Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. C. Kübler

Konzentrationsbestimmung von Ampicillin/Sulbactam in humanem Kieferknochengewebe nach intravenöser Applikation bei Patienten mit Kieferosteonekrose

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Markus Fischer
aus Hof

Würzburg, April 2022

This document is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0): http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0 This CC license does not apply to third party material (attributed to another source) in this publication.

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. S. Hartmann
Korreferent: Univ.-Prof. i.R. Dr. med. dent. U. Schlagenhauf
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.08.2022

Der Promovend ist Arzt und Zahnarzt

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1 Einleitung 4

1.1 Kieferosteonekrosen 4

1.1.1 Osteoradionekrose (ONJ) 4

1.1.2 Medikamenteninduziere Osteonekrose (MRONJ) 6

1.1.3 Chronische Osteomyelitis 9

1.2 Kieferosteonekrosen und Antibiose 10

1.3 Zielsetzung und Fragestellung 12

1.3.1 Primäres Studienziel 13

1.3.2 Sekundäres Studienziel 14

2 Material und Methoden 15

2.1 Ethikvotum 15

2.2 Studiendesign 15

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 15

2.3.1 Einschlusskriterien 15

2.3.2 Ausschlusskriterien 15

2.4 Power-Analyse 16

2.5 Rekrutierung 16

2.6 Individueller Studienablauf 17

2.7 Probenlagerung und weitere Verarbeitung 18

2.8 Studienpopulation 21

2.8.1 Geschlecht 21

2.8.2 Alter bei OP 22

2.8.3 Body Mass Index (BMI) 23

2.8.4 Körperoberfläche (nach DuBois) 23
2.8.5 Nierenfunktion 24
2.8.6 Ätiologie der Kieferosteonekrose 25
2.8.7 Lokalisation der Kieferostenekrose 29
2.9 Statistische Auswertung 30
3 Ergebnisse 31
3.1 Entnahmezeitpunkte der Proben 32
3.2 Konzentrationsbestimmungen Ampicillin 33
3.2.1 Serumspiegel 33
3.2.2 Kieferknochengewebe 33
3.3 Konzentrationsbestimmungen Sulbactam 34
3.3.1 Serumspiegel 34
3.3.2 Kieferknochengewebe 35
3.4 Hypothesenprüfung 36
3.4.1 Konzentrationsunterschiede Ampicillin und Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe 36
3.5 Korrelationsanalysen 38
3.5.1 GFR und Knochenkonzentration 38
3.5.2 Körperoberfläche und Knochenkonzentration 40
3.5.3 Anzahl der präoperativen Antibiosen und Knochenkonzentration. 42
3.5.4 Zeitdifferenz letzte Antibiose/Entnahme der Knochenproben und Knochenkonzentration 44
3.5.5 Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen 46
4 Diskussion 48
5 Zusammenfassung 56
6 Literaturverzeichnis 57

I Abkürzungsverzeichnis .....

II Abbildungsverzeichnis.....

III Tabellenverzeichnis .....

IV Danksagung .....

V Lebenslauf.....

1 EINLEITUNG

1.1 Kieferosteonekrosen

Als Kieferosteonekrose bezeichnet man abgestorbene Bereiche des Ober- oder Unterkiefers [1, 2]. Nach dem Entstehungsmechanismus ist im Wesentlichen eine Untergliederung in drei Gruppen möglich. Die strahleninduzierte Osteoradionekrose, *englisch:* Osteonecrosis of the jaw (ONJ), bei der eine Bestrahlung im Kopf- Hals- Bereich vorangegangen ist. Die medikamenteninduzierte Osteonekrose, *englisch:* Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), bei der in der Regel eine Therapie mit antiresorptiven Medikamenten vorangegangen ist, sowie die chronische Osteomyelitis, bei der vor allem lokale Entzündungsreaktionen im Verlauf zu einer Kieferknochennekrose führen können.

1.1.1 Osteoradionekrose (ONJ)

Bei der Osteoradionekrose ist per Definition eine Bestrahlung im Kopf- Hals- Bereich vorangegangen. Indikation für eine Bestrahlung im Kopf- Hals- Bereich ist insbesondere ein fortgeschrittenes Tumorstadium von Malignomen der genannten Region [2-4]. Die Bestrahlung kann in kurativer Intention entweder ohne weitere operative Therapie (primäre Radiatio), vor einer operativen Therapie (neoadjuvante Radiatio) oder im Anschluss an eine operative Therapie (adjuvante Radiatio) erfolgt sein. Auch unter palliativen Aspekten kann zur Symptomkontrolle eine Bestrahlung erfolgen (palliative Radiatio). Die Strahlentherapie hat in der Onkologie einen hohen Stellenwert hinsichtlich Rezidivreduktion, Verbesserung des Überlebenszeitraums und unter palliativen Aspekten zur lokalen Symptomkontrolle [5-8].
Idealerweise sollen mittels Strahlentherapie selektiv Tumorzellen zerstört, und normales Gewebe dabei bestmöglich geschont werden. Insbesondere die Komplexität der Kopf- Hals- Region mit unterschiedlich strahlensensiblen

Strukturen, wie Schleimhäuten, subkutanem Bindegewebe, Muskulatur, Speicheldrüsen, Zähnen und Kieferknochen macht dies jedoch schwierig.

In der Praxis wird durch verschiedene Verfahren wie beispielsweise eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) versucht das erstrebte Ziel zu erreichen, dennoch muss stets auch von unerwünschten Nebenwirkungen im gesunden benachbarten Gewebe ausgegangen werden.

Man unterscheidet an dieser Stelle die akuten, meist reversiblen Nebenwirkungen wie Mukositis oder Verlust des Geschmackssinns von den chronischen beziehungsweise langfristigen Nebenwirkungen wie Trismus oder Entstehung einer Osteoradionekrose [9, 10].

Eine konventionelle adjuvante Radiatio im Kopf-Hals-Bereich erfolgt üblicherweise fraktioniert mit täglichen Einzeldosen je 1,8– 2 Gray (Gy) über 5 Tage die Woche bis zu einer Gesamtdosis von 56-68 Gy. Im Rahmen einer primären Radiatio erfolgt häufig eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie (HART) beziehungsweise simultane Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis bis zu 72 Gy. Das Risiko zur Entstehung einer Osteoradionekrose nach oropharyngealen Malignomen liegt zwischen 5 und 10%, insbesondere abhängig von der Lokalisation [11, 12]. Ab einer Bestrahlungsintensität des Kieferknochens von über 54 Gy steigt das Erkrankungsrisiko signifikant an [13].

Ein klinischer Zusammenhang zwischen Bestrahlung und Entstehung einer Osteoradionekrose wurde erstmals 1922 von *Regaud* beschrieben [14]. Hinsichtlich der Pathogenese wurde zunächst die zeitliche Abfolge Bestrahlung, Trauma und Infektion postuliert. *Marx* untersuchte 1983 die genaueren pathophysiologischen Mechanismen. Im Rahmen seiner Untersuchungen kam Marx zu dem Schluss, dass die Beteiligung von Mikroorganismen mehr im Sinne einer Kolonisation als einer Infektion eine Rolle spielt. *Marx* postulierte dabei hinsichtlich des Entstehungsmechanismus einer Osteoradionekrose die Abfolge von Bestrahlung, hypoxisch-hypozellulär-hypovaskularisiertes Gewebe, Gewebeuntergang und chronisch nicht heilende Wunde [15]. Aus dem Gedanken heraus, dass vor allem eine Gewebehypoxie die Hauptursache in der der Entstehung einer Osteoradionekrose darstellt, entwickelte sich im Verlauf die Idee zur hyperbaren Sauerstofftherapie als präventive und therapeutische

Maßnahme. Bis heute wird die hyperbare Sauerstofftherapie als therapeutische Option kontrovers diskutiert, scheint jedoch zumindest die chirurgische und antibiotische Therapie nicht ersetzen zu können [16, 17]. Aktuelle Studien postulieren, dass bezüglich der Pathogenese weniger eine Gewebehypoxie sondern vielmehr eine strahleninduziere Fibrose ursächlich ist [18, 19]. Auf dieser Grundlage wurden aktuell neue Therapieansätze beispielsweise mittels Pentoxifyllin – einem Vasodilatator der auch die Fibrose hemmt, oder Tocopherol (Vitamin E) – welches durch freie Radikale verursachte Schäden reduzieren soll, erarbeitet [19]. Mehrere Studien untermauern diese pathophysiologische Hypothese durch einen mindestens vorteilhaften therapeutischen Ansatzpunkt [20-24].

Der Zeitabstand zwischen Strahlentherapie und Entwicklung einer Osteoradionekrose kann sehr variabel sein, liegt in den meisten Fällen jedoch zwischen 4 Monate und 3 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie [25, 26].

In der Vergangenheit wurde mehrfach versucht, eine eindeutige Definition der Diagnose Osteoradionekrose aufzustellen [15, 27]. *Chronopoulos et al. (2018)* postulieren – anknüpfend an die Literatur der letzten Jahre – als aktuelle Definition die Osteoradionekrose als „exponierter bestrahlter Knochen, der über einen Zeitraum von 3 Monaten ohne Anzeichen eines persistierenden oder wiederkehrenden Tumors nicht heilt“ [28].

1.1.2 Medikamenteninduziere Osteonekrose (MRONJ)

Bei der medikamenteninduzierten Osteonekrose der Kiefer ist kausal eine systemische Behandlung mit Medikamenten vorangegangen. Hierzu zählen insbesondere Antiresorptiva und Angiogenesehemmer [29].

Zu den Antiresorptiva gehört die Gruppe der Bisphosphonate sowie Denosumab. Indikation für eine Behandlung mit Antiresorptiva und Denosumab sind insbesondere Malignome mit osteolytischer skelettaler Metastasierung oder die Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Osteoporose. Im Rahmen des Indikationsspektrums kann durch die Anwendung dieser Medikamente das Risiko für pathologische Frakturen deutlich gesenkt werden [30-32]. Dies führt zu

Schmerzreduktion, Reduzierung der Hospitalisierung und einer insgesamt besseren Lebensqualität [33-36].

Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zum Kalziumphosphat in der Knochenmatrix. Über eine Vielzahl molekularer Mechanismen wird die Aktivität der Osteoklasten gehemmt und die Kalziumfreisetzung vermindert [37, 38]. Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den Receptor Activator of Nuclear Factor κB (RANK)-Liganden bindet und auf diese Weise die Interaktion des RANK-Liganden mit seinem Rezeptor auf Osteoklasten verhindert. Der RANK-Ligand spielt eine bedeutende Rolle in der Stimulation der Differenzierung und Reifung von Osteoklasten. Auf diese Weise wird letztendlich die Anzahl aktiver Osteoklasten vermindert [39]. Das gemeinsame Wirkprinzip beider Medikamentengruppen beruht insgesamt auf einer Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption. Auf diese Weise wird eine positive Gewebebilanz im Knochen erreicht [38].
Angiogenesehemmer sind Wirkstoffe, die über verschiedene Signalkaskaden in den Prozess der Gefäßneubildung hemmend eingreifen. Das Indikationsspektrum umfasst die Behandlung verschiedener solider Tumoren wie beispielsweise Kolonkarzinom, Bronchialkarzinom oder Ovarialkarzinom [40]. Der Wirkmechanismus beruht insbesondere auf einer Interaktion mit dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) oder dessen Rezeptor (VEFGR). Entweder durch VEGF-/VEGFR-Inhibitoren oder spezifische Anti-VEGF-/VEGFR-Antikörper wird der Wachstumsfaktor gezielt gebunden und die Aktivität dessen vermindert [40].
Das Risiko zur Entwicklung einer Kiefernekrose unter einer Therapie mit Antiresorptiva schwankt sehr stark. Bei Patienten/-innen, welche primär wegen Osteoporose zeitweise Denosumab, vorzugsweise oral erhalten haben, liegt das Risiko bei etwa 0,01-0,05% [41, 42]. Insbesondere bei längerer Einnahmezeit steigt das Risiko auf ca. 1% [41, 42]. Das höchste Risiko mit etwa 3-20% besteht bei Patienten, welche aufgrund von Knochenmetastase oder bei Multiplem Myelom alle vier Wochen intravenös oder subkutan Antiresorptiva erhalten haben [43-45]. Grundsätzlich lässt sich postulieren, dass je länger eine antiresorptive

Therapie durchgeführt wurde und je höher die Dosierung der antiresorptiven Medikamente war, desto höher ist auch das Risiko zur Entwicklung einer Kiefernekrose. Angiogenesehemmer spielen hinsichtlich ihres Risikoprofils zur Entwicklung einer medikamenteninduzierten Kiefernekrose eine untergeordnete Rolle. Die Prävalenz liegt hier bei ca. 0,3-0,4% [46, 47].

Die Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrose wurde erstmals 2002 durch *Marx und Stern* beschrieben [48, 49]. Im Verlauf belegten zahlreichen Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und dem Auftreten von Kiefernekrosen [50-55]. Zunächst wurde das Krankheitsbild daher als Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose deklariert. Um der ergänzenden Assoziation von Denosumab gerecht zu werden, wurde das Krankheitsbild im weiteren Verlauf als Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose oder Medikamentenassoziierte Kiefernekrose beschrieben [2, 53, 55]. Aktuell ergänzte die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) hierbei den Zusammenhang mit Medikamenten aus der Gruppe der Angiogenesehemmer [56].

Die exakte Pathophysiologie der medikamenteninduzierten Kiefernekrose ist bis heute weitgehend unklar [57]. Ob tatsächlich eine Reduktion des Knochenumsatzes die entscheidende Rolle spielt, wird kontrovers diskutiert [58, 59]. Insgesamt scheint es sich wahrscheinlich um ein multifaktorielles Geschehen aus reduziertem Knochenumsatz, Entzündung oder Infektion, Angiogenesehemmung, angeborene oder erworbene Immundysfunktion und genetische Veranlagung zu handeln [56].

