Am Vortag oder Tag der Operation wurde Blut abgenommen und u.a. die für diese Arbeit relevanten Laborparameter bestimmt. Die Operation wurde durchgeführt und am ersten oder zweiten postoperativen Tag fand eine Kontrolle der Blutwerte statt. Die Nachsorge bei einem operativ versorgten MRONJ-Patienten bestand üblicherweise aus regelmäßigen Vorstellungen in unserer Bisphosphonatsprechstunde und sofortiger Wiedervorstellung beim Auftreten von Beschwerden. Es fand eine makroskopische und im Bedarfsfall radiologische Befundkontrolle statt. Aktuell ist eine Blutentnahme zur Kontrolle der Leukozytenzahl, des CRP und anderer systemischer Laborparameter in der Nachsorge der MRONJ routinemäßig nicht vorgesehen.

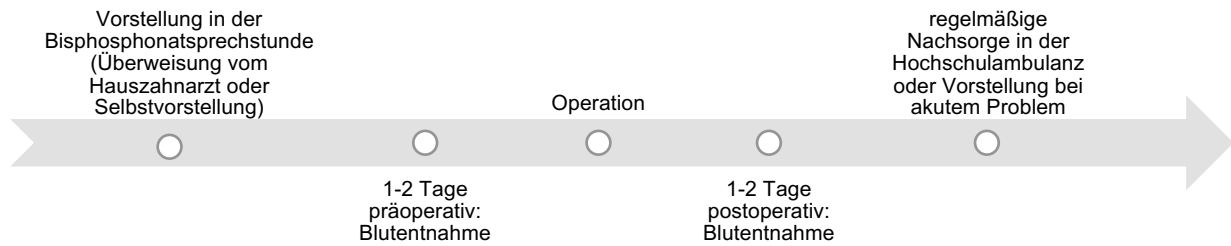


Abbildung 5: Zeitstrahl zur Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufs von der Erstvorstellung bis zur Nachsorge, inklusive Zeitpunkt der Erhebung der Laborwerte

Die zu untersuchenden Daten – CRP und Leukozytenzahl präoperativ und postoperativ, Bakteriennachweis im OP-Präparat und die Frage nach dem Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 6 Monaten sowie dessen Lokalisation – und die jeweilige Grunderkrankung wurden mithilfe des Programms Cerner Soarian Clinicals aus der vorbestehenden elektronischen Patientenakte entnommen, nachdem der Zugang dafür genehmigt wurde. Die Verwendung der routinemäßig erhobenen Daten erfolgte mit Einverständnis der Patienten.

II.2. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der erhobenen Daten erfolgte im Programm SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences für iOS, Version 25.0). Die statistische Signifikanz der untersuchten Zusammenhänge wurde mithilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt, sodass p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet werden. Für die graphische Darstellung der Daten wurden Boxplots erstellt. In den Boxplots, die die statistische Auswertung der Daten repräsentieren, sind der Median, das 25- und 75-Prozent-Quartil, das Maximum und Minimum und Ausreißer aufgetragen. Die graphische Darstellung der Schaubilder zur Veranschaulichung des Verhältnisses zwischen den Medianen der unterschiedlichen Patientengruppen (Abbildung 12 und Abbildung 17) und der Zeitstrahl (Abbildung 5) wurden mit Microsoft Word Version 16.16.2 für iOS erstellt.

III. Ergebnisse und Beobachtungen

Insgesamt wurden 53 Patienten in die Analyse eingeschlossen; 19 Männer (35,8%) und 34 Frauen (64,2%). 21 dieser Patienten (39,6%) entwickelten innerhalb von sechs Monaten erneut eine Kiefernekrose, 15 davon an derselben Stelle (Rezidiv) und fünf in einer anderen Stelle als initial; bei einem Patienten konnte die Lokalisation der erneuten Läsion nicht erhoben werden.

Als Kiefernekrose wird in dieser Arbeit das Auftreten von freiliegendem Knochen oder die pathologisch gesicherte Diagnose einer MRONJ gewertet. Die Patienten bekamen Bisphosphonate oder Denosumab zur Behandlung unterschiedlicher Grunderkrankungen und deren Folgen. In 94,3% der Fälle wurde die Bisphosphonattherapie aufgrund maligner Erkrankungen durchgeführt. Dabei handelte es sich um Mammacarcinome (49,1%), Prostatacarcinome (20,8%), Plasmozytome/Multiple Myelome (15,1%), Nierenzellcarcinome (3,8%), Speicheldrüsenkarzinome (1,9%) und Non-Hodgkin-Lymphome (1,9%). Bei 5,7% lag als Grunderkrankung eine Osteoporose vor.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Prostata-CA	11	20,8	20,8	20,8
	Mamma-CA	26	49,1	49,1	69,8
	Plasmozytom/Multiples Myelom	8	15,1	15,1	84,9
	Nierenzell-CA	2	3,8	3,8	88,7
	Speicheldrüsen-CA (Adeno)	1	1,9	1,9	90,6
	B-Zell NHL	1	1,9	1,9	92,5
	Osteoporose	3	5,7	5,7	98,1
	unklar	1	1,9	1,9	100,0
	Gesamt	53	100,0	100,0	

Abbildung 6: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patienten, aufgrund derer die untersuchten Patienten eine antiresorptive Therapie erhielten.

Die präoperativen Laborwerte konnten bei 52, die postoperativen Laborwerte bei 48 Patienten erhoben werden. Bei zwei der Patienten mit Rezidiv konnten postoperativ keine Werte erhoben werden, in diesen Fällen wurde die Fallzahl entsprechend angepasst.

Als Einheit wird in dieser Arbeit für das CRP „mg/l“, zur Angabe der Leukozytenzahl wird „Tausend Leukozyten/ μ l“ verwendet.

III.1. Zusammenhang Laborwerte – Rezidiv

III.1.1 CRP

Der Median der präoperativen Werte aller eingeschlossenen Patienten liegt bei 8,15. Die Werte rangierten zwischen 0,6 und 326,5. Die Standardabweichung lag bei 46,6. Der Median der postoperativen Werte ist 32,7. Die Werte lagen im Bereich von 3,4 bis 314,1. Hier betrug die Standardabweichung 51,7.

Bei 19 der 21 Patienten mit Rezidiv konnten prä- und postoperative Werte für das CRP erhoben werden. Präoperativ rangieren die Werte bei Patienten mit Rezidiv zwischen 1,7 und 326,5, bei Patienten ohne Rezidiv zwischen 1,0 und 69,7. Das postoperative CRP schwankt bei Patienten mit Rezidiv zwischen 7,0 und 314,1, bei Patienten ohne Rezidiv zwischen 3,4 und 84,1.

Das CRP stieg bei Patienten mit und ohne Rezidiv in etwa gleich stark an. Postoperativ sind erhöhte CRP-Werte jedoch regelhaft zu erwarten.

Der Median der präoperativen Werte der Patienten mit Rezidiv beträgt 9,7, derjenige der Patienten ohne Rezidiv ist 8,6 (11,3% Unterschied). Die Patienten mit Rezidiv haben im Median ein postoperatives CRP von 33,4, diejenigen ohne Rezidiv von 31,1 (6,9% Unterschied). Der präoperative Median der Patienten ohne Rezidiv entspricht somit dem 0,89-fachen, der postoperative Median der Patienten ohne Rezidiv entspricht dem 0,93-fachen des entsprechenden Medians der Patienten mit Rezidiv. Mithilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben konnte festgestellt werden, dass es sich hierbei weder präoperativ ($p = 0,466$) noch postoperativ ($p = 0,124$) um einen signifikanten Unterschied handelt.

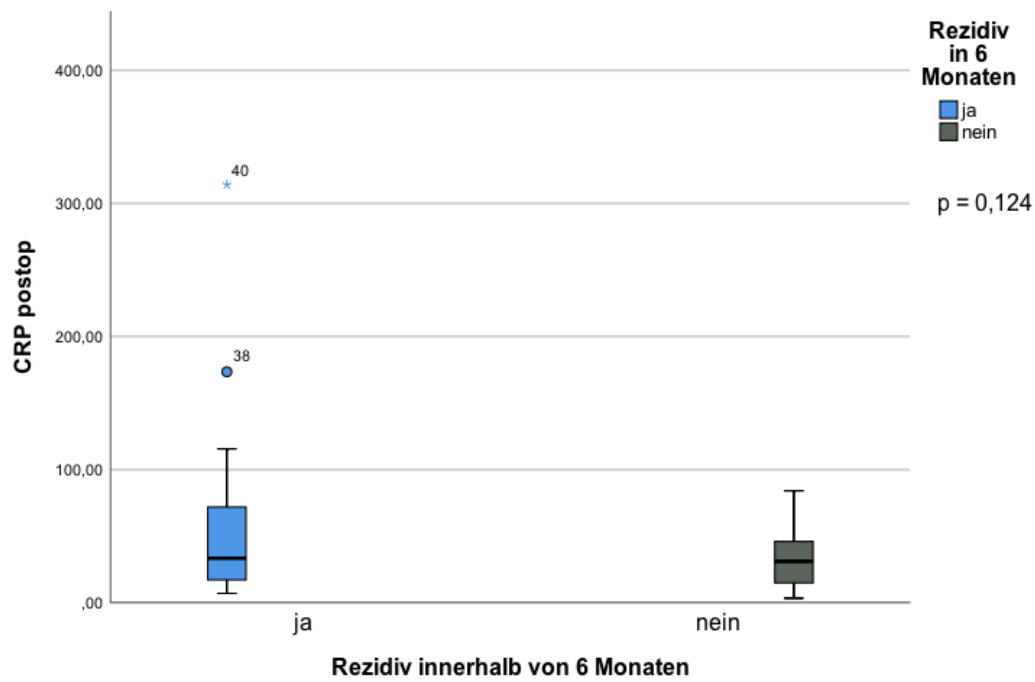


Abbildung 7: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen CRP-Werten und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP.

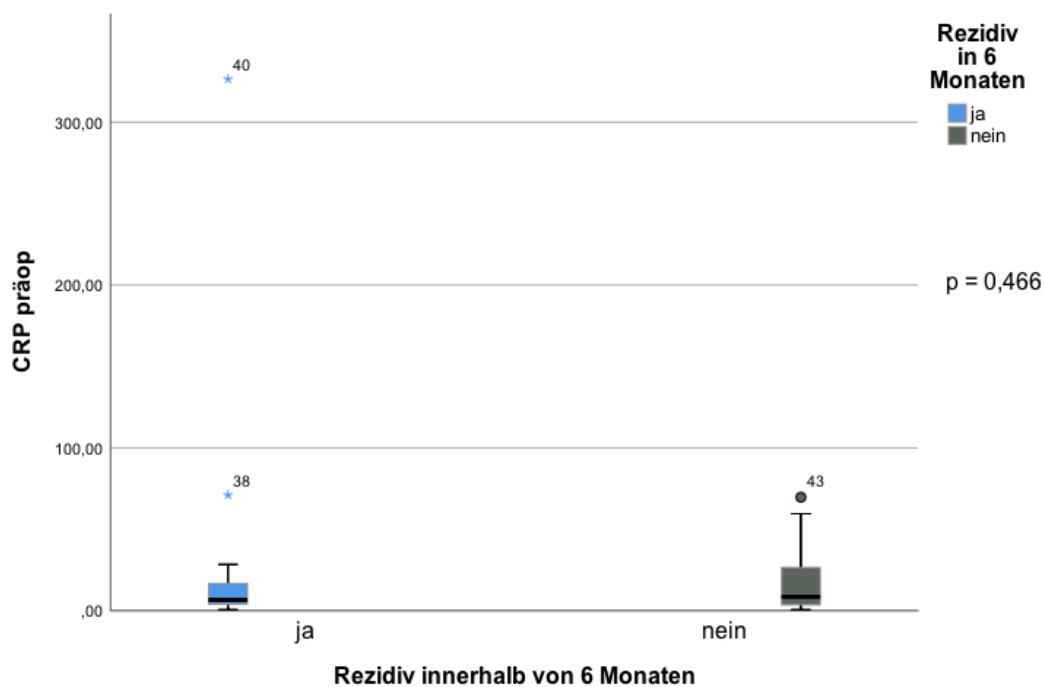


Abbildung 8: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativen CRP-Werten und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP.

III.1.2 Leukozyten

Der präoperative Median liegt bei 6,4 und die Werte schwanken zwischen 2,97 und 19,31. Postoperativ liegt der Median bei 8,2 und die Werte schwanken zwischen 3,9 und 24,1. Die Standardabweichung beträgt 2,9.

Bei 19 der 21 Patienten mit Rezidiv wurde prä- und postoperativ die Leukozytenzahl erfasst. Präoperativ liegt der Median bei den Patienten mit Rezidiv bei 6,2, bei denen ohne Rezidiv bei 6,4 (3,1% Unterschied). Postoperativ beträgt der Median bei Patienten mit Rezidiv 8,0, bei denen ohne Rezidiv 8,6 (7,0% Unterschied). Die Standardabweichung liegt hier bei 4,04. Der Median der Patienten ohne Rezidiv beträgt präoperativ das 1,03-fache und postoperativ das 1,08-fache des Medians der Patienten mit Rezidiv.

Mithilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben zeigt sich sowohl präoperativ ($p = 0,93$) als auch postoperativ ($p = 0,8$) kein signifikanter Unterschied.

Die Leukozytenzahl steigt im Vergleich zum CRP von präoperativ auf postoperativ deutlich weniger an.

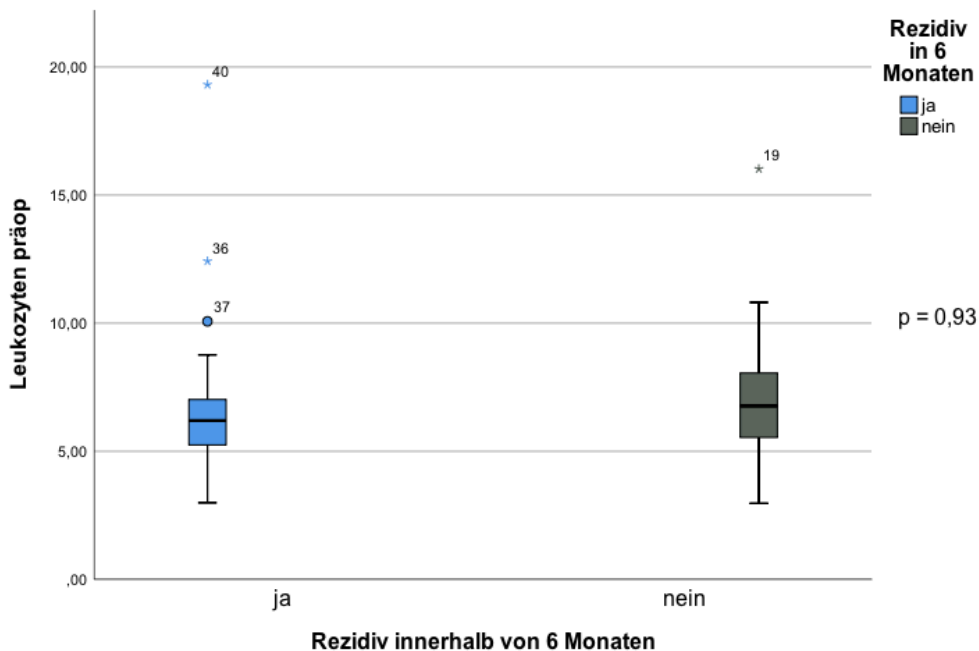


Abbildung 9: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativer Leukozytenzahl und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP.

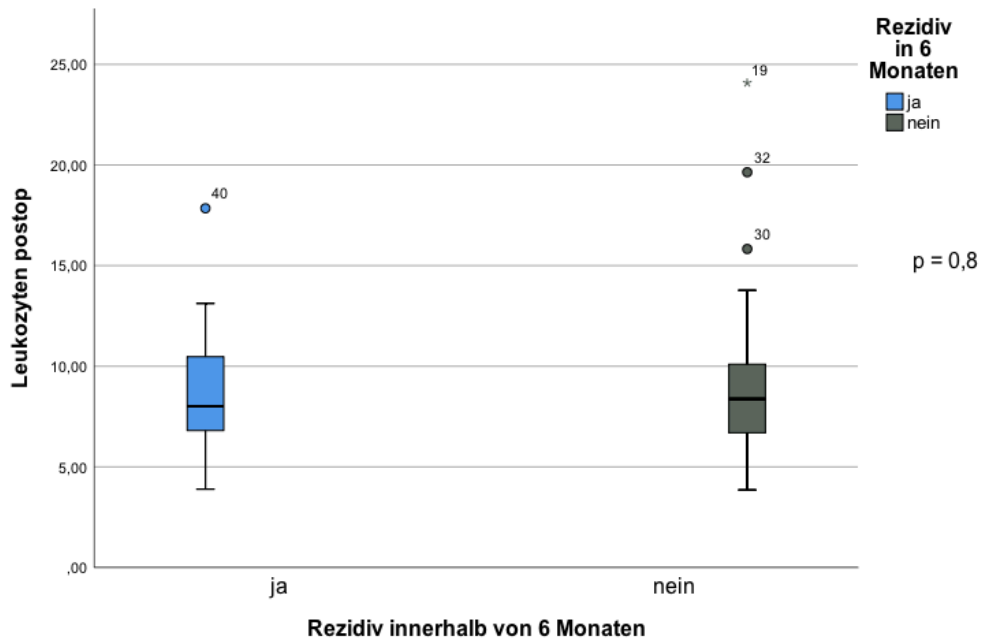


Abbildung 10: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativer Leukozytenzahl und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP.

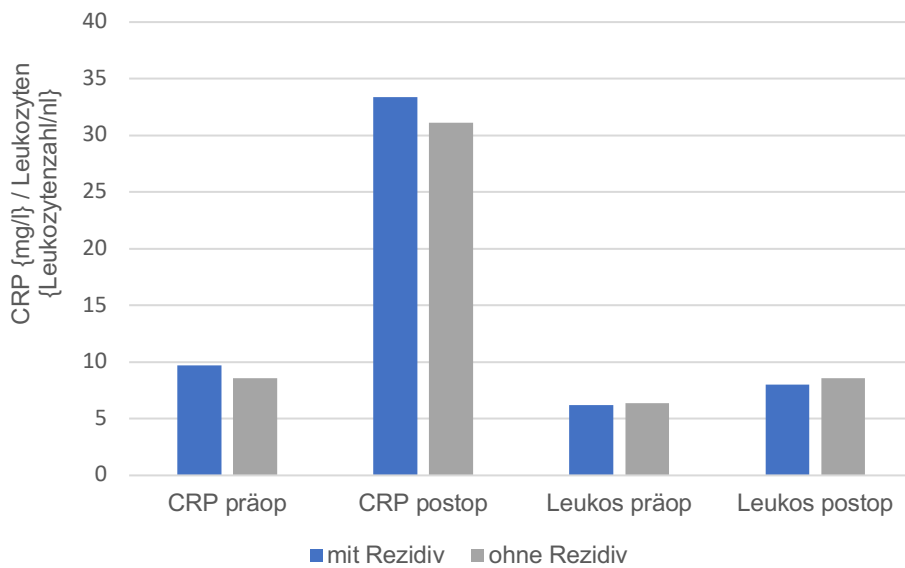


Abbildung 11: Mediane der Entzündungswerte der untersuchten MRONJ-Patienten mit und ohne Rezidiv innerhalb von 6 Monaten im Vergleich.

III.2. Zusammenhang Laborwerte – Ort des Rezidivs

III.2.1 CRP

Präoperativ beträgt der CRP-Wert der Patienten mit Rezidiv in derselben Lokalisation im Median 11,2, bei denen mit Rezidiv an einem anderen Ort 6,15 (44,6% Unterschied). Postoperativ liegt der CRP-Wert im Median bei Rezidiv am selben Ort bei 36,8 und bei Rezidiv an einem anderen Ort bei 17,2 (53,2% Unterschied). Der Median bei den Patienten mit Rezidiv an einer anderen Stelle beträgt präoperativ das 0,55-fache und postoperativ das 0,47-fache des Medians der Patienten mit Rezidiv am selben Ort.

Bei der Untersuchung des CRP-Wertes in Abhängigkeit vom Ort kann präoperativ mit einem p-Wert von 0,446 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Postoperativ zeigt sich eine signifikante Assoziation ($p = 0,035$), allerdings ist hier die Streuung der CRP-Werte relativ groß.

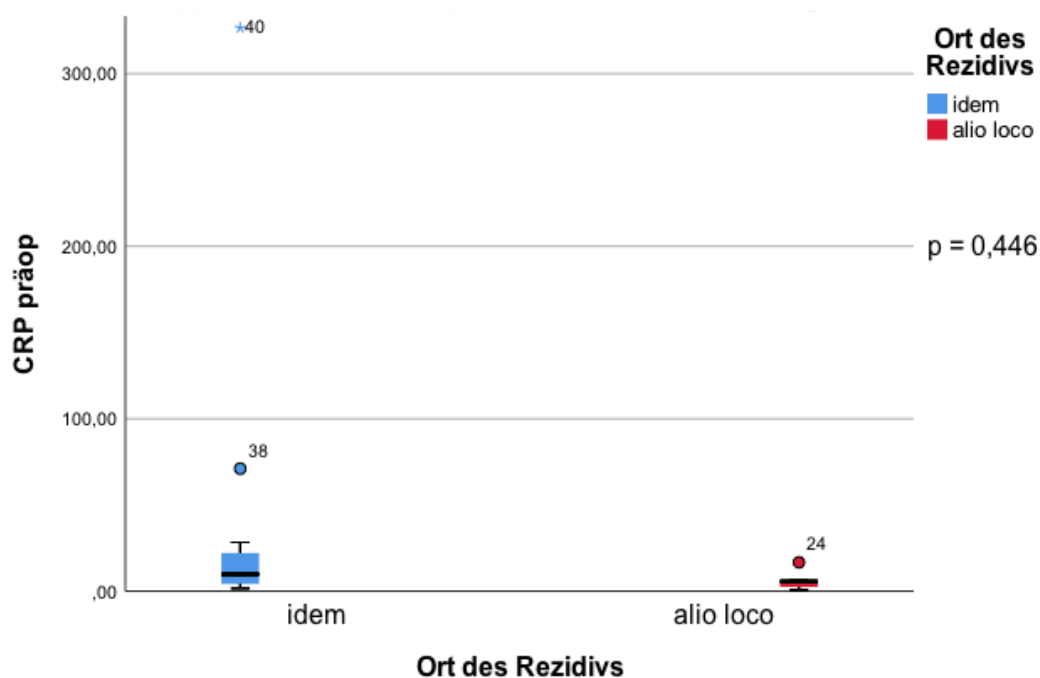


Abbildung 12: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen CRP-Werten im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.