Als aktuelle Definition kann die medikamenteninduzierte Kiefernekrose als „über mehr als acht Wochen exponierter oder sondierbarer nekrotischer Knochen, bei aktueller oder früherer Einnahme von antiresorptiven oder angiogenesehemmenden Medikamenten und Abwesenheit einer Bestrahlung oder einer offensichtlichen Metastasierung im Kopf-Hals-Bereich“ beschrieben werden [2, 29, 56].

1.1.3 Chronische Osteomyelitis

Bei der chronischen Osteomyelitis stehen lokale entzündliche Umbauvorgänge im Vordergrund. In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um eine sekundär-chronische Osteomyelitis. Am Beginn der Erkrankung steht hierbei die bakterielle Invasion des Markraums und des kortikalen Knochens [60, 61]. Über einen akuten Entzündungsprozess kommt es bei der akuten Osteomyelitis zur Nekrose des Knochens mit anschließender Sequestrierung [62-64]. Bei der sekundär-chronischen Osteomyelitis stellt sich hingegen ein Gleichgewicht ein, bei dem lokale Abwehrmechanismen die Infektion zwar eindämmen, aber nicht komplett beseitigen können. Hierdurch kommt es zu einer starken, diffusen Sklerosierung des Knochens mit oftmals nachfolgender Kiefernekrose [63-65]. Abzugrenzen ist hiervon die primär-chronische Osteomyelitis, welche durch das Fehlen von Pus, Fistel- oder Sequesterbildung charakterisiert ist [65]. Die exakten pathophysiologischen Vorgänge, insbesondere bei zahlreichen Subgruppierungen der Osteomyelitiden, sind aktuell weitgehend ungeklärt und Gegenstand der Forschung [60, 61, 65].

Unabhängig des Entstehungsmechanismus zeigen sich bei allen Formen der Kieferosteonekrosen sowohl im klinischen Erscheinungsbild, histologisch als auch im therapeutisch empfohlenen Regime viele Gemeinsamkeiten:
In den meisten Fällen (ca. 80-90%) ist der Unterkiefer betroffen [1, 2, 62, 64-66]. Die hohe Anfälligkeit des Unterkiefers für das Auftreten einer Kiefernekrose ist am ehesten durch die im Vergleich zum Oberkiefer kompaktere Knochenstruktur und damit eihergehend geringere Durchblutung bedingt [67].
Auffallend ist, dass nahezu allen Osteonekrosen der Kiefer eine orale Entzündungsreaktion vorausgeht. Diese kann beispielsweise durch eine Wunde nach Zahnextraktion, parodontal geschädigte Zähne oder Prothesendruckstellen verursacht sein [62, 68].
Das typische klinische Erscheinungsbild der Kieferosteonekrosen ist freiliegender Knochen, der auch über einen längeren Zeitraum keine Tendenz zur Abheilung zeigt [56]. Das Ausmaß des intraoral freiliegenden Knochens korreliert dabei oft nicht mit der tatsächlichen Größe der Osteonekrose [69]. Von

den Patienten/-innen angegebene Symptome sind zumeist Schmerz und mit zunehmender lokaler Infektion besteht häufig ein unangenehmer Geschmack [62-64, 66].

Im Rahmen der radiologischen Diagnostik mittels Orthopantomogramm (OPG) oder digitaler Volumentomographie (DVT) sind in aller Regel sklerotische Veränderungen des betroffenen Kieferareals nachweisbar. Hinsichtlich der Diagnostik des Ausmaßes der Kiefernekrose sind radiologische Bildgebungen der klinischen Befunderhebung überlegen [69-71].

Histologisch zeigen sich jeweils Entzündungszeichen und reaktive Knochenbildung. In nahezu allen Fällen ist das Vorhandensein von Bakterien ein herausragendes Merkmal. Die charakteristischen mikroskopischen Merkmale ermöglichen keine Unterscheidung bezüglich des jeweiligen Entstehungsmechanismus der Kiefernekrosen [72].

Therapeutische Gemeinsamkeit der Kiefernekrosen ist ab einem gewissen Stadium die vollständige Entfernung der nekrotischen Knochenanteile in Kombination mit einer antibiotischen Therapie.

Der nekrotische Knochen wird im Rahmen eines operativen Eingriffs entfernt. Mittels Dekortikation wird der Kieferknochen bis in klinisch ausreichend vitale Bereiche abgetragen. Es sollte dabei auf eine sogfältige Abtragung scharfer Knochenkanten und eine sichere, möglichst atraumatische gut vaskularisierte plastische Deckung geachtet werden [1, 2].

Eine obligatorische ergänzende Maßnahme ist eine antibiotische Therapie.

1.2 Kieferosteonekrosen und Antibiose

Eine Besonderheit des Kieferknochens ist, dass dieser über die Zähne quasi in direktem Kontakt zur oralen mikrobiellen Flora steht. Lediglich das anliegende Parodont, Periost und eine dünne Schleimhaut bieten eine gewisse Barriere. Auch wenn die exakten pathophysiologischen Entstehungsmechanismen von Kiefernekrosen bisher noch nicht abschließend geklärt sind, spielt der Einsatz von Antibiotika sowohl prophylaktisch, als auch therapeutisch eine entscheidende Rolle.

Montefusco et al. (2008) erarbeiteten in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit Multiplem Myelom und Bisphosphonattherapie als entscheidenden Risikofaktor zur Entstehung einer MRONJ das Fehlen einer antibiotischen Abschirmung nach chirurgischen zahnärztlichen Eingriffen [73].

Hoefert et al. (2011) wiesen in einer retrospektiven Studie bei prolongierter präoperativer antibiotischer Behandlung unter Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen deutlich bessere Heilungsraten nach [74].

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons empfiehlt in sämtlichen Stadien der MRONJ im Rahmen des therapeutischen Regimes den Einsatz von Antibiotika [29].

In der aktuellen S3-Leitline „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“ wird zur Prävention bei operativen Eingriffen und Zahnentfernungen unter und nach einer antiresorptiven Therapie eine prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung empfohlen. Weiterhin sollten sämtliche invasiv chirurgischen Maßnahmen nur unter systemischer antibiotischer Therapie durchgeführt werden [2].

Wahl et al. (2006) sehen in einem kritischen Review keine ausreichende Evidenz um den Einsatz einer prophylaktischen Antibiose vor Zahnextraktionen oder anderen oralchirurgischen Eingriffen bei im Kopf/Hals-Bereich bestrahlten Patienten/-innen zu unterstützen.

Al-Bazie et al. (2016) und *Palma et al. (2021)* sehen eine systemische perioperative antibiotische Therapie bei Zahnextraktion an im Kopf/Hals-Bereich bestrahlten Patienten/-innen als effektive Maßnahme zur Reduktion von Osteoradionekrosen [75, 76].

In der aktuellen S2k-Leitlinie „Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer“ wird empfohlen, dass operative Eingriffe und Zahnentfernungen bei Patienten/-innen nach Strahlentherapie im Kopf/Hals-Bereich nur unter Antibiotikagabe erfolgen sollten [1].

Die in der Literatur beschriebenen Protokolle zur empirischen Therapie divergieren sehr stark: Penicillin-basierte Antibiotika, entweder allein oder begleitet von einem β-Lactamase-Inhibitor, Tetrazykline oder Metronidazol [77,

78]. *Cabras et al. (2021)* erarbeiteten in einer Meta-Analyse bezüglich der Verwendung systemischer Antibiosen zur Risikoreduktion der Entstehung einer MRONJ nach Zahnextraktionen, dass mit 76,4% orales Amoxicillin das am häufigsten eingesetzte Medikament in der Erstlinienbehandlung ist [78]. In der aktuellen Leitlinie S3-Leitlinie „Antiresorptive-assoziierte Kiefernekrosen“ werden für eine prolongierte perioperative systemische Abschirmung als Mittel der ersten Wahl Ampicillin/Sulbactam, Sultamicillin, Amoxicillin oder Clindamycin empfohlen [2]. Die aktuelle S2k-Leitlinie „Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer“ empfiehlt zur Prophylaxe, als auch zur kalkulierten therapeutischen Anwendung Amoxicillin/Clavulansäure oder Clindamycin [1]. Insgesamt hat sich der primäre Einsatz von Beta-Laktam Antibiotika etabliert, da diese in der Regel das zu erwartende Keimspektrum gut abdecken [79-82].
Die Dauer der Anwendung beruht im Allgemeinen auf empirischer Erfahrung [83].

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Auch wenn an der klinischen Relevanz des grundsätzlichen teils prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Einsatzes von Antibiotika wenig Zweifel bestehen, so sind dennoch diverse Fragen offen [77, 84].

Erreichen die verwendeten Antibiotika überhaupt einen relevanten Konzentrationsspiegel im Kieferknochen – und insbesondere in sklerotisch veränderten Arealen?
Poxleitner et al. (2020) untersuchten bei Patienten mit MRONJ die Konzentration von Penicillin G im Kieferknochen nach einmaliger intravenöser Applikation. Es konnte in dieser Studie eine ausreichende Konzentration von Penicillin G im Kieferknochengewebe – oberhalb der Minimalen Hemm-Konzentration (MHK) der meisten relevanten Bakterien, jedoch deutlich niedriger als in gesundem Kieferknochengewebe nachgewiesen werden [85, 86].
Al-Nawas et al. (2008) untersuchten die Konzentration von Piperacillin/Tazobactam im Kieferknochen nach einmaliger intravenöser Applikation bei gesunden Patienten. Es konnten in dieser Studie jeweils

Konzentrationen oberhalb der MHK der meisten relevanten Bakterien nachgewiesen werden [87].

Heibel et al. (2005) untersuchten die Konzentration von Ampicillin/Sulbactam im bestrahlten Unterkieferknochen. Die erreichte Wirkstoffkonzentration im bestrahlten Unterkieferknochen war dabei um den Faktor 3–4 niedriger als in zum Vergleich herangezogenen Studien am unbehandelten Knochen (Sternum, Wirbelkörper, Hüfte) [88].

Nach ausführlicher Literaturrecherche ist die einzig vorhandene Studie zur Konzentrationsbestimmung von Ampicillin/Sulbactam im menschlichen Kieferknochengewebe von *Heibel et al. (2005)*. In der genannten Studie wurden Knochenproben ca. 3-4 Wochen nach neoadjuvanter Bestrahlung untersucht. Es existieren keine Studien zur Konzentrationsbestimmung von Ampicillin/Sulbactam im Knochengewebe bei manifester Kieferknochennekrose. Es ist auch nicht bekannt, ob dabei Unterschiede in der erreichbaren Gewebekonzentration zwischen manifest nekrotischen Kieferknochen und klinisch vitalen Bereichen bestehen.

1.3.1 Primäres Studienziel

Das Hauptziel der Studie ist die Überprüfung der Gewebekonzentration von Ampicillin/Sulbactam im Kieferknochen nach intravenöser Applikation bei Patienten mit einer Kieferosteonekrose. Es soll hierdurch herausgefunden werden, welche Wirkstoffkonzentrationen im Kieferknochen erreicht werden können. Ferner soll geprüft werden, ob es dabei Unterschiede bezüglich der Arzneistoffkonzentrationen in klinisch gesundem versus manifest nekrotischem Kieferknochengewebe gibt.

Nullhypothese: Es bestehen keine Konzentrationsunterschiede Ampicillin/Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischen Knochengewebe.

1.3.2 Sekundäres Studienziel

Sekundäres Studienziel ist die Überprüfung, ob es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von Ampicillin/Sulbactam im Kieferknochengewebe und weiteren klinischen Parametern gibt.
Über eine explorative Datenanalyse sollen Einflussfaktoren auf die erreichten Knochenkonzentrationsspiegel detektiert werden. Die Ergebnisse sollen als Grundlage zur Hypothesenbildung nachfolgender Forschungsvorhaben dienen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg am 16.09.2020 unter dem Zeichen 51/20-me genehmigt.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

2.3.1 Einschlusskriterien

Patienten müssen das achtzehnte Lebensjahr vollendet haben und eine diagnostizierte Osteonekrose des Kiefers (unabhängig von der Ätiologie) aufweisen, bei der die medizinische Notwendigkeit einer Resektion von betroffenem Knochengewebe im Rahmen einer Routineoperation vorliegt.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten dürfen nur an der Studie teilnehmen, wenn Sie eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. Weiterhin sind schwangere Frauen, sowie Patienten mit ansteckenden Erkrankungen wie Hepatitiden oder HIV nicht zur Studienteilnahme zugelassen. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist eine Kontraindikation für eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam (Unacid®).

2.4 Power-Analyse

Der zu erwartende Unterschied in der Konzentration von Ampicillin zwischen gesundem und nekrotischen Knochengewebe beträgt im Mittel 7,3 ± 7,2 µg/g Knochengewebe. Die angegebenen Werte stützen sich auf Literaturangaben und eigene Vorversuche. [88-92]

Um den geschätzten Effekt mit einer Power von wenigstens 95% und einem α-Fehler von maximal 5% zu detektieren ist eine Fallzahl von n=15 erforderlich.

Poweranalysetabelle.

	N[b]	Tatsächliche Leistung[c]	Testannahmen			
			Exponent	Std.-Abw.[d]	Effektgröße	Sig.
Test für Mittelwertdifferenz[a]	15	,954	,95	7,2	1,014	,05

a. Zweiseitiger Test.

b. Anzahl der Gruppenpaare.

c. Basierend auf nicht zentraler t-Verteilung.

d. Standardabweichung der Mittelwertdifferenz.

Tabelle 1: Poweranalyse, SPSS

2.5 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg.