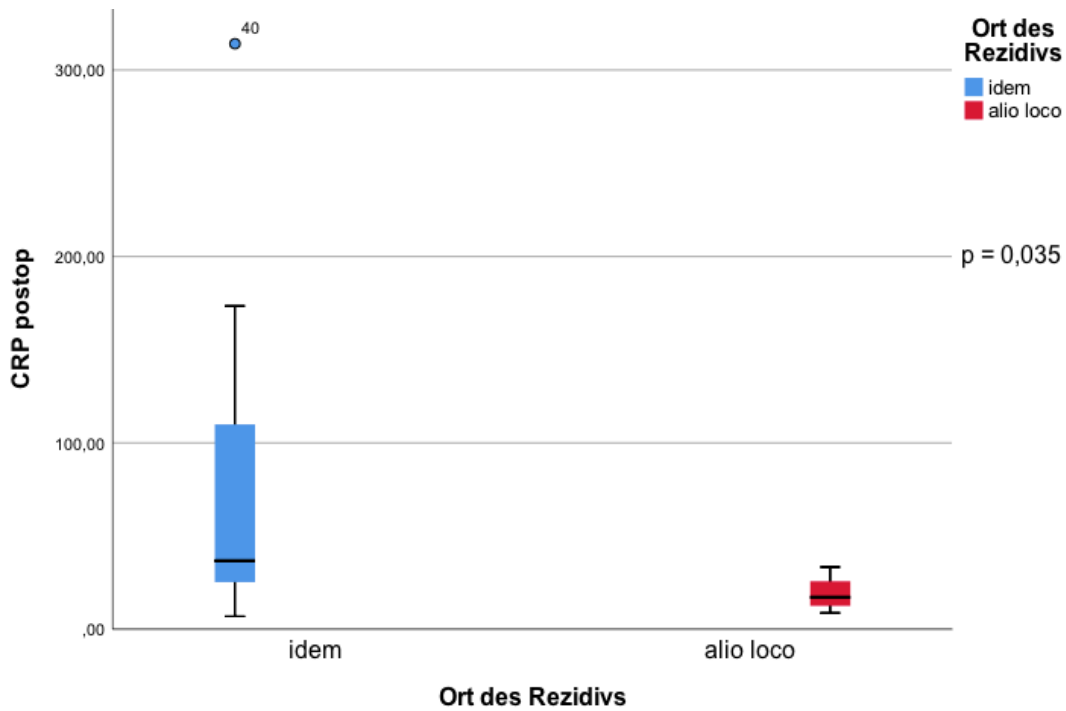


Abbildung 13: Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen postoperativen CRP-Werten im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP. Beim Auftreten von hohen CRP-Werten kommt es eher zum Rezidiv im eigentlichen Sinne, also dem Auftreten an derselben Stelle wie zuvor.

III.2.2 Leukozyten

Die präoperative Leukozytenzahl liegt bei Patienten mit Rezidiv am selben Ort im Median bei 6,1, bei Patienten mit Rezidiv an einem anderen Ort bei 6,7 (Unterschied 9,0%). Postoperativ beträgt die Leukozytenzahl im Median bei Patienten mit Rezidiv am selben Ort 8,2 und bei Patienten mit Rezidiv an einem anderen Ort 8,1 (Unterschied 1,2%). Der Median bei den Patienten mit Rezidiv an einem anderen Ort entspricht präoperativ dem 1,1-fachen und postoperativ dem 0,99-fachen des Medians der Patienten mit Rezidiv am selben Ort.

Bei der Untersuchung der Leukozytenzahl in Abhängigkeit vom Ort kann sowohl prä- als auch postoperativ mit einem p-Wert von 0,747 und 0,716 ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

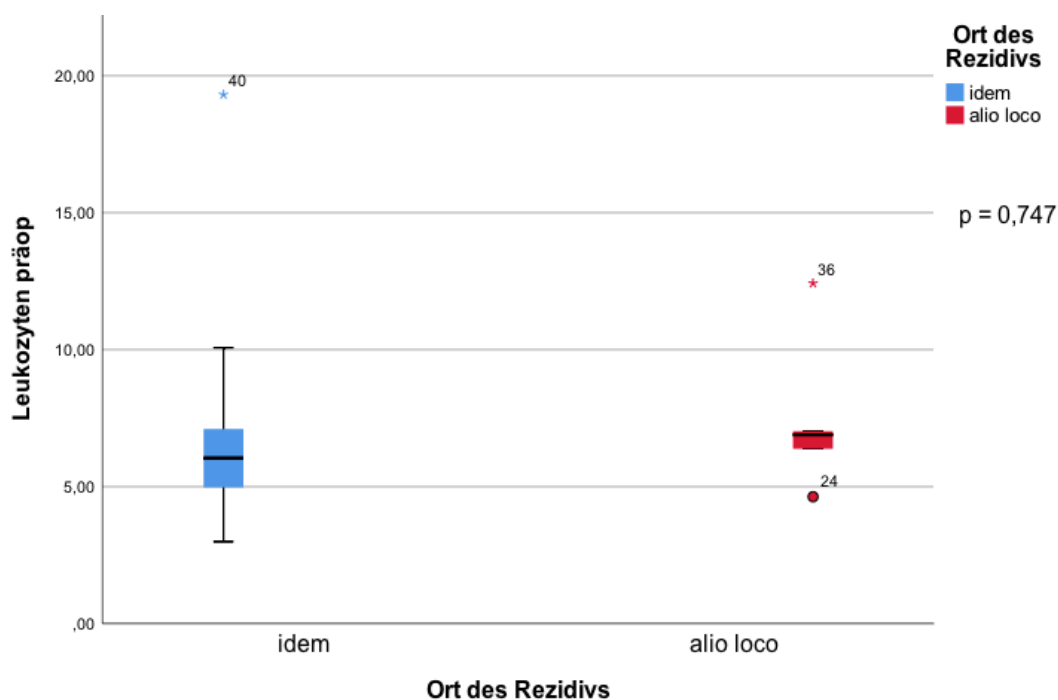


Abbildung 14: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen Leukozytenzahlen im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.

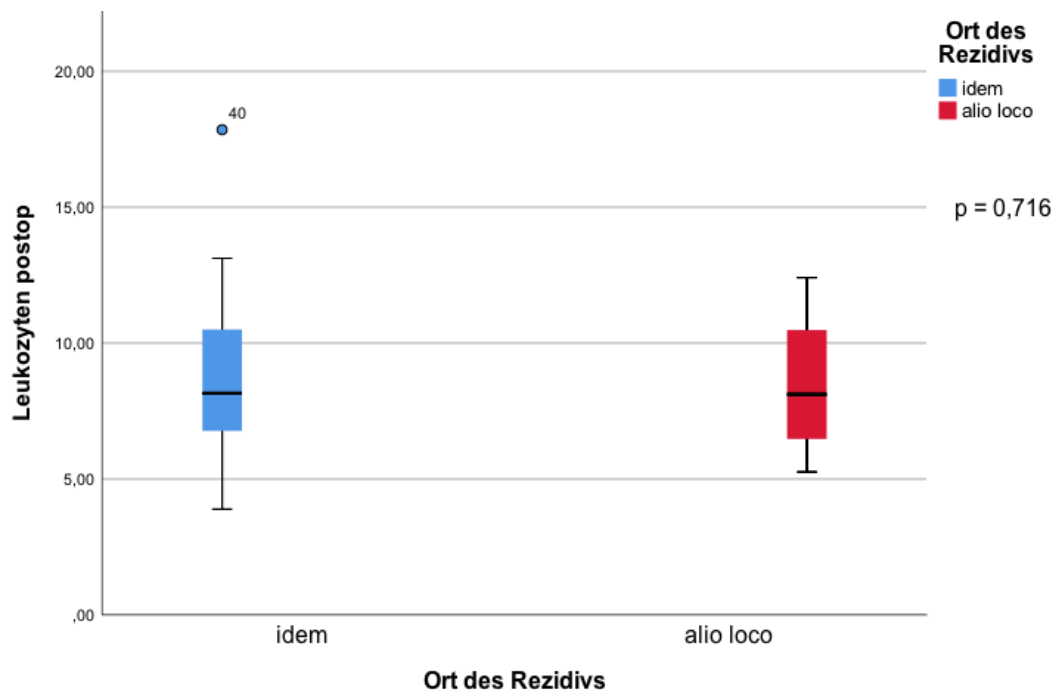


Abbildung 15: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativen Leukozytenzahlen im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.

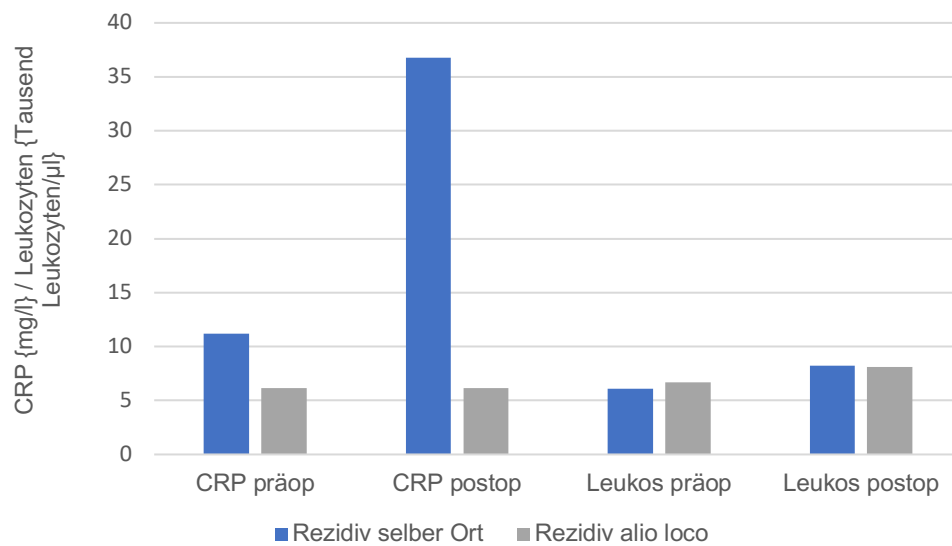


Abbildung 16: Mediane der Entzündungswerte der untersuchten MRONJ-Patienten mit Rezidiv am selben oder an einem anderen Ort als initial innerhalb von 6 Monaten im Vergleich.

III.3. Zusammenhang Rezidiv – pathohistologischer Bakteriennachweis

Die OP-Präparate wurden im Pathologischen Institut der Universitätsklinik Erlangen u.a. auf Mikroorganismen untersucht. Bei 22 Patienten (41,5%) konnte *Actinomyces* spp. nachgewiesen werden, 12 (54,5%) davon entwickelten im Folgenden halben Jahr ein Rezidiv. Neun der zwölf Patienten (75%) mit Rezidiv innerhalb des ersten halben Jahres hatten zu Beginn des Untersuchungszeitraums erstmalig eine Kiefernekrose, bei den übrigen drei Patienten (25%) waren schon in der Vorgeschichte MRONJ aufgetreten. Bei den übrigen 31 Patienten konnten im OP-Präparat keine Mikroorganismen gefunden werden.

Mithilfe der Odds ratio kann verglichen werden, ob das Vorhandensein von *Actinomyces* spp. im Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven der Kiefernekrose beziehungsweise dessen Ort steht.

54,5% der Patienten mit *Actinomyces* spp bekamen innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv, wohingegen bei nur 29% der Patienten ohne *Actinomyces* eines auftrat. Die Odds, ein Rezidiv zu bekommen standen für Actinomycesträger 2,9 zu 1. Bezüglich des Rezidivortes konnte kein Unterschied zwischen Actinomycesträgern und Patienten ohne Actinomycesnachweis festgestellt werden.

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Actinomyces (ja / nein)	2,933	,936	9,196
Für Kohorten-Analyse Rezidiv_6mon = ja	1,879	,962	3,670
Für Kohorten-Analyse Rezidiv_6mon = nein	,640	,385	1,067
Anzahl der gültigen Fälle	53		

Abbildung 17: Die Odds ratio für ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten bei Vorhandensein gegenüber Fehlen von *Actinomyces* liegt bei 2,9.

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Actinomyces (ja / nein)	1,000	,127	7,893
Für Kohorten-Analyse Rezidiv_Ort = idem	1,000	,597	1,676
Für Kohorten-Analyse Rezidiv_Ort = alio loco	1,000	,212	4,709
Anzahl der gültigen Fälle	20		

Abbildung 18: Die Tabelle zeigt die odds ratio für ein Rezidiv am selben oder einem anderen Ort innerhalb von 6 Monaten bei Vorhandensein von Actinomyces. Es ist hier kein Unterschied feststellbar, die Chancen für ein Rezidiv am selben oder einem anderen Ort sind also gleich.

IV. Diskussion

Das Patientengut dieser Analyse bestätigt insofern vorherige Studien im typischen Bild des MRONJ-Patienten, als dass ein größerer Anteil an weiblichen als an männlichen Patienten eingeschlossen wurde und der Großteil der Patienten die Antiresorptiva aufgrund einer malignen Grunderkrankung – am häufigsten Brustkrebs – verordnet bekamen (Filleul et al., 2010).

Im Rahmen der oben genannten Fragestellungen wurden zwei Entzündungsmarker, nämlich das CRP und die Leukozytenzahl, und das Vorliegen von Mikroorganismen im OP-Präparat untersucht. Die vorliegende Analyse hat keine signifikanten Assoziationen zwischen prä- und postoperativ erhobenen Entzündungsparametern und der Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Rezidiv der Kiefernekrose kommt, feststellen können. Dies bestätigt die Ergebnisse einer ähnlichen Studie, bei der jedoch konservative und operative Therapien durchgeführt wurden, jetzt auch für eine Kohorte, in der alle Patienten operativ therapiert wurden (Mucke et al., 2011). Es widerspricht jedoch anderen Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Entzündungsinfiltraten im Gewebe und MRONJ (Lesclous et al., 2009) oder Entzündungsparametern und MRONJ (Shin and Kim, 2018) feststellen konnten.

Weiterhin konnte eine statistische Assoziation, passend zu den Ergebnissen aus einigen zuvor durchgeführten Studien, zwischen dem postoperativen CRP und dem Ort des Rezidivs der MRONJ festgestellt werden: Bei hohen postoperativen CRP-Werten ist es wahrscheinlicher, dass es zu einem Rezidiv am selben Ort kommt. Trotz starker Streuung der CRP-Werte ist eine deutliche Tendenz kleinerer CRP-Werte zum Auftreten der MRONJ an einer neuen Stelle und größerer CRP-Werte zum Rezidiv im eigentlichen Sinn, also an derselben Stelle wie zuvor, erkennbar (Lesclous et al., 2009, Shin and Kim, 2018).

Eine leichte CRP-Elevation ist nach operativen Eingriffen physiologisch. Dies deutet darauf hin, dass die primäre Entstehung der MRONJ nicht entzündlich bedingt ist, denn an neuer Lokalisation auftretende MRONJ sind mit niedrigen – also wahrscheinlich nicht unphysiologisch erhöhten – CRP-Werten postoperativ assoziiert. Allerdings spricht eine unphysiologische Erhöhung, z.B. im Rahmen einer Superinfektion, für einen suboptimalen Verlauf der Operation und das Risiko für Rezidive an der operierten Stelle ist erhöht.

Die erwähnte fehlende Assoziation der MRONJ von vorliegenden entzündlichen Veränderungen im Gewebe und den Entzündungsmarkern deutet eher darauf hin, dass die bei einer Entzündung ablaufenden Vorgänge nicht die treibende Kraft für die Entstehung der MRONJ sind. Dies ist insofern relevant, als dass Patienten, die MRONJ-verursachende Medikamente bekommen, aufgrund der jeweils vorliegenden Grunderkrankungen zusätzlich häufig einer immunsupprimierenden Therapie unterzogen werden. Weil dadurch die Abwehrmechanismen beeinträchtigt werden können, würde dies also bei einer entzündlichen Pathogenese der MRONJ deren Entstehung deutlich begünstigen und Einfluss auf die Therapiemöglichkeiten nehmen (Filleul et al., 2010, Kalyan et al., 2015). Zu beachten ist aber auch, dass es bei Menschen mit beeinträchtigtem Immunsystem möglich ist, dass die Entzündungsantwort und somit auch der Anstieg von CRP oder Leukozytenzahl nicht adäquat erfolgen kann (Baenkler and Arastéh, 2009). Dies schwächt eventuell die Aussagekraft des in dieser Analyse festgestellten Zusammenhang des postoperativen CRP-Wertes mit der Wahrscheinlichkeit am selben Ort ein Rezidiv zu entwickeln.

Eine anders geartete Begünstigung der MRONJ durch schwere Vorerkrankungen und geschwächte Abwehrkräfte des Patientenkollektivs kann nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Analyse, dass keine Aussage über den Heilungsverlauf der MRONJ nach operativer Sanierung anhand der untersuchten Entzündungsparameter möglich ist. Es ist lediglich aus den vorliegenden Ergebnissen abzuleiten, dass Patienten mit einem deutlich erhöhten CRP postoperativ von einer sehr gründlichen Nachsorge des OP-Gebietes profitieren. Diese wird aber in der Praxis ohnehin schon durchgeführt.

Obwohl keine Assoziation zwischen den Entzündungswerten der Patienten und dem Auftreten von Rezidiven der Kiefernekrose in der Analyse festgestellt werden konnte und sich die untersuchten Parameter tendenziell ähnlich verhielten, zeigte sich bei der Auftrennung der Werte nach dem Ort der Nekrose beim präoperativen CRP-Wert eine Auffälligkeit: Er war bei denjenigen Patienten mit Rezidiv am gleichen Ort deutlich höher als bei denjenigen mit Rezidiv an einem anderen Ort. Die Lokalisation des Rezidivs steht also in Verbindung mit dem CRP-Wert. Der Grund hierfür könnte sein, dass ein wiederkehrender Befund sich an einer vorgeschädigten Stelle ausgeprägter

manifestiert als eine Nekrose an einer zuvor unversehrten Stelle. Außerdem könnte ein präoperativ höherer CRP-Wert durch eine übrig gebliebene Entzündungsaktivität an der Stelle der vorherigen MRONJ erklärt werden.

Prinzipiell kommt jede Stelle des Kiefers mit Ausnahme der Kiefergelenke mit gleicher Wahrscheinlichkeit in Betracht dafür, eine MRONJ auszubilden. Die festgestellte Tendenz des Wiederauftretens der MRONJ an derselben Stelle bei höheren CRP-Werten gibt uns einen Hinweis darauf, dass in solchen Fällen vor allem an der Stelle des Vorbefundes genaue Kontrollen von Nöten sind.

CRP

Das CRP als untersuchter Laborparameter birgt insofern Risiken, als dass der Wert mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist. In verschiedenen Labors gibt es unterschiedliche Grenzwerte dafür, deshalb ist keine absolute Vergleichbarkeit gegeben. Der CRP-Verlauf eignet sich dennoch als Vergleichsparameter, zumal er sich in der hier durchgeführten Untersuchung tendenziell ähnlich verhält wie die ermittelten Leukozytenzahlen, die als deutlich belastbarer Wert einzustufen sind.

In der zuvor erwähnten Studie wurde der CRP-Wert bei Patienten mit MRONJ untersucht um herauszufinden, ob anhand des CRP ein Rezidiv der Kiefernekrose vorhergesagt werden könnte. Die Autoren kamen allerdings wie auch in der hier vorliegenden Analyse zu dem Ergebnis, dass dies für das Auftreten eines Rezidivs am selben Ort nicht möglich sei. Anders als in der vorliegenden Arbeit, ist der Zeitpunkt der Bestimmung des CRP-Werts, der im Mittel 4,5 mg/dl betrug (range: 0,1 – 30,4 mg/dl), nicht angegeben und nicht alle untersuchten Patienten erhielten die gleiche Therapie. Obwohl die Vergleichbarkeit beider Studien durch diese Tatsachen eingeschränkt ist, gehen die Ergebnisse tendenziell in dieselbe Richtung (Mucke et al., 2011).

Das CRP als prognostischer Faktor bei operativer Versorgung der Kiefernekrose wurde bereits untersucht. Es zeigte sich, dass ein hohes CRP mit einer schlechteren Heilung und größeren Osteolysen assoziiert war. Die Prognose der Patienten mit höherem CRP war in dieser Studie deutlich schlechter und es waren deutlich aggressivere therapeutische Maßnahmen notwendig als bei vergleichbaren Patienten mit niedrigerem CRP. Zudem stellte sich heraus, dass das CRP bei Patienten mit MRONJ deutlich höher war als bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe (Shin and Kim,

2018). Allerdings wird in der genannten Studie nicht erwähnt, wann die untersuchten CRP-Werte erhoben wurden.

Aktuell gibt es, soweit uns bekannt ist, nur wenige Daten zum „üblichen“ Verlauf der untersuchten Entzündungsparameter nach kieferchirurgischen Operationen allgemein und bei der operativen Sanierung der MRONJ oder ihr ähnlichen Krankheitsbildern wie der Osteomyelitis und der Osteoradionekrose des Kiefers im Speziellen. In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde der CRP-Verlauf bei operativer Therapie einer traumatischen Kieferfraktur untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass der CRP-Wert durchschnittlich von präoperativ (1,66 mg/dl) ausgehend stetig anstieg, 24 Stunden nach der OP einen Höchstwert (2,3 mg/dl) erreichte und nach einer Woche unter den präoperativen Ausgangswert zurück absank (Kiran and Desai, 2012).

Eine weitere Studie schloss 80 Patienten mit traumatischen Unterkieferfrakturen ein und beobachtete ebenfalls den perioperativen CRP-Verlauf. Bei Aufnahme lag das CRP im Mittel bei 28,5 mg/l. Postoperativ stieg der Entzündungsparameter an, um am zweiten postoperativen Tag das Maximum zu erreichen (im Mittel 73,2 mg/l). Postoperativ sank das CRP unterschiedlich schnell wieder ab. Auffällig war hier zudem, dass der CRP-Wert deutlich stärker anstieg, wenn eine OP innerhalb von 84 Stunden nach dem Trauma durchgeführt wurde (Iizuka and Lindqvist, 1991).

Im Vergleich zu den Werten der gerade erwähnten Studien waren die präoperativen Werte (im Median 8,15 mg/l) unserer Analyse deutlich niedriger, der postoperative Anstieg war jedoch verhältnismäßig deutlich höher (auf 32,7 mg/l).