Nach Indikationsstellung zur operativen Therapie einer Kieferosteonekrose wurden die Patienten/-innen über die Möglichkeit zur Teilnahme an dieser Studie und den entsprechenden Ablauf informiert. Alle Patienten/-innen wurden auf die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme an der Studie hingewiesen. Es wurde den Patienten/-innen versichert, dass durch eine Verweigerung der Teilnahme keinerlei Nachteile entstehen.

Den Patienten/-innen wurde erläutert, dass ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, widerrufen werden kann. Bei Einverständnis

zur Teilnahme wurden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend geprüft, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

2.6 Individueller Studienablauf

Die Probanden erhalten eine prä- bzw. perioperative, intravenöse Gabe von Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) im Rahmen der klinischen Routine. Um perioperativ eine gleichmäßige Gewebekonzentration zu erreichen soll, wenn möglich einen Tag präoperativ mit der antibiotischen Therapie Ampicillin/Sulbactam begonnen werden, was dem regulären Vorgehen im Rahmen der klinischen Routine entspricht. Die präoperativen Antibiotika-Infusionen erfolgen dabei 3x täglich, jeweils zu festgelegten Uhrzeiten (6, 14 und 22 Uhr). Die Dosierung entspricht jeweils 3g, im Verhältnis Ampicillin/Sulbactam 2:1.

Zur Bestimmung der Serum-Antibiotikakonzentration erfolgt bei den Studienteilnehmern/-innen jeweils entweder im Rahmen der Narkoseeinleitung, oder im Rahmen einer zur Herstellung von Platelet Rich Fibrin (PRF) notwendigen Blutabnahme zusätzlich die Entnahme von ca. 10ml Vollblut.

Abhängig davon, ob die letztmalige Antibiotika-Infusion länger als 4 Stunden vorangegangen ist, wird prä/perioperativ eine erneute Infusion von Ampicillin/Sulbactam durchgeführt.

Es folgt der chirurgische Eingriff mit lokaler Resektion und plastischem Wundverschluss. In der klinischen Routine wird der nekrotische Knochen (Knochensequester + avitales Knochengewebe) reseziert. Um grundlegende Voraussetzungen für eine anschließende Wundheilung mit Epithelverschluss zu ermöglichen, wird der Knochen dabei bis in klinisch vitale (Blutung) Bereiche abgetragen. Im Rahmen dieser Studie sollen dabei aus den genannten zu resezierenden Bereichen zwei definierte Knochenstanzzylinder (Trepanbohrer, Innendurchmesser 2,9mm) entnommen werden:

1) *aus dem zentralen Bereich des avitalen Knochens, welcher im Rahmen der Primäroperation entfernt wird („nekrotischer Knochen“)*

2) ca. 1 cm außerhalb der klinischen Nekrose („vitaler Knochen“)

Die entnommenen Kieferknochenproben werden nativ asserviert und für die nachfolgenden Antibiotikakonzentrationsbestimmungen herangezogen.

In der klinischen Routine folgt ein mehrschichtiger, spannungsfreier plastischer Wundverschluss, gegebenenfalls mit Einbringen von intraoperativ hergestellten PRF-Membranen und postoperativ die Fortführung der bereits präoperativ eingeleiteten intravenösen antibiotischen Therapie. Supportiv erfolgt üblicherweise in den ersten Tagen nach der Operation eine Ernährung mittels nasogastraler Sonde. Nach einer ausreichenden Stabilisierung der intraoralen Wundverhältnisse erfolgt die Umstellung der intravenösen Antibiose auf eine oral applizierbare Form, in der Regel Amoclav® 875/125mg 1-0-1. Nach Entlassung wird die antibiotische Therapie in dieser Form bis zum Zeitpunkt der intraoralen Nahtmaterialentfernung (ca. 14 Tage postoperativ) fortgeführt.

2.7 Probenlagerung und weitere Verarbeitung

Die entnommene Vollblutprobe (10 ml) wird ca. 30-60 Minuten nach Entnahme und stehender Lagerung zentrifugiert (10 Minuten, 6000 U/min). Der Überstand (Serum) wird anschließend abpipettiert und in vier Mikroreaktionsgefäße á 100µl aliquotiert. Nach entsprechender Etikettierung werden die Proben eingefroren und bei -40°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

Die Kieferknochenproben (vital und nekrotisch) werden nach Entnahme nativ separat in Falcon™ Zentrifugationsröhrchen asserviert. Zur unmittelbaren Kühlung werden die Proben direkt nach Entnahme auf Eis gelagert. Anschließend werden die Knochenproben ebenfalls eingefroren und bei -40°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

Durch eine Probelagerung bei -40°C soll eine Stabilität von Ampicillin/Sulbactam für ca. 50 Tage gewährleistet sein. [93-95]

Die qualitative Analyse von Ampicillin uns Sulbactam in den Gewebeproben erfolgt jeweils nach spätestens 50 Tagen in freundlicher Kooperation am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg.

Aus dem gewonnenen Plasma werden vier Aliquote zu je 100µl in 1,5ml Eppendorf Caps transferiert und bei –80°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Vor der eigentlichen Aufarbeitung werden die ebenfalls bei –80°C gelagerten Kieferknochenproben unter Zuhilfenahme von Skalpell und Pinzette von anheftendem Blut und Weichteilgewebe befreit. Anschließend wird der Knochen dreimal mit frischem PBS (Dulbecco's phosphate-buffered saline) gewaschen und mittels Kryomühle (SPEX - CertiPrep Freezer/Mill 6850) unter permanenter Kühlung mit flüssigem Stickstoff zu einem feinen Pulver zermahlen. Das so generierte Knochenpulver wird in 2ml Eppendorf Caps eingewogen und erneut bei –80°C eingefroren.

Die pulverisierten Kieferknochenproben werden am Tag der Analyse im Eisbad bei ca. 6°C für eine Stunde aufgetaut. Die Extraktion der Analyten aus der Knochenmatrix erfolgt durch Proteinfällung mit gekühltem Methanol 80%, welcher als internen Standard (IS) die beiden fünffach deuterierten Analyten $^{2}H_{5}$ – Ampicillin und $^{2}H_{5}$ – Sulbactam in einer Konzentration von 0,5µg/ml beinhaltet. Hierbei werden pro mg Knochensubstanz 10µl des Fällungsmittels zugegeben. Weitere Schritte der Probenaufarbeitung beinhalten eine Behandlung im Ultraschallbad (Bandelin electronic - Sonorex RK100), Ausschütteln (Eppendorf -Thermomixer comfort 2ml) und abschließende Zentrifugation (Eppendorf - Microcentrifuge 5415R). Der so erhaltene klare Überstand wird in ein Vial mit Polypropyleninsert transferiert und mittels liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysiert.

Die Plasmaproben werden analog zu den Knochenproben am Analysetag im Eisbad aufgetaut. 30µl eines Plasmaaliquots werden in ein neues Eppendorf Cap überführt und anschließend mit 400µl gekühltem Acetonitril, welcher die beiden deuterierten Analyten $^{2}H_{5}$ – Ampicillin und $^{2}H_{5}$ – Sulbactam in einer Konzentration von 1µg/ml beinhalt, versetzt. Der weitere Extraktionsprozess entspricht dem Vorgehen, welches für die Kieferknochenproben beschrieben wurde. Der Überstand wird hierbei vor der LC-MS/MS Analyse noch im Verhältnis 1:15 mit Wasser verdünnt.

Die beiden Substanzen Ampicillin und Sulbactam werden nach erfolgter Probenaufarbeitung mit einer LC-MS/MS Methode quantifiziert. Die entwickelte Analysenmethode wurde zuvor nach den Richtlinien für bioanalytische Methodenvalidierung der European Medicines Agency (EMA) validiert.

Die Analyten werden chromatographisch unter Verwendung einer Pentafluorphenyl-Säule (Phenomenex Kinetex® PFP 2.1x50mm, 2.6µm) getrennt. Die Trennung erfolgt durch Gradientenelution, wobei als mobile Phase A Wasser mit 0,1% Ameisensäure und als mobile Phase B Acetonitril mit 0,1% Ameisensäure verwendet wurde. Für die Analytik wird ein Agilent 6460 Triple Quadrupole System genutzt, welches an eine Agilent 1200 Series HPLC Anlage gekoppelt ist. Ampicillin wird im Elektrospray Ionisation (ESI) positiven Modus, Sulbactam im ESI negativen Modus detektiert. Die Quantifizierung der Ionen erfolgt mittels Multiple-Reaction-Monitoring (MRM). Als Übergänge werden hierfür m/z 350.0→106.0 bei Ampicillin; m/z 355.2→111.0 beim internen Standard $^{2}H_5$ - Ampicillin; m/z 231.9→63.8 bei Sulbactam; und m/z 236.8→63.7 beim internen Standard $^{2}H_5$ – Sulbactam verwendet. Weitere verwendete substanzspezifische Parameter finden sich in Tabelle 2. Die Bestimmungsgrenze der angewendeten Analysenmethode liegt im Kieferknochen bei 0,15µg/g Ampicillin bzw. 0,25µg/g Sulbactam. Im Plasma beträgt diese für beide Substanzen 2µg/ml.

Tabelle 2: MS/MS Parameter der Analyten und der internen Standards.

Analyte	Molekular-gewicht (g/mol)	Retentions-zeit (min)	Mutterion (m/z)	Tochterion (m/z)	Frag-mentor (V)	Kollisions-energie (V)	Cell Acceler ator Voltage (V
Ampicillin	349.4	2.83	350.0	106.0	50	15	8
Sulbactam	233.2	1.61	231.9	63.8	50	34	2
$^{2}H_5$ - Ampicillin (IS)	354.4	2.66	355.2	111.0	50	15	8
$^{2}H_5$ - Sulbactam (IS)	238.2	1.59	236.8	63.7	50	34	2

2.8 Studienpopulation

Im Zeitraum von Dezember 2020 bis November 2021 wurden konsekutiv insgesamt 31 Patienten/-innen für diese Studie rekrutiert.

2.8.1 Geschlecht

Das Gesamtkollektiv bestand aus 31 Patienten/-innen. Der Anteil weiblicher Patienten betrug dabei 48,4% (n=15), der Anteil männlicher Patienten betrug 51,6% (n=16).

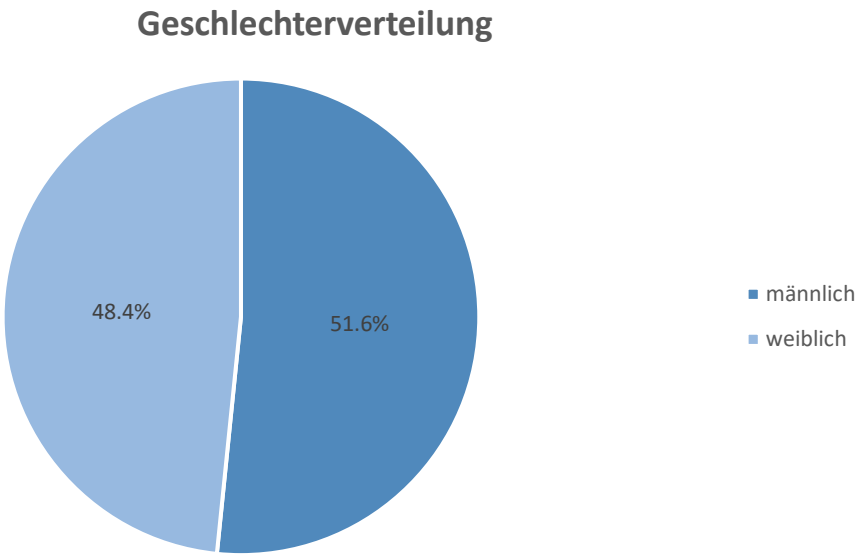

Abbildung 1: Studienpopulation – Geschlechterverteilung

2.8.2 Alter bei OP

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Operation 68 Jahre. Das Minimum lag bei 53 Jahren, das Maximum bei 85 Jahren. Die Standardabweichung betrug 9,4 Jahre.

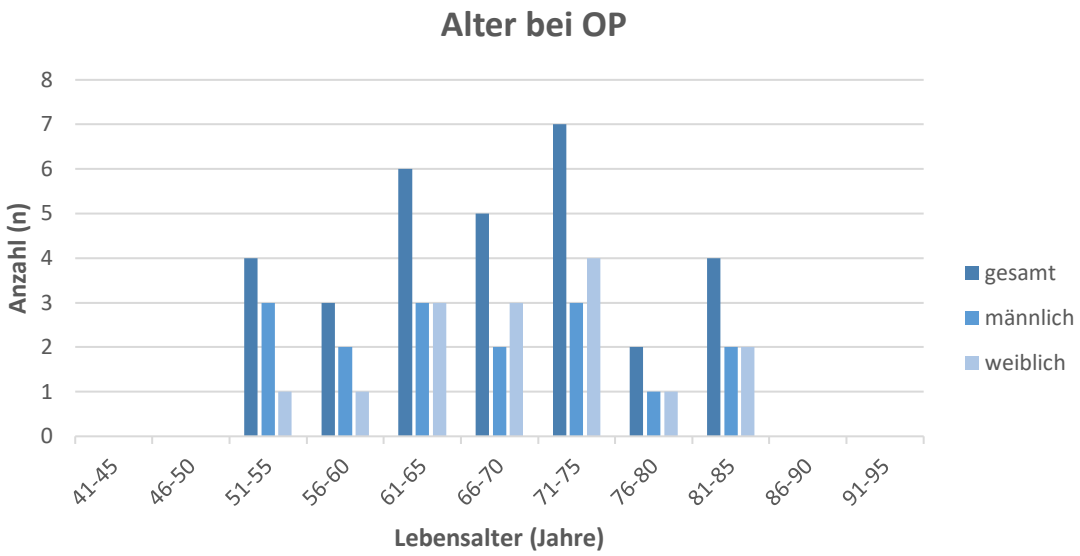

Abbildung 2: Studienpopulation - Alter bei OP

2.8.2.1 Körpergröße

Die durchschnittliche Körpergröße des Patientenkollektivs betrug 169,6 cm. Das Minimum lag bei 158 cm, das Maximum bei 185 cm. Die Standardabweichung betrug 8,0 cm.