Es wäre in weiteren Studien angebracht, den CRP-Verlauf nach operativer Versorgung der Kiefernekrosen nicht nur an Tag 1 und 2 nach Durchführung der Operation, sondern über einen etwas längeren Zeitraum zu ermitteln, um zu erkennen, wie schnell und wie vollständig das Absinken des CRP vonstatten geht.

Eine mögliche Erklärung für die große Differenz zwischen unseren Ergebnissen und denjenigen aus den zuvor erwähnten Studien könnte meiner Meinung nach in der Unterschiedlichkeit des Patientenguts begründet liegen: Während in dieser Analyse größtenteils ältere Patienten mit erheblichen Grunderkrankungen eingeschlossen sind – dies spiegelt auch den Durchschnittspatienten mit MRONJ wieder (Filleul et al., 2010) – schlossen die erwähnten Studien ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv ein. Es lässt sich vermuten, dass die Patienten aus den beiden anderen Studien in Anbetracht des deutlich niedrigeren Durchschnittsalters nicht an vergleichbar

schweren Grunderkrankungen bzw. Vorerkrankungen litten. Außerdem sind viele der Patienten aus dieser Analyse immunsupprimiert oder haben aufgrund ihrer Grunderkrankungen keine vergleichbare Konstitution wie gesunde Menschen. Dies wäre eine mögliche Erklärung für den im Vergleich teils verzögerten Anstieg des CRP (Kiran and Desai, 2012, Iizuka and Lindqvist, 1991).

Außerdem scheint es möglich, dass durch das plötzlich auftretende verursachende Trauma in den zum Vergleich vorliegenden Studien schneller eine Immunreaktion hervorgerufen werden kann als durch die allmähliche Entwicklung der MRONJ.

In anderen Studien wird vermutet, dass schlechte Mundhygiene die Entstehung der MRONJ begünstigen könnte (Favia et al., 2009). Dies würde in meinen Augen zu oben erwähnten CRP-Verläufen passen, da die Mundhygiene eventuell im hohen Alter weniger sorgfältig durchgeführt werden kann als im mittleren Lebensalter.

Bei der Auswertung der Ergebnisse fällt auf, dass es bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CRP und Leukozyten mit dem Ort des Rezidivs bei den CRP-Werten, v.a. postoperativ aber auch im Vergleich von präoperativ zu postoperativ einen deutlich größeren Unterschied gab als bei den Leukozytenzahlen (s. Abbildung 12). Patienten mit einem Rezidiv der Kiefernekrose am selben Ort hatten im Median deutlich höhere CRP-Werte als Patienten, die ihr Kiefernekroserezidiv an einer anderen Stelle entwickelten. Dies könnte mit der zuvor angesprochenen Unsicherheit des CRP zusammenhängen oder auch mit der deutlich größeren Spannweite der Werte des CRP in dieser Studie.

Anscheinend sind die Entzündungswerte bzw. ihr Verlauf aber nicht ganz ohne Aussage. Eine Neigung zur Nekrose kann anhand der Entzündungsaktivität angenommen werden. Wenn ein Patient in Bezug auf die Gesamtentzündlichkeit nicht reagiert wie erwartet, lassen sich weitere begünstigende Faktoren für MRONJ vermuten und man kann eine Assoziation zum Zweitbefund entdecken.

Systemisch lässt sich eine Einzelläsion nicht vorhersagen, wenn aber der Abfall der Entzündungswerte nicht wie normalerweise erwartet stattfindet, ist das Risiko erneut eine Läsion zu entwickeln für den entsprechenden Patienten scheinbar höher. In solchen Fällen könnte die prospektive Bestimmung der Entzündungswerte nützlich sein.

Leukozyten

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit ist mir nur eine andere Arbeit bekannt, die ebenfalls die Assoziation zwischen Leukozyten und MRONJ untersucht; es geht dabei sogar ebenfalls um den Einfluss der Leukozyten auf die Rezidivwahrscheinlichkeit der MRONJ. Während in unserer Studie durchschnittlich präoperativ 6400 Leukozyten/ μ l und postoperativ 8200 Leukozyten/ μ l erhoben wurde, finden sich in einer anderen Studie eine Durchschnittsleukozytenkonzentration von $7,28 \pm 2,84$ mg/dl, diese rangierte zwischen 2,26 und 16,36 (Mucke et al., 2011).

In genannter Studie wurde u.a. festgestellt, dass die Leukozytenkonzentration keine Relevanz in Bezug auf die Wiederkehr der MRONJ hat. Leider gibt es keine Angabe, wann die Laborwerte hier erhoben wurden. Dies erschwert wie die ungewöhnliche Einheit der Leukozytenzahl die Vergleichbarkeit erheblich, zumal nur einmalig Daten erhoben wurden. Des Weiteren wurde nur ein Großteil der Patienten in der bereits mehrfach zum Vergleich herangezogenen Studie operativ behandelt, wohingegen in der vorliegenden Analyse alle Patienten eine operative Behandlung erhielten (Mucke et al., 2011).

Actinomyces

Dass bei vielen Patienten mit MRONJ *Actinomyces* spp. nachgewiesen werden konnten stimmt mit früheren Studien und Übersichtsarbeiten überein (Hansen et al., 2006b, Lugassy et al., 2004, Marx et al., 2005). Anhand unserer Ergebnisse lässt sich eine statistische Assoziation zwischen der Besiedlung mit *Actinomyces* und der Entstehung der MRONJ vermuten. Dies war allerdings schon häufig Thema in Studien und ist immer noch umstritten. Neben Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen einer nicht näher definierten bakteriellen Infektion des nekrotischen Knochens erkennen mögen (Mucke et al., 2011), gibt es auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen *Actinomyces*-Besiedlung und Entstehung einer Kiefernekrose nahelegen (Hansen et al., 2006b) oder zumindest einen Einfluss auf den Verlauf der MRONJ je nach Vorhandensein von *Actinomyces* vermuten (Kaplan et al., 2009). Hier wird *Actinomyces* nicht als Verursacher der MRONJ angesehen, aber es konnte bei Vorliegen von *Actinomyces* eine deutlich längere Dauer und ein schwererer Verlauf der MRONJ festgestellt werden (Kaplan et al., 2009). In derselben Studie wird zudem ein Tool erwähnt, das eventuell den Verlauf der MRONJ antizipieren lässt. Hierbei handelt es sich um die *Actinomyces* density und die *Actinomyces* relative surface

(Kaplan et al., 2009). Auch ein Zusammenhang zwischen Biofilmen und MRONJ wird in einigen Studien suggeriert (Kumar et al., 2010, Sedghizadeh et al., 2008). Des Weiteren gibt es Studien, die zu einem ganz anderen Ergebnis gekommen sind und keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Actinomyces und dem Auftreten und der Rezidivwahrscheinlichkeit der Kiefernekrose feststellen konnten (Klingelhoffer et al., 2016). Inwiefern also ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Actinomyces und dem Auftreten von Kiefernekrosen und Kiefernekroserezidiven besteht, bleibt fraglich (Filleul et al., 2010).

Gegen eine generelle Notwendigkeit einer Besiedlung mit Actinomyces spp. als Voraussetzung für die Entstehung einer MRONJ sprechen die o.g. Studien, die keine statistischen Zusammenhänge feststellen konnten. Auch das Vorkommen von Patienten mit MRONJ ohne Actinomyces im Präparat, die es auch in dieser Studie gibt, spricht gegen eine unabdingbare Notwendigkeit des Bakteriums für die Pathogenese der MRONJ.

Möglicherweise hat Actinomyces einen Einfluss auf die Entstehung der MRONJ bei bestimmten Patientensubgruppen mit gewissen Eigenschaften. Hier wäre es zum Beispiel interessant herauszufinden, ob Zusammenhänge mit bestimmten CRP-Werten und Actinomycesbesiedlung hergestellt werden können, zumal Actinomyces vorrangig in Abwesenheit von Entzündungszellen in Kontakt mit Knochen gefunden wurde (Hansen et al., 2007).

In anderen Studien wurde auch ein Zusammenhang zwischen der ORN (Osteoradionekrose) und dem Vorhandensein von Actinomyces hergestellt (Hansen et al., 2006b). Dies könnte man als weiteres Indiz dafür sehen, dass Actinomyces nicht die Schlüsselrolle in der Entstehung der MRONJ hat, oder dass er zumindest nicht dasjenige Glied in der Entstehungskaskade darstellt, das die Entstehung der MRONJ von anderen Erkrankungen abgrenzt.

Man sollte im Hinblick auf die Rolle von Actinomyces bei der Entstehung der MRONJ auf keinen Fall vergessen, dass es sich hierbei um einen kommensalen Keim der Mundflora handelt. Wie kann also sichergestellt werden, dass bei Nachweis von Actinomyces im Bereich einer MRONJ tatsächlich eine durch diesen Keim verursachte Infektion und nicht eine Kontamination vorliegt? Einige Autoren schlagen vor, dass nur histologische Präparate mit Actinomyces spp. und entzündlich verändertem Gewebe als Infektion durch Actinomyces gewertet werden sollten und es sich bei Actinomyceskolonien ohne entsprechende Gewebeveränderungen wahrscheinlich um

sogenannte „floater“, also anhaftende kommensale Actinomyceskolonien handelt (Kaplan et al., 2009).

V. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Screening anhand der untersuchten Laborparameter aufgrund der in dieser Analyse erhobenen Daten keine Vorhersage über die Entstehung der MRONJ ermöglicht. Lediglich erhöhte postoperative CRP-Werte scheinen mit einer Tendenz zum Auftreten eines MRONJ-Rezidivs am selben Ort wie beim Erstbefund assoziiert zu sein. Entzündungsvorgänge scheinen sowohl an der Entstehung ursprünglicher MRONJ als auch an der Rezidiventstehung mit beteiligt zu sein, können aber alleine nicht die Entstehung der MRONJ verursachen. Weitere Untersuchungen im Rahmen von prospektiven Studien sollten diesbezüglich durchgeführt werden. Zudem wäre es interessant, den Verlauf der Entzündungswerte über einen längeren Zeitraum als 1-2 Tage postoperativ zu untersuchen, da hier vielleicht Aussagen im Zusammenhang mit den jeweiligen Grunderkrankungen getroffen werden könnten.

Außerdem konnte zwar eine statistische Assoziation zwischen dem Vorhandensein von *Actinomyces* spp. und dem Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden; es scheint sich hier jedoch nur um ein unspezifisches Begleitphänomen zu handeln.