2.8.2.2 Gewicht

Das durchschnittliche Körpergewicht des Patientenkollektivs betrug 74,1 kg. Das Minimum lag bei 52 kg, das Maximum bei 100 kg. Die Standardabweichung betrug 13,88 kg.

2.8.3 Body Mass Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI des Patientenkollektivs betrug 25,53 kg/m^2. Das Minimum lag bei 18,61 kg/m^2, das Maximum lag bei 34,85 kg/m^2. Die Standardabweichung betrug 4,52 kg/m^2.

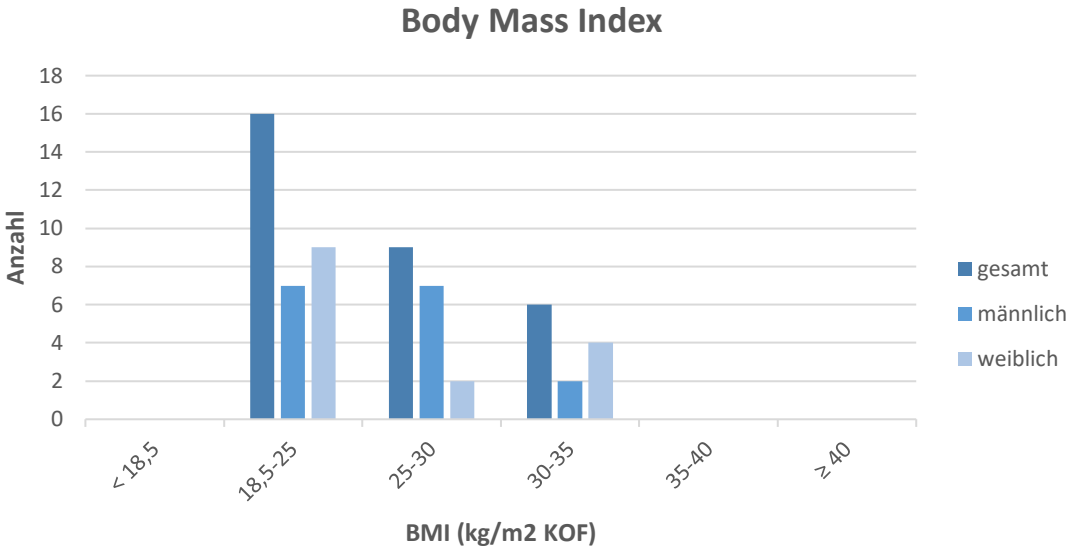

Abbildung 3: Studienpopulation - Body Mass Index

2.8.4 Körperoberfläche (nach DuBois)

Die Berechnung der Körperoberfläche in m^2 erfolge nach der Formel von DuBois [96]. Die durchschnittliche Körperoberfläche des Patientenkollektivs betrug 1,84m^2. Das Minimum lag bei 1,51m^2, das Maximum bei 2,19m^2. Die Standardabweichung betrug 0,18m^2.

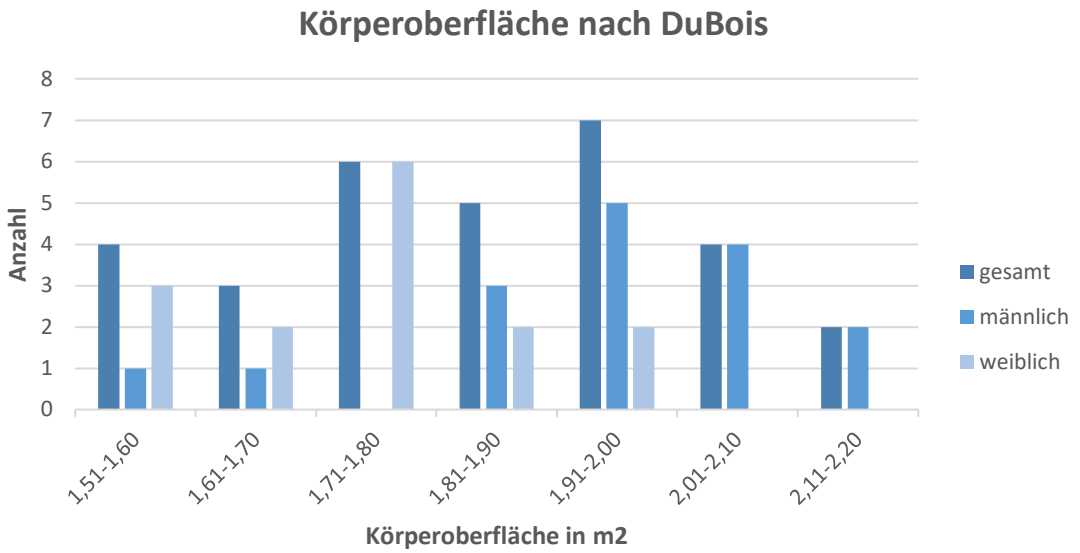

Abbildung 4: Studienpopulation - Körperoberfläche nach DuBois

2.8.5 Nierenfunktion

Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Patientenkollektivs betrug 73,1 ml/min. Das Minimum lag bei 26 ml/min, das Maximum bei 144 ml/min. Die Standardabweichung betrug 24,4 ml/min.

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion erfolgte bei einem Patienten (GFR = 24,4 ml/min) eine Verlängerung des Dosierungsintervalls auf Unacid® 3g 1-0-1, sowie eine Reduktion der intraoperativen Antibiose auf 2,25g.

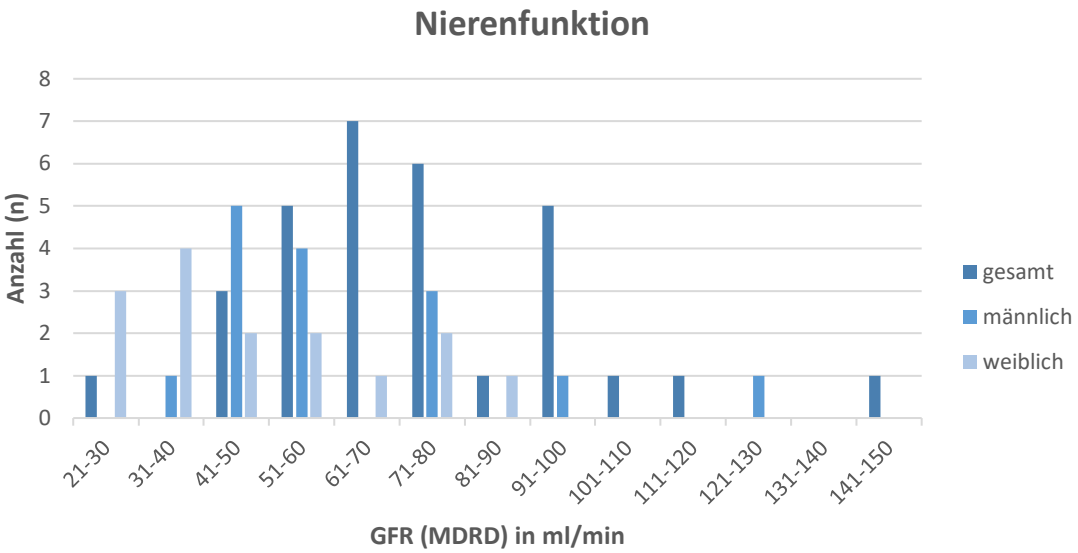

Abbildung 5: Studienpopulation - Nierenfunktion

2.8.6 Ätiologie der Kieferosteonekrose

Ätiologisch lag in 80,6% (n=25) der Fälle eine medikamenteninduzierte Kiefernekrose (MRONJ), in 19,4% (n=6) eine strahleninduzierte Kiefernekrose (ONJ) vor.

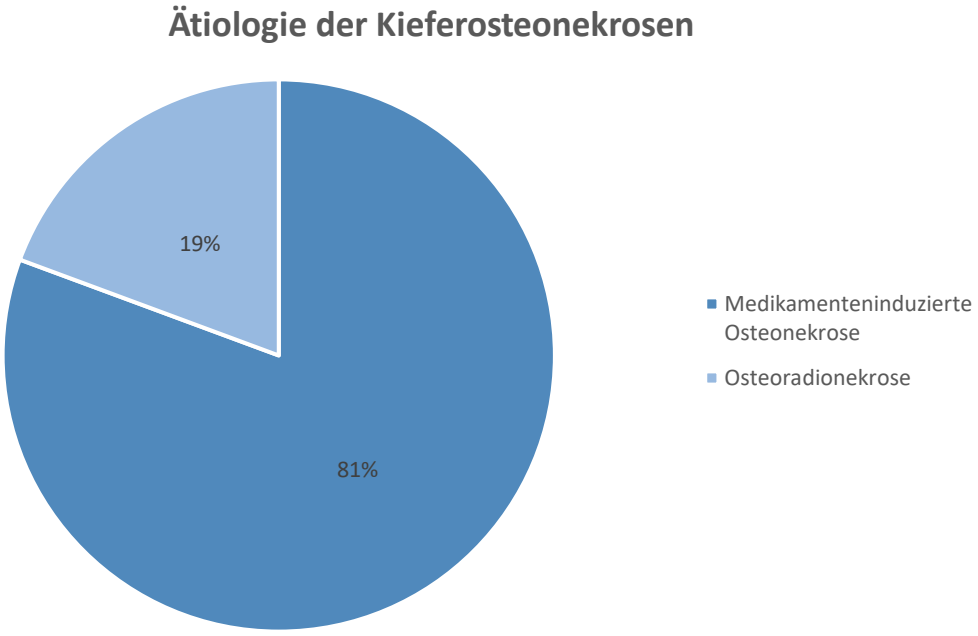

Abbildung 6: Studienpopulation - Ätiologie der Kieferosteonekrsoen

2.8.6.1 Ätiologie der Medikamenteninduzierten Osteonekrosen (Grunderkrankung)

Bezüglich der ätiologischen Grunderkrankung unter den Medikamenteninduzierten Osteonekrosen (n=25) bestand in 32% der Fälle (n=8) ein ossär metastasiertes Mammakarzinom, in 28% der Fälle (n=7) ein Multiples Myelom, in 20% der Fälle (n=5) ein ossär metastasiertes Prostatakarzinom, in 8% der Fälle (n=2) ein ossär metastasiertes Nierenzellkarzinom, in 8% der Fälle (n=2) Osteoporose und in 4% der Fälle (n=1) lag eine chronisch eosinophile Leukämie vor.

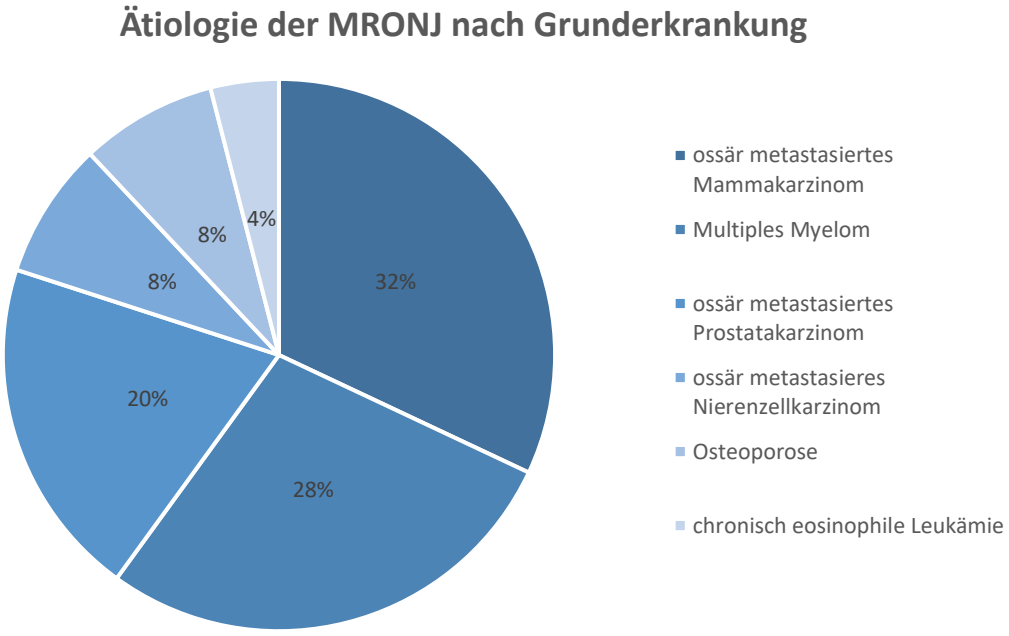

Abbildung 7: Studienpopulation - Ätiologie der MRONJ nach Grunderkrankung

2.8.6.2 Ätiologie der Medikamenteninduzierten Osteonekrosen (Medikamentenassoziation)

Bezüglich der ätiologischen Medikamentenassoziation unter den Medikamenteninduzierten Osteonekrosen war in 48% der Fälle (n=12) die Einnahme von Denosumab vorangegangen. In 36% der Fälle (n=9) eine Einnahme von Zoledronsäure, in 12% der Fälle (n=3) Aledronsäure und in 4% der Fälle (n=1) war die Einnahme von Denosumab und Zoledronsäure ursächlich.