Literaturverzeichnis

- AAPRO, M. S. 2011. Denosumab for bone metastases from breast cancer: a new therapy option? *J Clin Oncol*, 29, e419-20; author reply e421-4.
- ABU-ID, M. H., WARNKE, P. H., GOTTSCHALK, J., SPRINGER, I., WILTFANG, J., ACIL, Y., RUSSO, P. A. & KREUSCH, T. 2008. "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*, 36, 95-103.
- ADAMIETZ, I. A. & KUNKEL, M. 2013. Kieferosteonekrose unter antiosteoklastischer Therapie. *Der Onkologe*, 19, 323-334.
- ADVISORY TASK FORCE ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTENONECROSIS OF THE JAWS, A. A. O. O. & MAXILLOFACIAL, S. 2007. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 369-76.
- AGHALOO, T., HAZBOUN, R. & TETRADIS, S. 2015. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 489-96.
- ALLEN, M. R. & BURR, D. B. 2009. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 61-70.
- AMGEN GMBH. 2011. *Fachinformation Xgeva 120 mg Injektionslösung* [Online]. Available: https://www.xgeva-rm.de/files/119/xgeva-120-mg-injektionsloesung_201806.pdf [Accessed 26.08. 2018].
- ANDERSON, D. M., MARASKOVSKY, E., BILLINGSLEY, W. L., DOUGALL, W. C., TOMETSKO, M. E., ROUX, E. R., TEEPE, M. C., DUBOSE, R. F., COSMAN, D. & GALIBERT, L. 1997. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390, 175-9.
- BADROS, A., TERPOS, E., KATODRITOU, E., GOLOUBEVA, O., KASTRITIS, E., VERROU, E., ZERVAS, K., BAER, M. R., MEILLER, T. & DIMOPOULOS, M. A. 2008. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 26, 5904-9.
- BAE, S., SUN, S., AGHALOO, T., OH, J. E., MCKENNA, C. E., KANG, M. K., SHIN, K. H., TETRADIS, S., PARK, N. H. & KIM, R. H. 2014. Development of oral osteomucosal tissue constructs in vitro and localization of fluorescently-labeled bisphosphonates to hard and soft tissue. *Int J Mol Med*, 34, 559-63.
- BAENKLER, H.-W. & ARASTÉH, K. 2009. *Duale Reihe Innere Medizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- BAMIAS, A., KASTRITIS, E., BAMIA, C., MOULOPOULOS, L. A., MELAKOPOULOS, I., BOZAS, G., KOUTSOUKOU, V., GIKA, D., ANAGNOSTOPOULOS, A., PAPADIMITRIOU, C., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2005. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 23, 8580-7.
- BARON, R., FERRARI, S. & RUSSELL, R. G. 2011. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, 677-92.
- BERENSON, J. R., HILLNER, B. E., KYLE, R. A., ANDERSON, K., LIPTON, A., YEE, G. C., BIERMANN, J. S. & PANEL, A. S. O. C. O. B. E. 2002. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 20, 3719-36.
- BERENSON, J. R., LICHTENSTEIN, A., PORTER, L., DIMOPOULOS, M. A., BORDONI, R., GEORGE, S., LIPTON, A., KELLER, A., BALLESTER, O., KOVACS, M. J., BLACKLOCK, H. A., BELL, R., SIMEONE, J., REITSMA, D. J., HEFFERNAN, M., SEAMAN, J. & KNIGHT, R. D. 1996.

- Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*, 334, 488-93.
- BEUSELINCK, B., WOLTER, P., KARADIMOU, A., ELAIDI, R., DUMEZ, H., ROGIERS, A., VAN CANN, T., WILLEMS, L., BODY, J. J., BERKERS, J., VAN POPPEL, H., LERUT, E., DEBRUYNE, P., PARIDAENS, R. & SCHOFFSKI, P. 2012. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer*, 107, 1665-71.
- BONE, H. G., CHAPURLAT, R., BRANDI, M. L., BROWN, J. P., CZERWINSKI, E., KRIEG, M. A., MELLSTROM, D., RADOMINSKI, S. C., REGINSTER, J. Y., RESCH, H., IVORRA, J. A., ROUX, C., VITTINGHOFF, E., DAIZADEH, N. S., WANG, A., BRADLEY, M. N., FRANCHIMONT, N., GELLER, M. L., WAGMAN, R. B., CUMMINGS, S. R. & PAPAPOULOS, S. 2013. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 4483-92.
- BOONYAPAKORN, T., SCHIRMER, I., REICHART, P. A., STURM, I. & MASSENKEIL, G. 2008. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology*, 44, 857-869.
- CARLSON, E. R. 2014. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 655-7.
- CHEONG, S., SUN, S., KANG, B., BEZOUGLAIA, O., ELASHOFF, D., MCKENNA, C. E., AGHALOO, T. L. & TETRADIS, S. 2014. Bisphosphonate uptake in areas of tooth extraction or periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 2461-8.
- CHRISTODOULOU, C., PERVENA, A., KLOUVAS, G., GALANI, E., FALAGAS, M. E., TSAKALOS, G., VISVIKIS, A., NIKOLAKOPOULOU, A., ACHOLOS, V., KARAPANAGIOTIDIS, G., BATZIOU, E. & SKARLOS, D. V. 2009. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*, 76, 209-11.
- CLEZARDIN, P. 2005. Anti-tumour activity of zoledronic acid. *Cancer Treat Rev*, 31 Suppl 3, 1-8.
- COLEMAN, R. E., MAJOR, P., LIPTON, A., BROWN, J. E., LEE, K. A., SMITH, M., SAAD, F., ZHENG, M., HEI, Y. J., SEAMAN, J. & COOK, R. 2005. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*, 23, 4925-35.
- CUMMINGS, S. R., SAN MARTIN, J., MCCLUNG, M. R., SIRIS, E. S., EASTELL, R., REID, I. R., DELMAS, P., ZOOG, H. B., AUSTIN, M., WANG, A., KUTILEK, S., ADAMI, S., ZANCHETTA, J., LIBANATI, C., SIDDHANTI, S. & CHRISTIANSEN, C. 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 361, 756-65.
- DAYISOYLU, E. H., SENEL, F. C., UNGOR, C., TOSUN, E., CANKAYA, M., ERSOZ, S. & TASKESEN, F. 2013. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42, 1475-80.
- DESTATIS, S. B. 2017. *Todesursachen im Jahr 2017 nach Krankheitsarten* [Online]. Statistisches Bundesamt (Destatis). Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> [Accessed 17.10. 2019].

- DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM. 2014. *Knochenmetastasen* [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/metastasen/knochenmetastasen-faq.php> [Accessed 26.08. 2018].
- DIMOPOULOS, M. A., KASTRITIS, E., BAMIA, C., MELAKOPOULOS, I., GIKA, D., ROUSSOU, M., MIGKOU, M., ELEFTHERAKIS-PAPAIKOVOU, E., CHRISTOULAS, D., TERPOS, E. & BAMIAS, A. 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, 117-20.
- DU CLOS, T. W. 1989. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *The Journal of Immunology*, 143, 2553-2559.
- DU CLOS, T. W., ZLOCK, L. T. & MARNELL, L. 1991. Definition of a C-reactive Protein Binding Determinant on Histones. *The Journal of Biological Chemistry*, 266, 2167-2171.
- DU CLOS, T. W., ZLOCK, L. T. & RUBIN, R. L. 1988. Analysis of the binding of C-reactive protein to histones and chromatin. *J Immunol*, 141, 4266-4270.
- ENCISO, R., KEATON, J., SALEH, N., AHMADIEH, A., CLARK, G. T. & SEDGHIZADEH, P. P. 2016. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 147, 551-560 e11.
- ESTILO, C. L., VAN POZNAK, C. H., WILLIAMS, T., BOHLE, G. C., LWIN, P. T., ZHOU, Q., RIEDEL, E. R., CARLSON, D. L., SCHODER, H., FAROOKI, A., FORNIER, M., HALPERN, J. L., TUNICK, S. J. & HURYN, J. M. 2008. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*, 13, 911-20.
- FAVIA, G., PILOLLI, G. P. & MAIORANO, E. 2009. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*, 45, 406-13.
- FAVIA, G., TEMPESTA, A., LIMONGELLI, L., CRINCOLI, V. & MAIORANO, E. 2016. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Considerations on a New Antiresorptive Therapy (Denosumab) and Treatment Outcome after a 13-Year Experience. *Int J Dent*, 2016, 1801676.
- FILLEUL, O., CROMPOT, E. & SAUSSEZ, S. 2010. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136, 1117-24.
- FIZAZI, K., CARDUCCI, M., SMITH, M., DAMIÃO, R., BROWN, J., KARSH, L., MILECKI, P., SHORE, N., RADER, M., WANG, H., JIANG, Q., TADROS, S., DANSEY, R. & GOESSL, C. 2011. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*, 377, 813-822.
- FLEISCH, H. 1997. *Bisphosphonate bei Knochenkrankungen: vom Labor zum Patienten*, Verlag Hans Huber Bern.
- FUSCO, V., GALASSI, C., BERRUTI, A., CIUFFREDA, L., ORTEGA, C., CICCONE, G., ANGELI, A. & BERTETTO, O. 2011. Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. *J Clin Oncol*, 29, e521-2; author reply e523-4.
- GRÖTZ, K. A. P., J.-U.; AL-NAWAS, B. 2012. *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen* [Online]. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Available: https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf [Accessed 24.05. 2017].

- GUARNERI, V., MILES, D., ROBERT, N., DIERAS, V., GLASPY, J., SMITH, I., THOMSEN, C., BIGANZOLI, L., TARAN, T. & CONTE, P. 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, 181-8.
- GUTWALD, R. G., N.-C.; SCHMELZEISEN, R. 2003. *Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie - Für Studium und Beruf*, Köln, Deutscher Zahnärzte Verlag.
- HALLMER, F., BJORNLAND, T., NICKLASSON, A., BECKTOR, J. P. & ANDERSSON, G. 2014. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 118, 202-8.
- HANSEN, T., KIRKPATRICK, C. J., WALTER, C. & KUNKEL, M. 2006a. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis--a paradoxical observation? *Virchows Arch*, 449, 448-54.
- HANSEN, T., KUNKEL, M., SPRINGER, E., WALTER, C., WEBER, A., SIEGEL, E. & KIRKPATRICK, C. J. 2007. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch*, 451, 1009-17.
- HANSEN, T., KUNKEL, M., WEBER, A. & KIRKPATRICK, C. J. 2006b. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*, 35, 155-60.
- HELLSTEIN, J. W., ADLER, R. A., EDWARDS, B., JACOBSEN, P. L., KALMAR, J. R., KOKA, S., MIGLIORATI, C. A. & RISTIC, H. 2011. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *The Journal of the American Dental Association*, 142, 1243-1251.
- HELLSTEIN, J. W. & MAREK, C. L. 2004. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: Bisphosphonate-associated complications of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 1563-1565.
- HENRY, D. H., COSTA, L., GOLDWASSER, F., HIRSH, V., HUNGRIA, V., PRAUSOVA, J., SCAGLIOTTI, G. V., SLEEBOOM, H., SPENCER, A., VADHAN-RAJ, S., VON MOOS, R., WILLENBACHER, W., WOLL, P. J., WANG, J., JIANG, Q., JUN, S., DANSEY, R. & YEH, H. 2011. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 29, 1125-32.
- HERDEGEN, T. B., R.; CULMAN, J.; GOHLKE, P.; LUIPPOLD, G.; WÄTZIG, V. 2014. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- HINES, S. L., MINCEY, B. A., SLOAN, J. A., THOMAS, S. P., CHOTTINER, E., LOPRINZI, C. L., CARLSON, M. D., ATHERTON, P. J., SALIM, M. & PEREZ, E. A. 2009. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 27, 1047-53.
- HOEFERT, S. & EUFINGER, H. 2006. Necrosis of the jaws under bisphosphonate therapy. *Orthopade*, 35, 204, 206-9.
- HOFF, A. O., TOTH, B. B., ALTUNDAG, K., JOHNSON, M. M., WARNEKE, C. L., HU, M., NOOKA, A., SAYEGH, G., GUARNERI, V., DESROULEAUX, K., CUI, J., ADAMUS, A., GAGEL, R. F. & HORTOBAGYI, G. N. 2008. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis