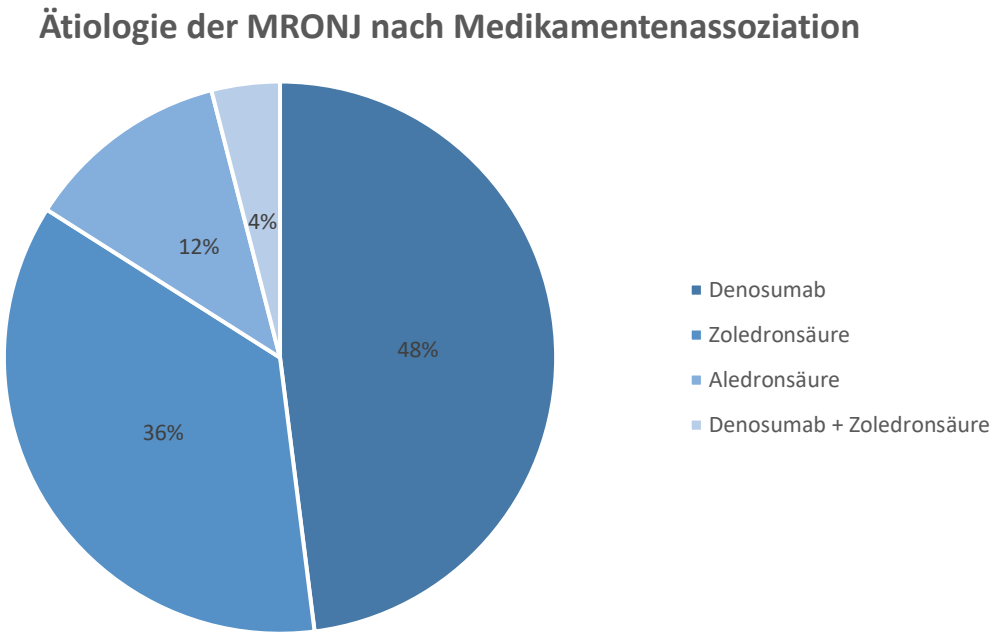

Abbildung 8: Studienpopulation - Ätiologie der MRONJ nach Medikamentenassoziation

2.8.6.3 Einnahmedauer der antiresorptiven Medikation bei MRONJ

Durchschnittlich wurde die antiresorptive Medikation vor der Operation seit 4,82 Jahren eingenommen (n=17). Das Minimum lag bei 2 Jahren, das Maximum bei 11 Jahren. Die Standardabweichung betrug 2,51 Jahre. Bei 8 Patienten/-innen war die exakte Einnahmedauer anamnestisch nicht verifizierbar.

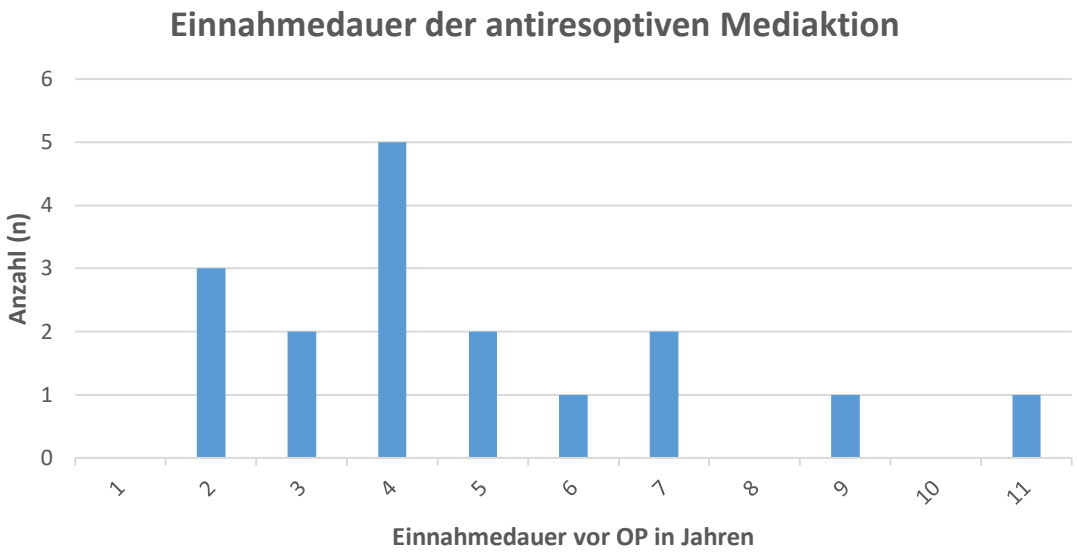

Abbildung 9: Studienpopulation – Einnahmedauer der antiresorptiven Medikation

2.8.6.4 Zeitabstand zur vorangegangen Bestrahlung bei ONJ

In sämtlichen Fällen (n=6) erfolge die vorangegangene Bestrahlung im Rahmen einer adjuvanten Indikation bei Karzinomen im Kopf/Hals-Bereich.
Durchschnittlich betrug der Zeitabstand zum Ende der vorangegangenen Bestrahlung 7,5 Jahre. Die Standardabweichung betrug 13,1 Jahre. Das Minimum lag bei 0,5 Jahren, das Maximum bei 34 Jahren. Es besteht eine kleine Fallzahl mit großer Streubreite. Der Median lag bei 1,75 Jahren.

2.8.7 Lokalisation der Kieferostenekrose

In 90,3% (n=28) der Fälle lag eine Osteonekrose des Unterkiefers, in 9,7% (n=3) der Fälle lag eine Osteonekrose des Oberkiefers vor.

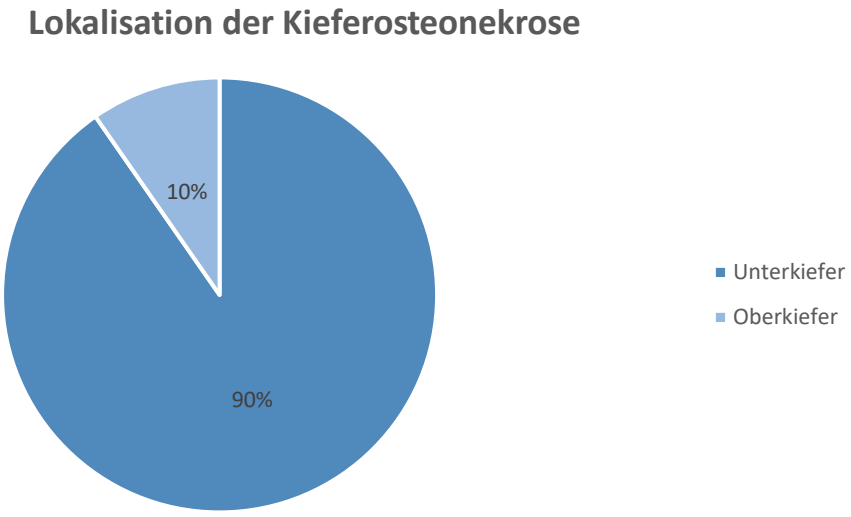

Abbildung 10: Studienpopulation - Lokalisation der Kieferostenekrose

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms „IBM® SPSS® Statistics, Version 28.0.0.0“.

Grundsätzlich wurde für alle Daten im Rahmen der deskriptiven Statistik Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Häufigkeit berechnet. An Hand genannter Werte wurden die Daten auf Plausibilität geprüft. Über ein Normalverteilungsplot und den Shapiro-Wilk-Test wurde jeweils geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt.

Bei verbundenen Stichproben wurde im Falle einer Normalverteilung der gepaarte t-Test, bei nicht normalverteilten Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet.

Korrelationsanalysen erfolgten bei nicht-normalverteilten Stichproben mittels Spearman-Rho-Test.

Es wurde jeweils auf ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha < 0{,}05$ geprüft.

3 ERGEBNISSE

Aufgrund verschiedener Faktoren, wie beispielsweise nicht messbaren Werten unterhalb des Lower Limit of Quantification (LLOQ), oberhalb des Upper Limit of Quantification (ULOQ), fehlerhafter Probenbehandlung oder einer aus ethischen Aspekten intraoperativen Entscheidung gegen eine Probenentnahme waren nicht zu allen Studienteilnehmer/-innen sämtliche Parameter vollständig auswertbar. Im Folgenden wird daher bei sämtlichen Auswertungen jeweils die entsprechende Stichprobenanzahl angegeben.

3.1 Entnahmezeitpunkte der Proben

Die Entnahme der Blutprobe zur Bestimmung der Serumkonzentration erfolgte durchschnittlich 86 Minuten nach letzter Infusion von Ampicillin/Sulbactam. Die Entnahme der Knochenprobe aus dem vitalen Bereich erfolgte durchschnittlich 142 Minuten, die Entnahme der Knochenprobe aus dem nekrotischen Bereich erfolgte durchschnittlich 129 Minuten nach der letzten Infusion von Ampicillin/Sulbactam.

Tabelle 3: Zeitdifferenz zwischen letzter Antibiotikainfusion und Probenentnahme in Minuten.

	N	Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.
Blutprobe	24	86	135	27	7	495
Knochen (vital)	12	142	143	24	25	426
Knochen (nekrotisch)	20	129	150	46	17	426

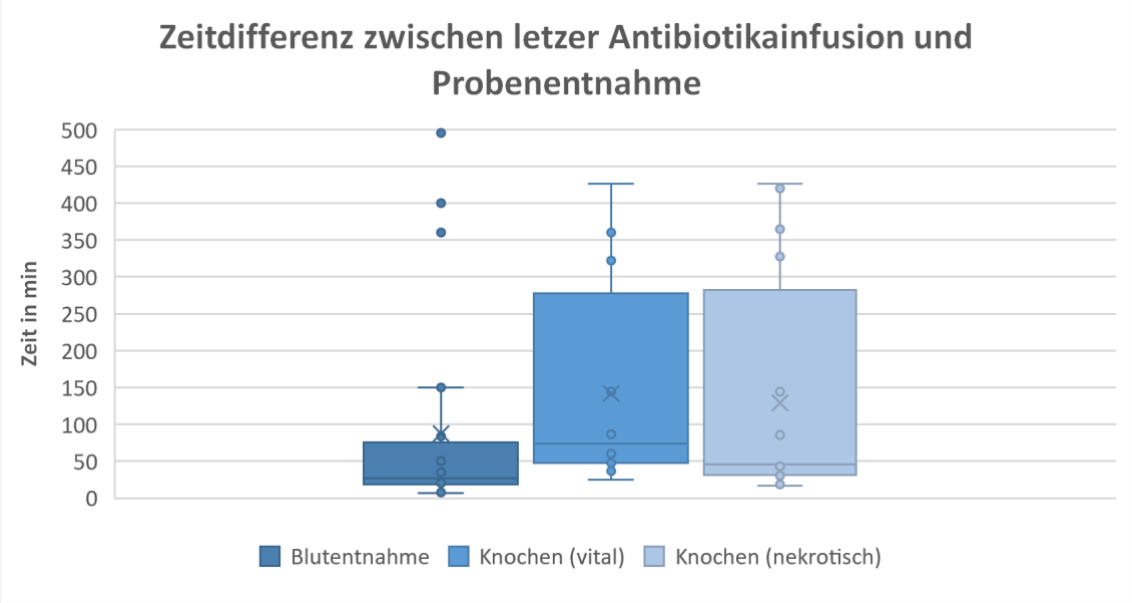

Abbildung 11: Zeitdifferenz zwischen letzter Antibiotikainfusion und Probenentnahme

3.2 Konzentrationsbestimmungen Ampicillin

3.2.1 Serumspiegel

Im Patientenkollektiv (n=23) zeigte sich eine durchschnittliche Ampicillin-Konzentration im Serum von 123,08 µg/ml. Das Minimum lag bei 2,61 µg/ml, das Maximum bei 262,94 µg/ml. Die Standardabweichung betrug 72,28 µg/ml.

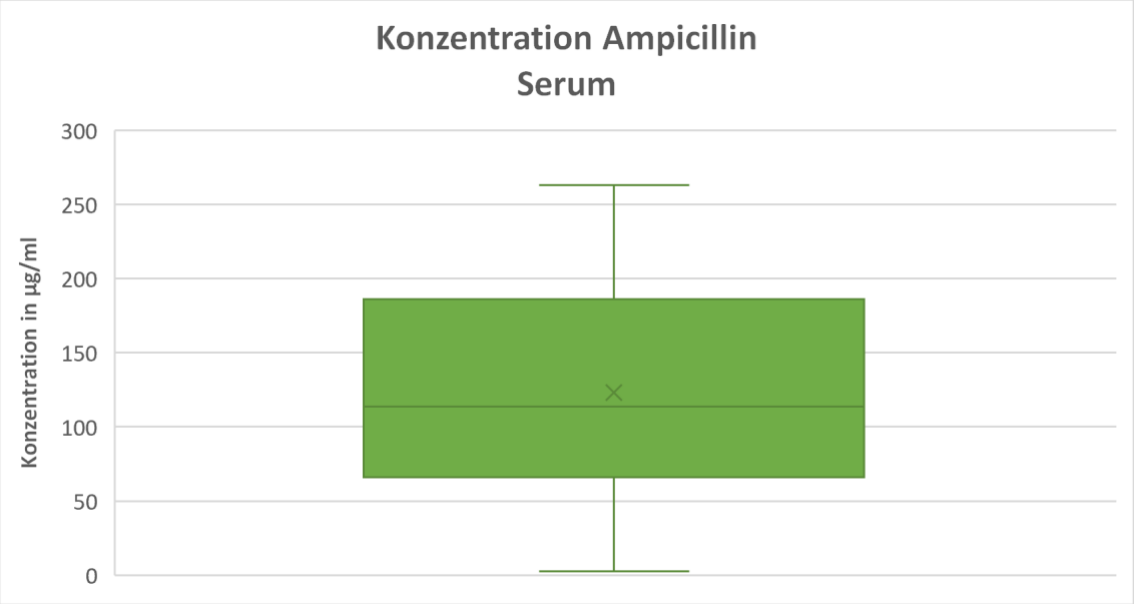

Abbildung 12: Konzentration von Ampicillin im Serum in µg/ml.