- of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 23, 826-36.
- HUJA, S. S., FERNANDEZ, S. A., HILL, K. J. & LI, Y. 2006. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 288, 1243-9.
- HUTCHESON, A., CHENG, A., KUNCHAR, R., STEIN, B., SAMBROOK, P. & GOSS, A. 2014. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1456-62.
- IIZUKA, T. & LINDQVIST, C. 1991. Changes in C-reactive protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49, 464-467.
- JACOBSEN, C., ZEMANN, W., OBWEGESER, J. A., GRATZ, K. W. & METZLER, P. 2014. The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of "phossy" and "bisphossy" jaw. *Oral Maxillofac Surg*, 18, 31-7.
- JADU, F., LEE, L., PHAROAH, M., REECE, D. & WANG, L. 2007. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*, 18, 2015-9.
- KABILOVA, T. O., KOVTONYUK, L. V., ZONOV, E. V., RYABCHIKOVA, E. I., POPOVA, N. A., NIKOLIN, V. P., KALIEDIN, V. I., ZENKOVA, M. A., VLASSOV, V. V. & CHERNOLOVSKAYA, E. L. 2014. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma with small double-stranded RNA. *BMC Cancer*, 14, 338.
- KADEMANI, D., KOKA, S., LACY, M. Q. & RAJKUMAR, S. V. 2006. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc*, 81, 1100-3.
- KALYAN, S., WANG, J., QUABIUS, E. S., HUCK, J., WILTFANG, J., BAINES, J. F. & KABELITZ, D. 2015. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Transl Med*, 13, 212.
- KAPLAN, I., ANAVI, K., ANAVI, Y., CALDERON, S., SCHWARTZ-ARAD, D., TEICHER, S. & HIRSHBERG, A. 2009. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108, 738-46.
- KAPLAN, M. H. & VOLANAKIS, J. E. 1974. Interaction of C-Reactive Protein Complexes with the Complement System: I. Consumption of Human Complement Associated with the Reaction of C-Reactive Protein with Pneumococcal C-Polysaccharide and with the Choline Phosphatides, Lecithin and Sphingomyelin. *The Journal of Immunology*, 112, 2135-2147.
- KHAN, A. A., MORRISON, A., KENDLER, D. L., RIZZOLI, R., HANLEY, D. A., FELSEBERG, D., MCCAULEY, L. K., O'RYAN, F., REID, I. R., RUGGIERO, S. L., TAGUCHI, A., TETRADIS, S., WATTS, N. B., BRANDI, M. L., PETERS, E., GUISE, T., EASTELL, R., CHEUNG, A. M., MORIN, S. N., MASRI, B., COOPER, C., MORGAN, S. L., OBERMAYER-PIETSCH, B., LANGDAHL, B. L., DABAGH, R. A., DAVISON, K. S., SANDOR, G. K., JOSSE, R. G., BHANDARI, M., EL RABBANY, M., PIERROZ, D. D., SULIMANI, R., SAUNDERS, D. P., BROWN, J. P., COMPSTON, J. & JAW, I. T. F. O. O. O. T. 2017. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*, 20, 8-24.

- KHAN, A. A., SANDOR, G. K., DORE, E., MORRISON, A. D., ALSAHLI, M., AMIN, F., PETERS, E., HANLEY, D. A., CHAUDRY, S. R., LENTLE, B., DEMPSTER, D. W., GLORIEUX, F. H., NEVILLE, A. J., TALWAR, R. M., CLOKIE, C. M., MARDINI, M. A., PAUL, T., KHOSLA, S., JOSSE, R. G., SUTHERLAND, S., LAM, D. K., CARMICHAEL, R. P., BLANAS, N., KENDLER, D., PETAK, S., STE-MARIE, L. G., BROWN, J., EVANS, A. W., RIOS, L. & COMPSTON, J. E. 2009. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*, 36, 478-90.
- KIKUIRI, T., KIM, I., YAMAZA, T., AKIYAMA, K., ZHANG, Q., LI, Y., CHEN, C., CHEN, W., WANG, S., LE, A. D. & SHI, S. 2010. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res*, 25, 1668-79.
- KIRAN, D. N. & DESAI, R. 2012. Estimation of C-reactive Protein Associated with Mandibular Fracture. *J Maxillofac Oral Surg*, 11, 67-71.
- KLINGELHOFFER, C., ZEMAN, F., MEIER, J., REICHERT, T. E. & ETTL, T. 2016. Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg*, 44, 1694-1699.
- KOLUR, T., NAIR, S. C. & KUMAR, B. 2015. Osteonecrosis of maxilla secondary to bisphosphonate therapy: a case report. *J Maxillofac Oral Surg*, 14, 52-6.
- KUMAR, S. K., GORUR, A., SCHAUDINN, C., SHULER, C. F., COSTERTON, J. W. & SEDGHIZADEH, P. P. 2010. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep*, 8, 40-8.
- KUROSHIMA, S., ENTEZAMI, P., MCCAULEY, L. K. & YAMASHITA, J. 2014. Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int*, 25, 1141-50.
- KUROSHIMA, S., KOVACIC, B. L., KOZLOFF, K. M., MCCAULEY, L. K. & YAMASHITA, J. 2013. Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res*, 92, 553-9.
- LACEY, D. L., BOYLE, W. J., SIMONET, W. S., KOSTENUIK, P. J., DOUGALL, W. C., SULLIVAN, J. K., SAN MARTIN, J. & DANSEY, R. 2012. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*, 11, 401-19.
- LESCLOUS, P., ABI NAJM, S., CARREL, J. P., BAROUKH, B., LOMBARDI, T., WILLI, J. P., RIZZOLI, R., SAFFAR, J. L. & SAMSON, J. 2009. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*, 45, 843-52.
- LEWIECKI, E. M. 2009. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol*, 21, 369-73.
- LI, Y. P., MOLD, C. & DU CLOS, T. W. 1994. Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes. *J Immunol*, 152, 2995-3005.
- LIPTON, A., FIZAZI, K., STOPECK, A. T., HENRY, D. H., BROWN, J. E., YARDLEY, D. A., RICHARDSON, G. E., SIENA, S., MAROTO, P., CLEMENS, M., BILYNSKY, B., CHARU, V., BEUZEBOC, P., RADER, M., VINIEGRA, M., SAAD, F., KE, C., BRAUN, A. & JUN, S. 2012. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*, 48, 3082-92.
- LIPTON, A., STEGER, G. G., FIGUEROA, J., ALVARADO, C., SOLAL-CELIGNY, P., BODY, J. J., DE BOER, R., BERARDI, R., GASCON, P., TONKIN, K. S., COLEMAN, R., PATERSON, A. H., PETERSON, M. C., FAN, M., KINSEY, A. & JUN, S. 2007. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol*, 25, 4431-7.

- LO, J. C., O'RYAN, F. S., GORDON, N. P., YANG, J., HUI, R. L., MARTIN, D., HUTCHINSON, M., LATHON, P. V., SANCHEZ, G., SILVER, P., CHANDRA, M., MCCLOSKEY, C. A., STAFFA, J. A., WILLY, M., SELBY, J. V. & GO, A. S. 2010. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*, 68, 243-53.
- LUGASSY, G., SHAHAM, R., NEMETS, A., BEN-DOR, D. & NAHLIELI, O. 2004. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med*, 117, 440-1.
- 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, 1115-1117.
- MARX, R. E. 2008. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, 2356-63.
- MARX, R. E., CILLO, J. E., JR. & ULLOA, J. J. 2007. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 2397-410.
- MARX, R. E., SAWATARI, Y., FORTIN, M. & BROUMAND, V. 2005. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63, 1567-75.
- MAVROKOKKI, T., CHENG, A., STEIN, B. & GOSS, A. 2007. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 415-23.
- MIGLIORATI, C. A. 2003. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*, 21, 4253-4.
- MOLD, C., BACA, R. & DU CLOS, T. W. 2002. Serum Amyloid P Component and C-Reactive Protein Opsonize Apoptotic Cells for Phagocytosis through Fcγ Receptors. *Journal of Autoimmunity*, 19, 147-154.
- MONTEFUSCO, V., GAY, F., SPINA, F., MICELI, R., MANIEZZO, M., TERESA AMBROSINI, M., FARINA, L., PIVA, S., PALUMBO, A., BOCCADORO, M. & CORRADINI, P. 2008. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*, 49, 2156-62.
- MSD SHARP & DOHME, G. 2018. *Fachinformation FOSAMAX 70mg* [Online]. Available: https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/fosamax_woch.pdf [Accessed 19.07. 2019].
- MUCKE, T., KOSCHINSKI, J., DEPPE, H., WAGENPFEIL, S., PAUTKE, C., MITCHELL, D. A., WOLFF, K. D. & HOLZLE, F. 2011. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137, 907-13.
- MUSOLINO, C., OTERI, G., ALLEGRA, A., MANIA, M., D'ASCOLA, A., AVENOSO, A., INNAO, V., ALLEGRA, A. G. & CAMPO, S. 2018. Altered microRNA expression profile in the peripheral lymphoid compartment of multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Hematol*, 97, 1259-1269.
- NEVILLE-WEBBE, H. L., ROSTAMI-HODJEGAN, A., EVANS, C. A., COLEMAN, R. E. & HOLEN, I. 2005. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 113, 364-71.

- O'CONNELL, J. E., IKEAGWANI, O. & KEARNS, G. J. 2012. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*, 181, 237-42.
- OTT, S. M. 2005. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1897-9.
- OTTO, S., HAFNER, S., MAST, G., TISCHER, T., VOLKMER, E., SCHIEKER, M., STURZENBAUM, S. R., VON TRESCKOW, E., KOLK, A., EHRENFELD, M. & PAUTKE, C. 2010a. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg*, 68, 1158-61.
- OTTO, S., PAUTKE, C., OPELZ, C., WESTPHAL, I., DROSSE, I., SCHWAGER, J., BAUSS, F., EHRENFELD, M. & SCHIEKER, M. 2010b. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg*, 68, 2837-45.
- OTTO, S., SCHREYER, C., HAFNER, S., MAST, G., EHRENFELD, M., STÜRZENBAUM, S. & PAUTKE, C. 2012. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40, 303-309.
- PABST, A. M., ZIEBART, T., ACKERMANN, M., KONERDING, M. A. & WALTER, C. 2014. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Investig*, 18, 1015-22.
- PEISKER, A., RASCHKE, G. F., FAHMY, M. D., GUENTSCH, A., ROSHANGHIAS, K., KONIG, K. C. & SCHULTZE-MOSGAU, S. 2018. Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg*, 29, e137-e140.
- PEPYS, M. B. & HIRSCHFELD, G. M. 2003. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1805-1812.
- PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG. 2011. *Denosumab erhält Zulassung für Knochenmetastasen* [Online]. Pharmazeutische Zeitung. Available: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38658> [Accessed 11.07. 2018].
- REID, I. R., BOLLAND, M. J. & GREY, A. B. 2007. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*, 41, 318-20.
- REINWALD, S. & BURR, D. 2008. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *J Bone Miner Res*, 23, 1353-68.
- RIPAMONTI, C. I., MANIEZZO, M., CAMPA, T., FAGNONI, E., BRUNELLI, C., SAIBENE, G., BAREGGI, C., ASCANI, L. & CISLAGHI, E. 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, 137-45.
- RISTOW, O., GERNGROSS, C., SCHWAIGER, M., HOHLWEG-MAJERT, B., KEHL, V., JANSEN, H., HAHNEFELD, L., KOERDT, S., OTTO, S. & PAUTKE, C. 2014. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52, 308-13.
- RISTOW, O., OTTO, S., TROELTZSCH, M., HOHLWEG-MAJERT, B. & PAUTKE, C. 2015. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 290-3.