3.2.2 Kieferknochengewebe

Im vitalen Knochengewebe (n=13) zeigte sich eine durchschnittliche Ampicillin-Konzentration von 6,33 µg/g. Das Minimum lag bei 0,35 µg/ml, das Maximum bei 27,07 µg/g. Die Standardabweichung betrug 7,79 µg/g.
Im nekrotischen Knochengewebe (n=21) waren durchschnittlich 4,93 µg/g nachweisbar. Das Minimum lag bei 0,61 µg/g, das Maximum bei 32,52 µg/g. Die Standardabweichung betrug 7,02 µg/g.

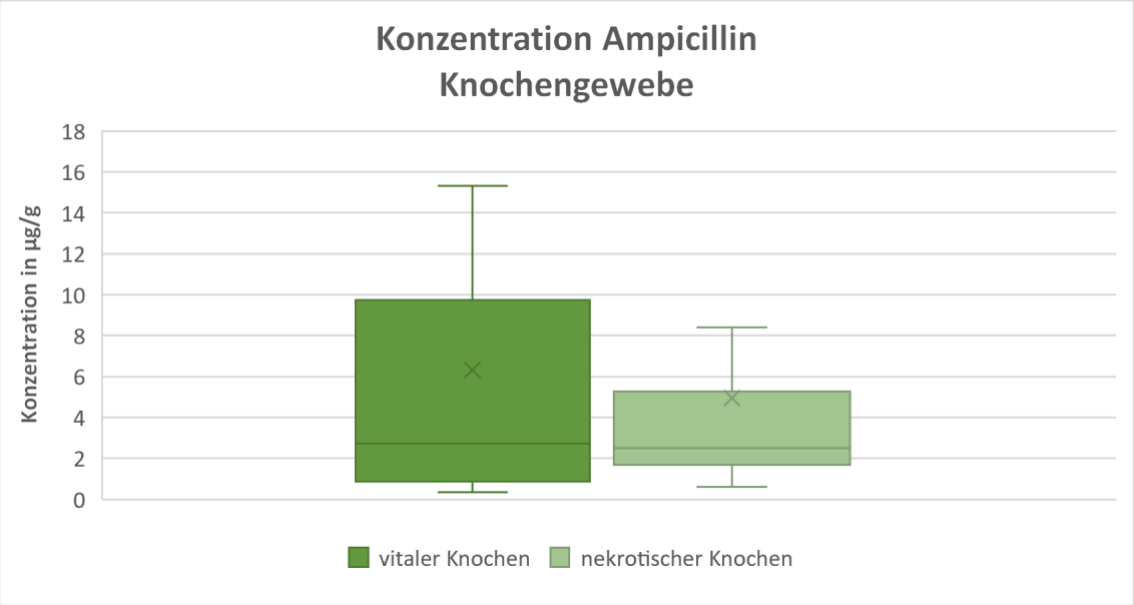

Abbildung 13: Konzentration von Ampicillin im Knochengewebe in µg/g.

3.3 Konzentrationsbestimmungen Sulbactam

3.3.1 Serumspiegel

Im Patientenkollektiv (n=23) zeigte sich eine durchschnittliche Sulbactam-Konzentration im Serum von 58,1 µg/ml. Das Minimum lag bei 2,1 µg/ml, das Maximum bei 118,46 µg/ml. Die Standardabweichung betrug 32,69 µg/ml.

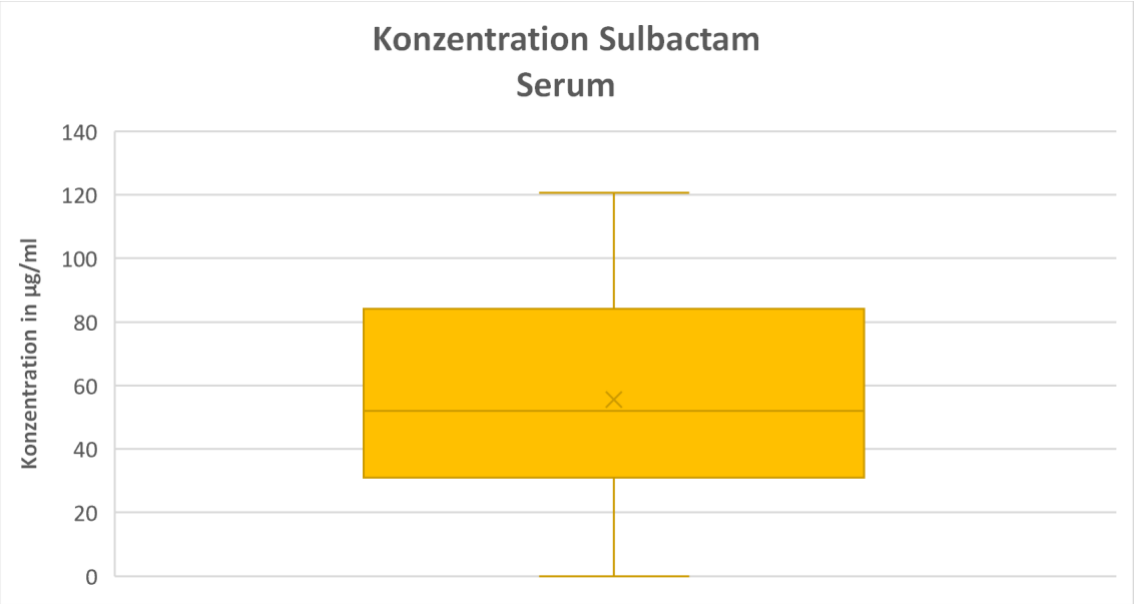

Abbildung 14: Konzentration von Sulbactam im Serum in µg/ml.

3.3.2 Kieferknochengewebe

Im vitalen Knochengewebe (n=13) zeigte sich eine durchschnittliche Sulbactam-Konzentration von 1,89 µg/g. Das Minimum lag bei 0,11 µg/ml, das Maximum bei 6,79 µg/g. Die Standardabweichung betrug 1,99 µg/g.
Im nekrotischen Knochengewebe (n=21) waren durchschnittlich 1,72 µg/g nachweisbar. Das Minimum lag bei 0,2 µg/g, das Maximum bei 7,42 µg/g. Die Standardabweichung betrug 1,74 µg/g.

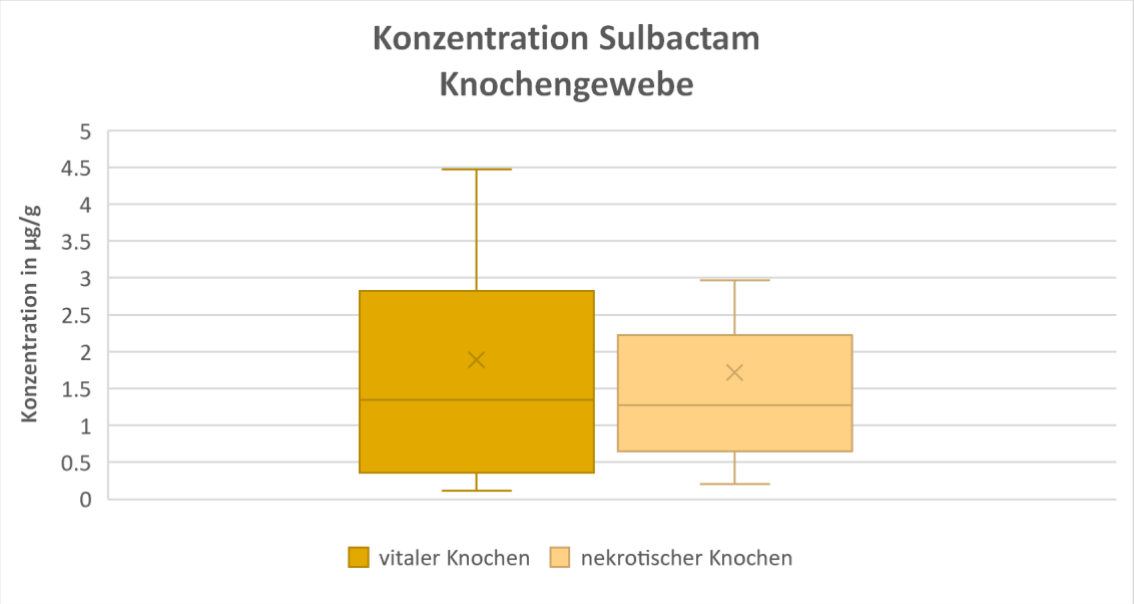

Abbildung 15: Konzentration von Sulbactam im Knochengewebe in µg/g.

3.4 Hypothesenprüfung

3.4.1 Konzentrationsunterschiede Ampicillin und Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe

Die durchschnittliche Differenz der Konzentrationsunterschiede zwischen vitalem und nekrotischen Knochengewebe betrug bei Ampicillin 0,38 µg/g. Das Minimum lag bei -17,19 µg/g, das Maximum bei 25,0 µg/g. Die Standardabweichung betrug 10,26 µg/g.

Die durchschnittliche Differenz der Konzentrationsunterschiede zwischen vitalem und nekrotischen Knochengewebe betrug bei Sulbactam -0,1 µg/g. Das Minimum lag bei -4,06 µg/g, das Maximum bei 4,57 µg/g. Die Standardabweichung betrug 2,09 µg/g.

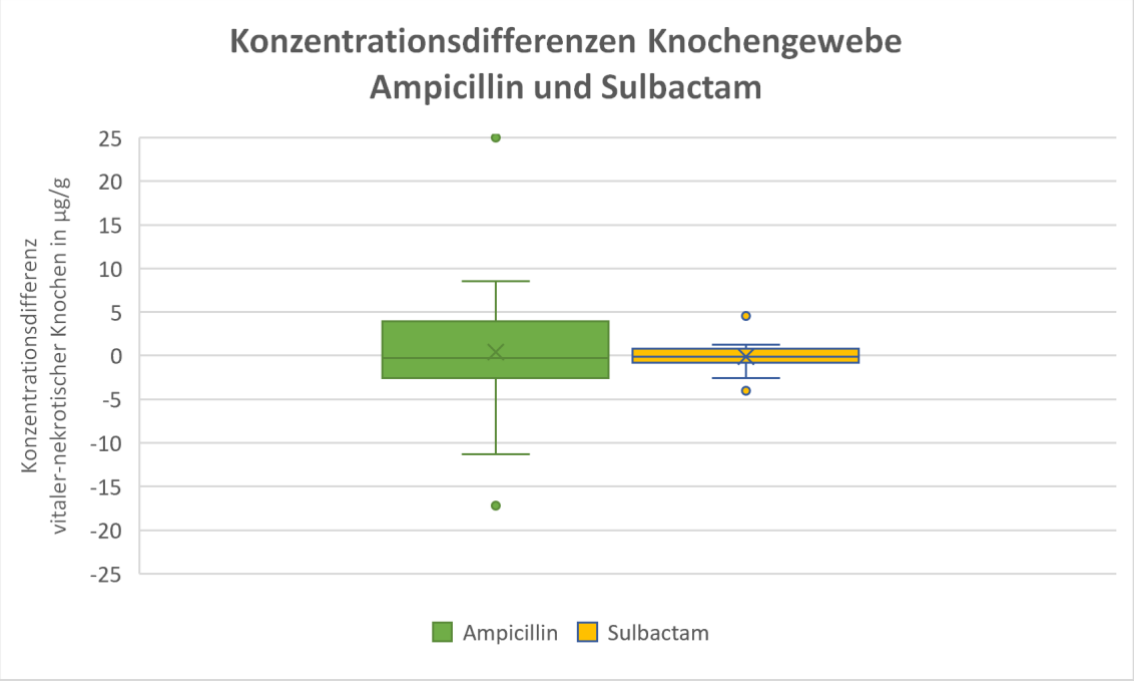

Abbildung 16 Konzentrationsdifferenzen Knochengewebe Ampicillin und Sulbactam

3.4.1.1 Konzentrationsunterschiede Ampicillin zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe

Die Nullhypothese lautet „es bestehen keine Konzentrationsunterschiede Ampicillin zwischen vitalem und nekrotischen Knochengewebe“.
Eine Prüfung der Hypothese mittels Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben ergab eine asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test) von 0,48. Die Nullhypothese muss damit beibehalten werden.

Tabelle 4: Zusammenfassung des Wilcoxon-Test zur Prüfung Konzentrationsunterschiede Ampicillin zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe.

Gesamtzahl (n)	12
Standardfehler	12,748
Standardisierte Teststatistik	0,706
Asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test)	0,480

3.4.1.2 Konzentrationsunterschiede Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe

Die Nullhypothese lautet „es bestehen keine Konzentrationsunterschiede Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischen Knochengewebe“.
Eine Prüfung der Hypothese mittels Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben ergab eine asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test) von 0,754. Die Nullhypothese muss damit beibehalten werden.

Tabelle 5: Zusammenfassung des Wilcoxon-Test zur Prüfung Konzentrationsunterschiede Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe.

Gesamtzahl (n)	12
Standardfehler	12,748
Standardisierte Teststatistik	0,314
Asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test)	0,754

3.5 Korrelationsanalysen

3.5.1 GFR und Knochenkonzentration

3.5.1.1 Ampicillin

Eine Prüfung der Korrelation zwischen der GFR und der Konzentration von Ampicillin im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,993/0,257).

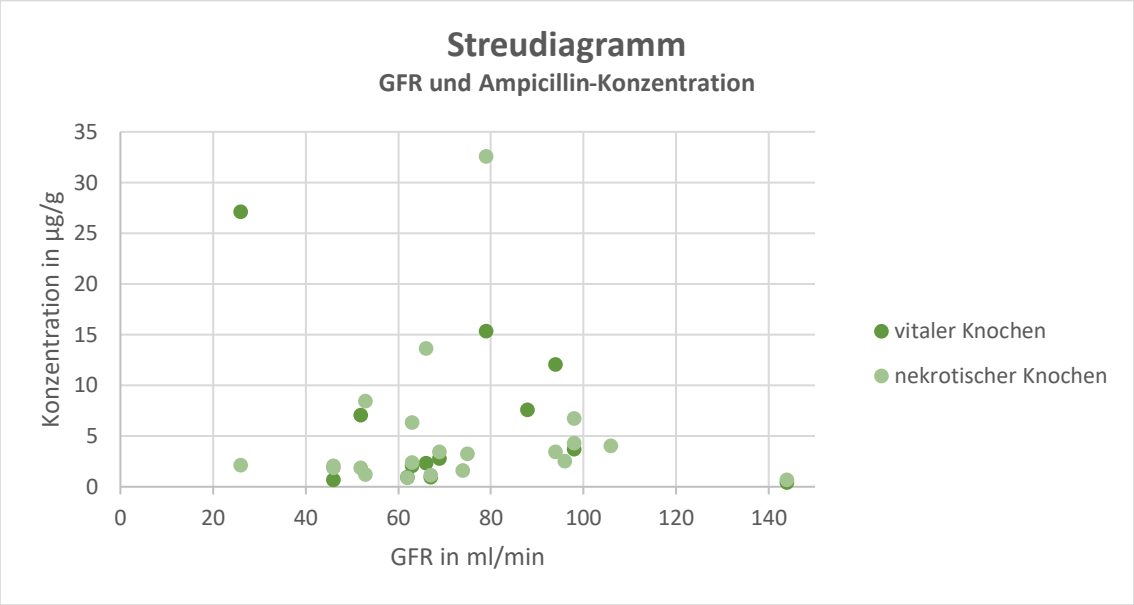

Abbildung 17: Streudiagramm GFR und Ampicillin-Konzentration

Tabelle 6: Korrelationsanalyse GFR und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho).

	GFR	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	0,003	0,259
Sig. (2-seitig)	.	0,993	0,257
N	31	13	21

3.5.1.2 Sulbactam

Eine Prüfung der Korrelation zwischen der GFR und der Konzentration von Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,721/0,563).

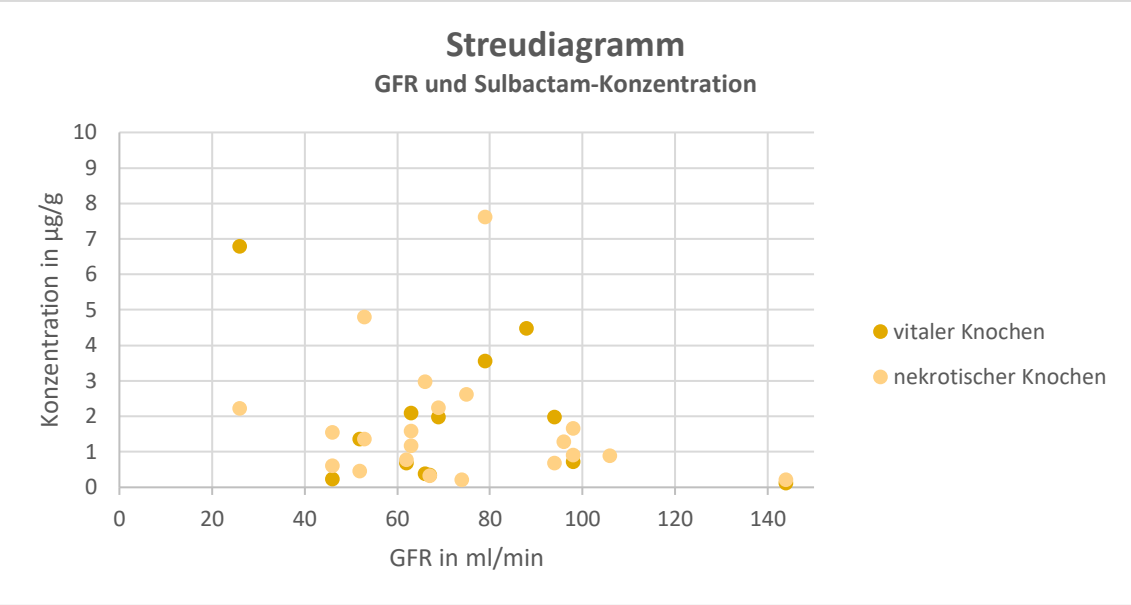

Abbildung 18: Streudiagramm GFR und Sulbactam-Konzentration

Tabelle 7: Korrelationsanalyse GFR und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho).

	GFR	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	-0,110	-0,134
Sig. (2-seitig)	.	0,721	0,563
N	31	13	21

3.5.2 Körperoberfläche und Knochenkonzentration

3.5.2.1 Ampicillin

Eine Prüfung der Korrelation zwischen der Körperoberfläche nach DuBois und der Konzentration von Ampicillin im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,073/0,401).

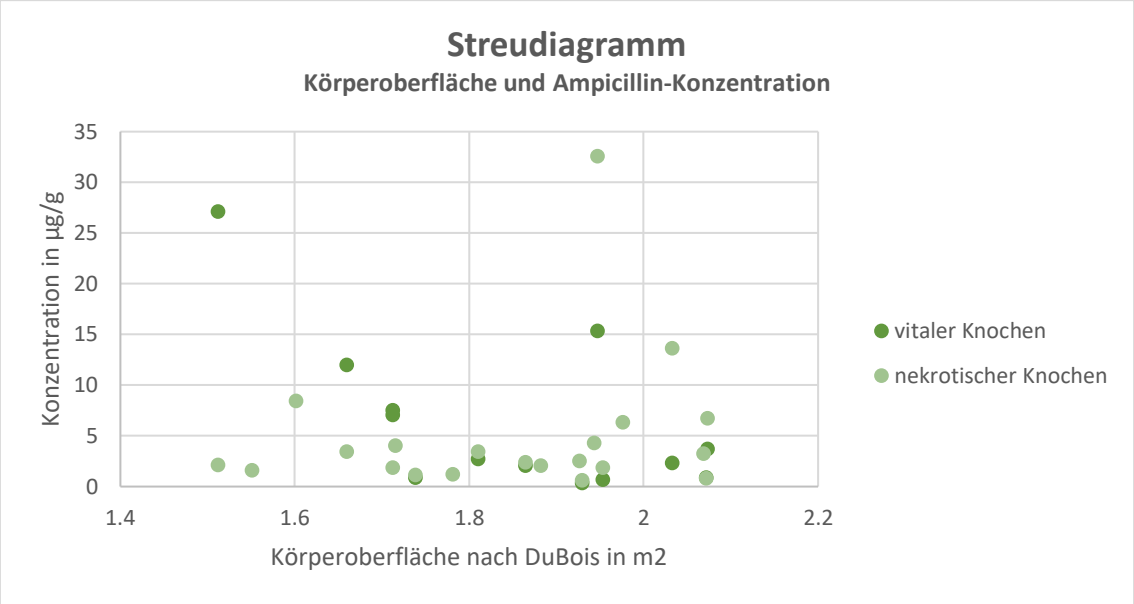

Abbildung 19: Streudiagramm Körperoberfläche und Ampicillin-Konzentration

Tabelle 8: Korrelationsanalyse Körperoberfläche und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho).

	Körperoberfläche	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	-0,512	0,194
Sig. (2-seitig)	.	0,073	0,401
N	31	13	21

3.5.2.2 Sulbactam

Eine Prüfung der Korrelation zwischen der Körperoberfläche nach DuBios und der Konzentration von Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,072/0,352).

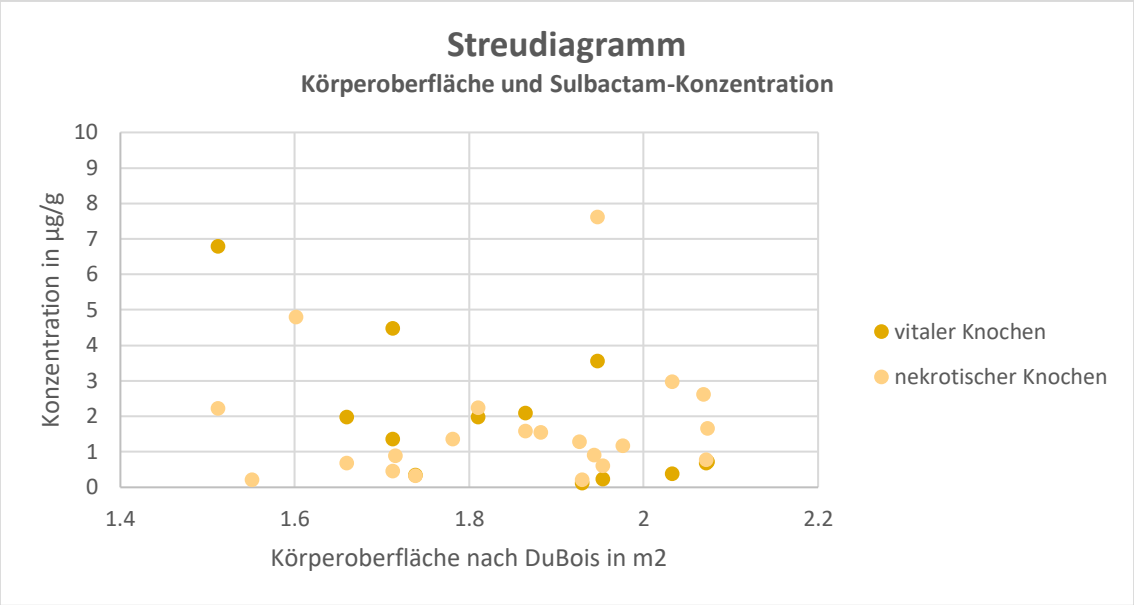

Abbildung 20: Streudiagramm Körperoberfläche und Sulbactam-Konzentration

Tabelle 9: Korrelationsanalyse Körperoberfläche und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho).

	Körperoberfläche	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	-0,514	0,214
Sig. (2-seitig)	.	0,072	0,352
N	31	13	21

3.5.3 Anzahl der präoperativen Antibiosen und Knochenkonzentration

3.5.3.1 Ampicillin

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Anzahl der präoperativen Antibiosen und der Konzentration von Ampicillin im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,178/0,787).

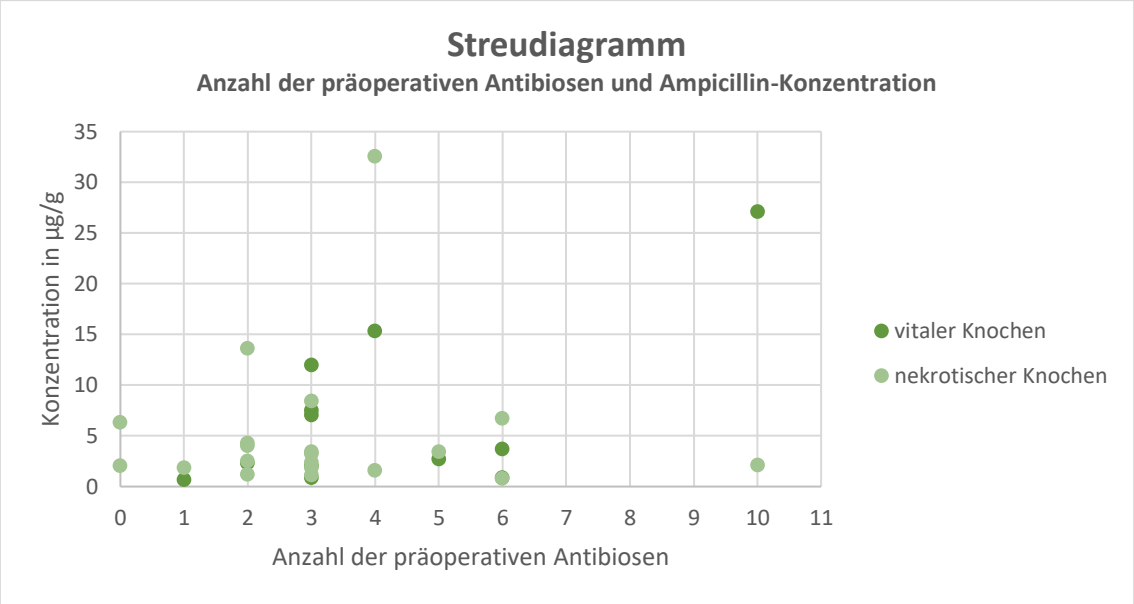

Abbildung 21: Streudiagramm Anzahl der präoperativen Antibiosen und Ampicillin-Konzentration

Tabelle 10: Korrelationsanalyse Anzahl der präoperativen Antibiosen und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho).

	Anzahl Antibiosen	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	0,417	-0,065
Sig. (2-seitig)	.	0,178	0,787
N	29	12	20

3.5.3.2 Sulbactam

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Anzahl der präoperativen Antibiosen und der Konzentration von Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,118/0,482).