- ROYBAL, P. G., WU, N. L., SUN, J., TING, M. C., SCHAFER, C. A. & MAXSON, R. E. 2010. Inactivation of Msx1 and Msx2 in neural crest reveals an unexpected role in suppressing heterotopic bone formation in the head. *Dev Biol*, 343, 28-39.
- RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., ASSAEL, L. A., LANDESBURG, R., MARX, R. E. & MEHROTRA, B. 2009. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 2-12.
- RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J., GOODDAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B. & O'RYAN, F. 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1938-56.
- RUGGIERO, S. L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T. J. & ENGROFF, S. L. 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 527-534.
- RUSSELL, R. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H. & ROGERS, M. J. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19, 733-59.
- SATO, M., GRASSER, W., ENDO, N., AKINS, R., SIMMONS, H., THOMPSON, D. D., GOLUB, E. & RODAN, G. A. 1991. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*, 88, 2095-105.
- SCHAAL, K. P. & LEE, H.-J. 1992. Actinomycete infections in humans - a review. *Gene*, 201-211.
- SCHEPER, M. A., BADROS, A., CHAISUPARAT, R., CULLEN, K. J. & MEILLER, T. F. 2009. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol*, 144, 667-76.
- SCHIEGNITZ, E., AL-NAWAS, B., HOEFERT, S., OTTO, S., PAUTKE, C., RISTOW, O., VOSS, P. & GRÖTZ, K. A. 2018. *S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)* [Online]. AWMF online. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf [Accessed 12.03. 2019].
- SEDGHIZADEH, P. P., KUMAR, S. K., GORUR, A., SCHAUDINN, C., SHULER, C. F. & COSTERTON, J. W. 2008. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 66, 767-75.
- SEDGHIZADEH, P. P., STANLEY, K., CALIGIURI, M., HOFKES, S., LOWRY, B. & SHULER, C. F. 2009. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*, 140, 61-6.
- SHIN, W. J. & KIM, C. H. 2018. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 44, 174-181.
- SINNINGEN, K., TSOURDI, E., RAUNER, M., RACHNER, T. D., HAMANN, C. & HOFBAUER, L. C. 2012. Skeletal and extraskeletal actions of denosumab. *Endocrine*, 42, 52-62.
- SMITH, M. R., EGERDIE, B., HERNANDEZ TORIZ, N., FELDMAN, R., TAMMELA, T. L., SAAD, F., HERACEK, J., SZWEDOWSKI, M., KE, C., KUPIC, A., LEDER, B. Z. & GOESSL, C. 2009. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 361, 745-55.
- SMITH, M. R., SAAD, F., COLEMAN, R., SHORE, N., FIZAZI, K., TOMBAL, B., MILLER, K., SIEBER, P., KARSH, L., DAMIÃO, R., TAMMELA, T. L., EGERDIE, B., VAN POPPEL, H., CHIN, J.,

- MOROTE, J., GÓMEZ-VEIGA, F., BORKOWSKI, T., YE, Z., KUPIC, A., DANSEY, R. & GOESSL, C. 2012. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 379, 39-46.
- STEWART, A. F. 2005. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*, 352, 373-9.
- STOCKMANN, P., VAIRAKTARIS, E., WEHRHAN, F., SEISS, M., SCHWARZ, S., SPRIEWALD, B., NEUKAM, F. W. & NKENKE, E. 2010. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer*, 18, 449-60.
- STOCKMANN, P., WEHRHAN, F., SCHWARZ-FURLAN, S., STELZLE, F., TRABERT, S., NEUKAM, F. W. & NKENKE, E. 2011. Increased human defensin levels hint at an inflammatory etiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: an immunohistological study. *J Transl Med*, 9, 135.
- STOPECK, A. T., LIPTON, A., BODY, J. J., STEGER, G. G., TONKIN, K., DE BOER, R. H., LICHINITSER, M., FUJIWARA, Y., YARDLEY, D. A., VINIEGRA, M., FAN, M., JIANG, Q., DANSEY, R., JUN, S. & BRAUN, A. 2010. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 28, 5132-9.
- SUERBAUM, S., HAHN, H., BURCHARD, G., KAUFMANN, S. H. E. & SCHULZ, T. F. 2012. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Berlin.
- TAYLOR, K. H., MIDDLEFELL, L. S. & MIZEN, K. D. 2010. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 48, 221-3.
- THEN, C., HORAUF, N., OTTO, S., PAUTKE, C., VON TRESCKOW, E., ROHNISCH, T., BAUMANN, P., SCHMIDMAIER, R., BUMEDER, I. & ODUNCU, F. S. 2012. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*, 35, 658-64.
- THUMBIGERE-MATH, V., SABINO, M. C., GOPALAKRISHNAN, R., HUCKABAY, S., DUDEK, A. Z., BASU, S., HUGHES, P. J., MICHALOWICZ, B. S., LEACH, J. W., SWENSON, K. K., SWIFT, J. Q., ADKINSON, C. & BASI, D. L. 2009. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 1904-13.
- TILLET, W. S. 1930. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52, 561-571.
- VERMEIRE, S., VAN ASSCHE, G. & RUTGEERTS, P. 2006. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 55, 426-31.
- VOLANAKIS, J. E. & NARKATES, A. J. 1981. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers and complement. *The Journal of Immunology*, 126, 1820 - 1825.
- VOSS, P. J., JOSHI OSHERO, J., KOVALOVA-MULLER, A., VEIGEL MERINO, E. A., SAUERBIER, S., AL-JAMALI, J., LEMOUND, J., METZGER, M. C. & SCHMELZEISEN, R. 2012. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 40, 719-25.
- WALTER, C., AL-NAWAS, B., FRICKHOFEN, N., GAMM, H., BECK, J., REINSCH, L., BLUM, C., GROTZ, K. A. & WAGNER, W. 2010. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*, 6, 11.

- WALTER, C., AL-NAWAS, B., GROTZ, K. A., THOMAS, C., THUROFF, J. W., ZINSER, V., GAMM, H., BECK, J. & WAGNER, W. 2008. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol*, 54, 1066-72.
- WANG, E. P., KABAN, L. B., STREWLER, G. J., RAJE, N. & TROULIS, M. J. 2007. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 1328-31.
- WATTS, N. B. & DIAB, D. L. 2010. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1555-65.
- WEHRHAN, F., HYCKEL, P., AMANN, K., RIES, J., STOCKMANN, P., SCHLEGEL, K., NEUKAM, F. & NKENKE, E. 2011a. Msx-1 is suppressed in bisphosphonate-exposed jaw bone analysis of bone turnover-related cell signalling after bisphosphonate treatment. *Oral Dis*, 17, 433-42.
- WEHRHAN, F., STOCKMANN, P., NKENKE, E., SCHLEGEL, K. A., GUENTSCH, A., WEHRHAN, T., NEUKAM, F. W. & AMANN, K. 2011b. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112, 216-21.
- ZAVRAS, A. I. & ZHU, S. 2006. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 917-23.

Abkürzungsverzeichnis

BONJ	= bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw
CRP	= C-reaktives Protein (ein Akute-Phase-Protein)
CTX	= c-terminal crosslinking telopeptide
DRG	= Diagnosis Related Groups
miRNAs	= microRNAs
MRONJ	= medication-related osteonecrosis of the jaw
mTOR	= mechanistic target of Rapamycin
o.g.	= oben genannte/-s/-r
OP	= Operation / operativ
OPG	= Osteoprotegerin
PAS	= periodic acid-Schiff-Reaktion
PNJ	= phosphorous necrosis of the jaw
RANK	= receptor activator of nuclear factor kappa B
RANK-L	= receptor activator of nuclear factor kappa B-Ligand
s.	= siehe
snRNPs	= small nuclear ribonucleoproteins
spp.	= species (Plural)
TK	= Tyrosinkinase
u.a.	= unter anderem
VEGF	= vascular endothelial growth factor
z.B.	= zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Todesursachen in Deutschland nach Krankheitsarten 2017, mit freundlicher Erlaubnis des Statistischen Bundesamtes zur Verwendung in der vorliegenden Arbeit (Destatis, 2017).....	5
Abbildung 2: Freiliegender Knochen der linksseitigen Mandibula im Rahmen einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen.....	10
Abbildung 3: Intraoperativer Situs einer bei MRONJ mehrfach voroperierten Mandibula, Ansicht von submandibulär. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen.....	11
Abbildung 4: Intraoperativer Befund des Unterkiefers eines Patienten mit medikamentenassoziierte Kiefernekrose. Blick auf die durchgeführte Teilresektion der Mandibula mit einliegender Plattenosteosynthese von submandibulär. Abbildung zur Verfügung gestellt von der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen.....	11
Abbildung 5: Zeitstrahl zur Verdeutlichung des zeitlichen Ablaufs von der Erstvorstellung bis zur Nachsorge, inclusive Zeitpunkt der Erhebung der Laborwerte.....	29
Abbildung 6: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patienten, aufgrund derer die untersuchten Patienten eine antiresorptive Therapie erhielten.....	30
Abbildung 7: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen CRP-Werten und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP...32	32
Abbildung 8: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativen CRP-Werten und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP...32	32
Abbildung 9: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativer Leukozytenzahl und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP...33	33
Abbildung 10: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativer Leukozytenzahl und Auftreten eines MRONJ-Rezidivs im untersuchten Patientengut innerhalb von 6 Monaten nach OP...34	34
Abbildung 11: Mediane der Entzündungswerte der untersuchten MRONJ-Patienten mit und ohne Rezidiv innerhalb von 6 Monaten im Vergleich.....	34
Abbildung 12: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen CRP-Werten im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.....	35
Abbildung 13: Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen postoperativen CRP-Werten im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP. Beim Auftreten von hohen CRP-Werten kommt es eher zum Rezidiv im eigentlichen Sinne, also dem Auftreten an derselben Stelle wie zuvor.	36
Abbildung 14: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen präoperativen Leukozytenzahlen im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.....	37
Abbildung 15: Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen postoperativen Leukozytenzahlen im untersuchten Patientengut und dem Ort des erneuten Auftretens der MRONJ innerhalb von 6 Monaten nach OP.....	38
Abbildung 16: Mediane der Entzündungswerte der untersuchten MRONJ-Patienten mit Rezidiv am selben oder an einem anderen Ort als initial innerhalb von 6 Monaten im Vergleich.	38
Abbildung 17: Die Odds ratio für ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten bei Vorhandensein gegenüber Fehlen von Actinomyces liegt bei 2,9.....	39
Abbildung 18: Die Tabelle zeigt die odds ratio für ein Rezidiv am selben oder einem anderen Ort innerhalb von 6 Monaten bei Vorhandensein von Actinomyces. Es ist hier kein Unterschied feststellbar, die Chancen für ein Rezidiv am selben oder einem anderen Ort sind also gleich.....	40

Danksagung

Vielen Dank an Jan, der mich immer wieder motiviert hat, diese Arbeit abzuschließen. Außerdem möchte ich meinen Eltern, Christine und Stefan, Thomas sowie Herbert und Ute und dem Rest meiner Familie danken, da alle in unterschiedlicher Weise dazu beigetragen haben, mir mein Studium und die Fertigstellung dieser Dissertationsschrift zu ermöglichen.

Vielen Dank auch an meinen Doktorvater PD Dr. med. Dr. med. dent. Falk Wehrhan, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und es mir ermöglichte diese Arbeit in einer guten Atmosphäre zu erstellen.