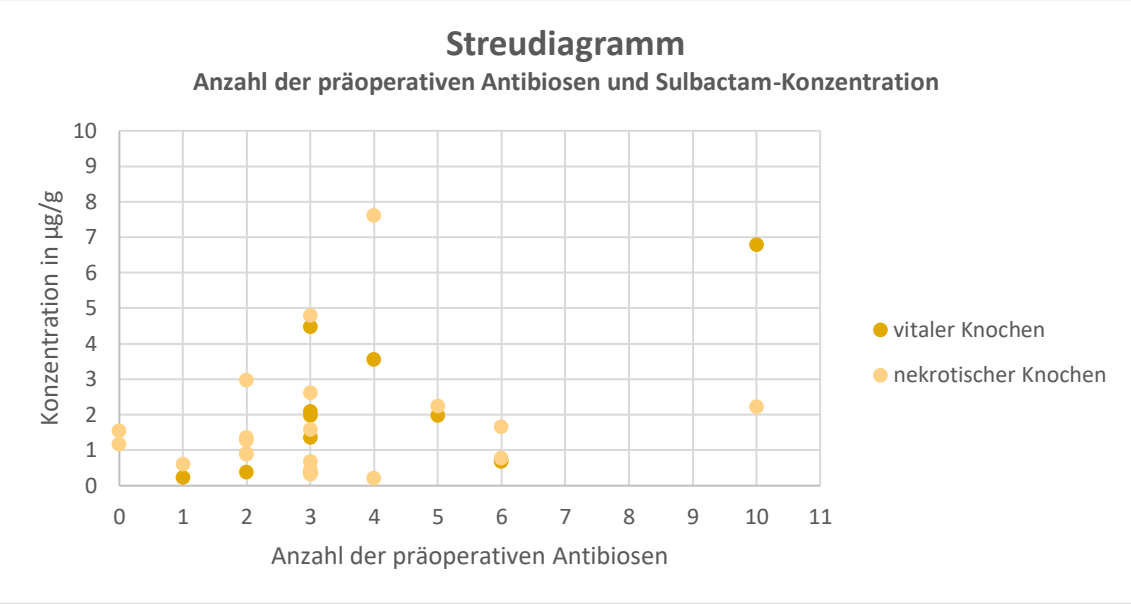

Abbildung 22: Streudiagramm Anzahl der präoperativen Antibiosen und Sulbactam-Konzentration

Tabelle 11: Korrelationsanalyse Anzahl der präoperativen Antibiosen und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho).

	Anzahl Antibiosen	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	0,476	0,167
Sig. (2-seitig)	.	0,118	0,482
N	29	12	20

3.5.4 Zeitdifferenz letzte Antibiose/Entnahme der Knochenproben und Knochenkonzentration

3.5.4.1 Ampicillin

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und der Konzentration von Ampicillin im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab hinsichtlich der Konzentration im vitalen Knochengewebe eine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,004). Bei einem Korrelationskoeffizienten von ρ=-0,767 besteht eine starke Korrelation. Bezüglich der Konzentrationen im nekrotischen Knochengewebe bestand keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,490).

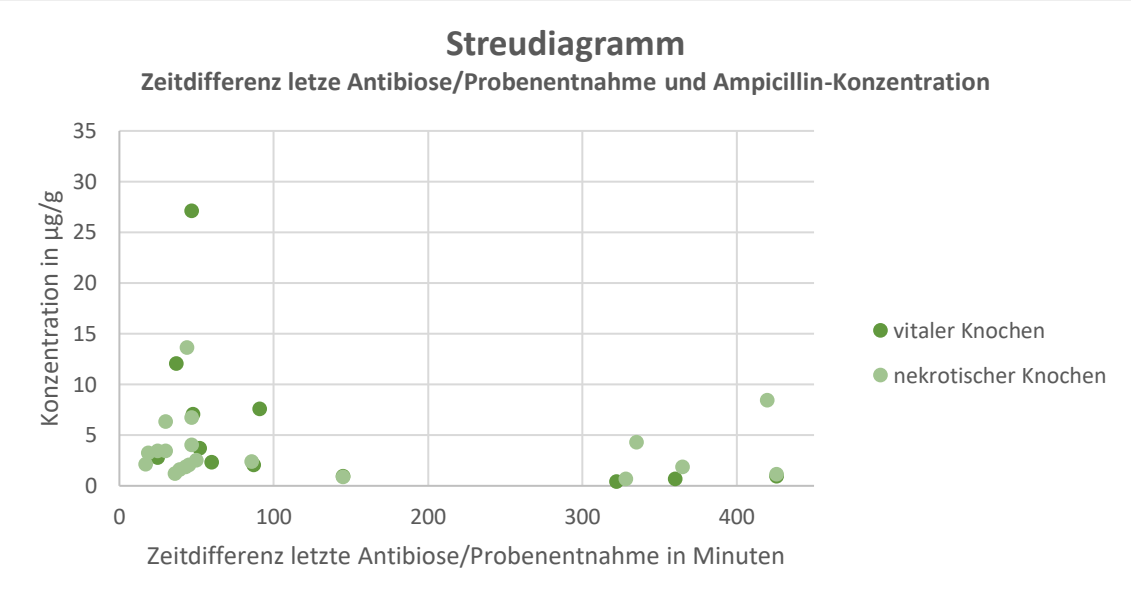

Abbildung 23: Streudiagramm Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Ampicillin-Konzentration

Tabelle 12: Korrelationsanalyse Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho).

	Zeitdifferenz Antibiose/Probenentnahme	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	-0,767	-0,164
Sig. (2-seitig)	.	0,004*	0,490
N	13/21	12	20

3.5.4.2 Sulbactam

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und der Konzentration von Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab hinsichtlich der Konzentration im vitalen Knochengewebe eine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,022). Bei einem Korrelationskoeffizienten von ρ=-0,650 besteht eine starke Korrelation. Bezüglich der Konzentrationen im nekrotischen Knochengewebe bestand keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,199).

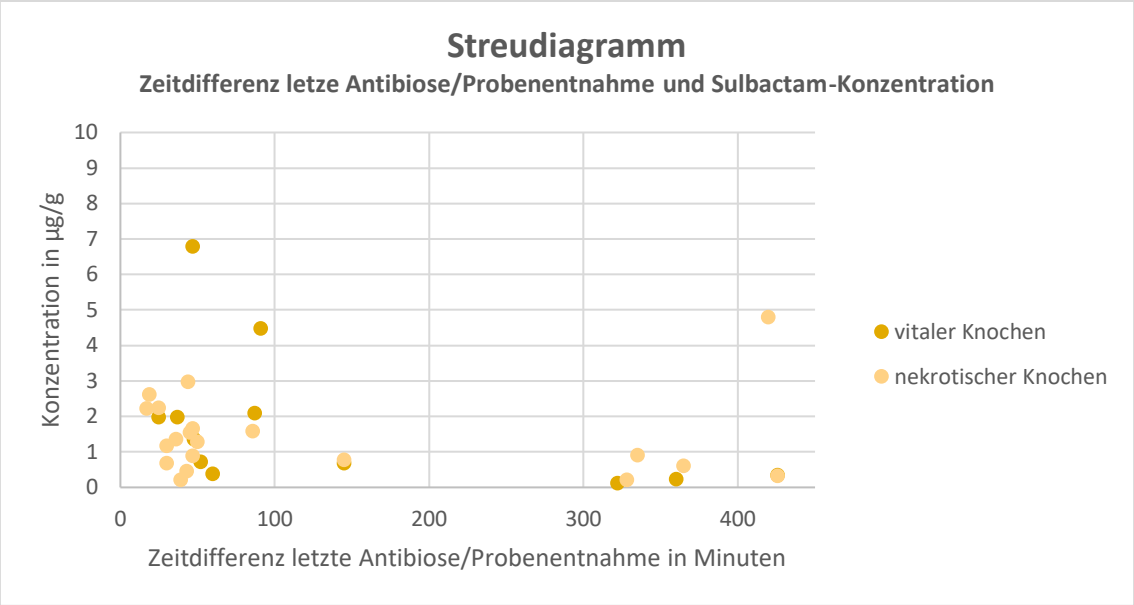

Abbildung 24: Streudiagramm Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Sulbactam-Konzentration

Tabelle 13: Korrelationsanalyse Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho).

	Zeitdifferenz Antibiose/Probenentnahme	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	-0,650	-0,300
Sig. (2-seitig)	.	0,022*	0,199
N	13/21	12	20

3.5.5 Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen

3.5.5.1 Ampicillin

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Serumkonzentration und der Konzentration von Ampicillin im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab hinsichtlich der Konzentration im vitalen Knochengewebe eine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: <0,001). Bei einem Korrelationskoeffizienten von ρ=0,916 besteht eine starke Korrelation. Bezüglich der Konzentrationen im nekrotischen Knochengewebe bestand keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,412).

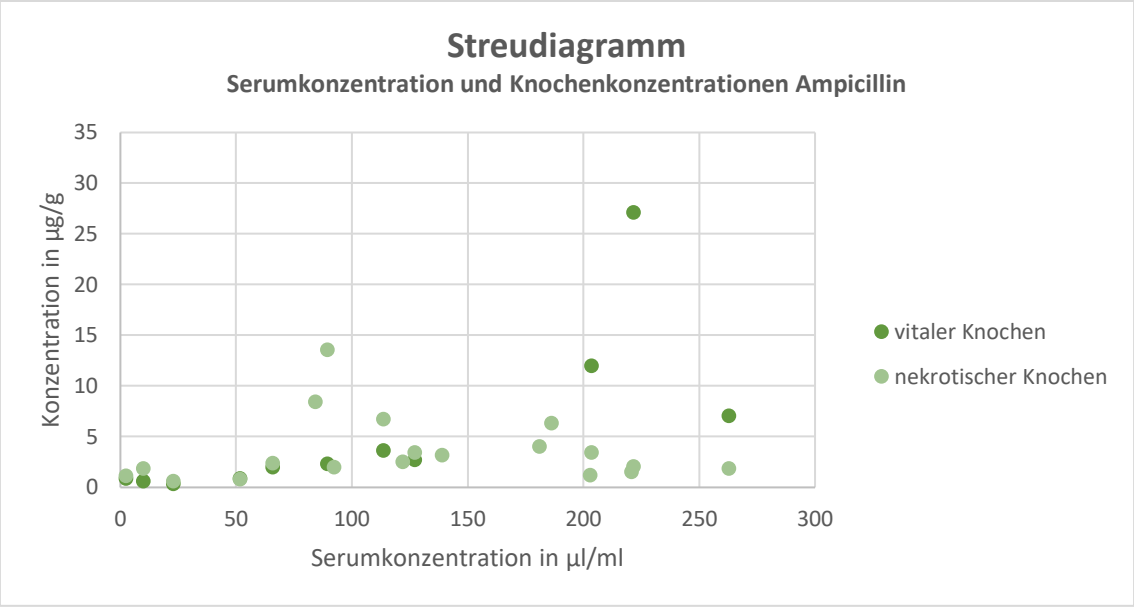

Abbildung 25: Streudiagramm Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen Ampicillin

Tabelle 14: Korrelationsanalyse Serumkonzentration und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho).

	Serumkonzentration	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	0,916	0,200
Sig. (2-seitig)	.	<0,001*	0,412
N	23	11	19

3.5.5.2 Sulbactam

Eine Prüfung der Korrelation zwischen Serumkonzentration und der Konzentration von Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochengewebe ergab hinsichtlich der Konzentration im vitalen Knochengewebe eine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,010). Bei einem Korrelationskoeffizienten von ρ=0,736 besteht eine starke Korrelation. Bezüglich der Konzentrationen im nekrotischen Knochengewebe bestand keine signifikante Korrelation (Signifikanzniveau Spearman-Rho: 0,864).

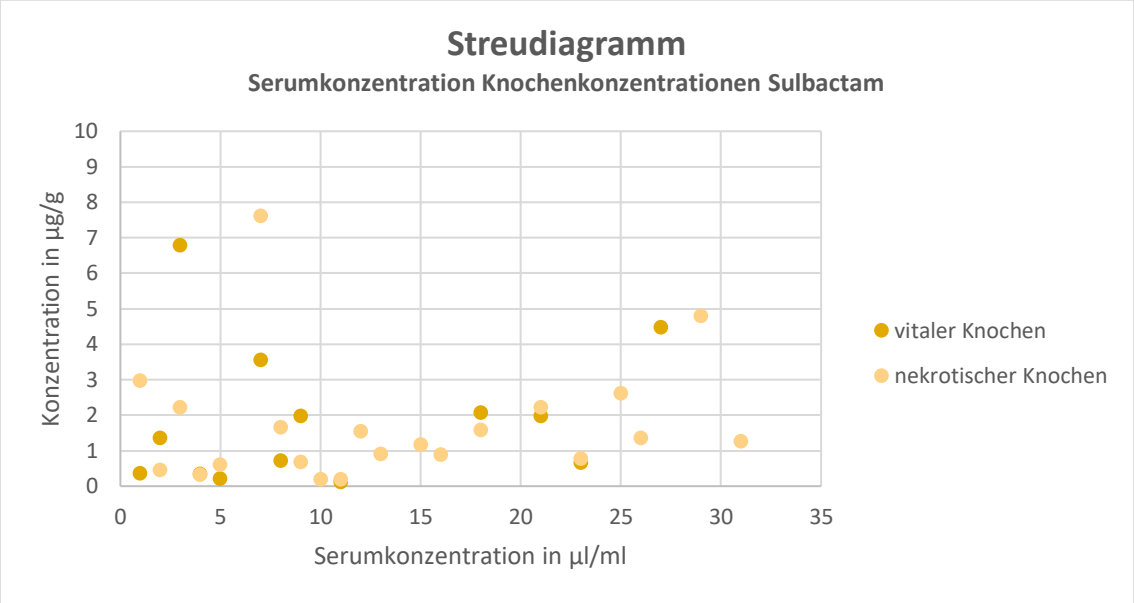

Abbildung 26: Streudiagramm Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen Sulbactam

Tabelle 15: Korrelationsanalyse Serumkonzentration und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho).

	Serumkonzentration	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen
Korrelationskoeffizient	1	0,736	0,042
Sig. (2-seitig)	.	0,010*	0,864
N	23	11	19

4 DISKUSSION

Im Rahmen dieser Studie wurden erstmals die Wirkstoffkonzentrationen von Ampicillin und Sulbactam nach intravenöser Applikation in manifest nekrotischen Kieferknochengewebe und den angrenzenden klinisch vitalen Bereichen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl in den klinisch vitalen Bereichen als auch in den nekrotischen Anteilen Wirkstoffkonzentrationen nachweisbar sind. Im Rahmen der Studienergebnisse bestanden zwischen den klinisch vitalen Bereichen und den manifest nekrotischen Kieferknochenbereichen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

Analog zu vorhandenen Studien wurde die Konzentrationsbestimmungen im Serum jeweils in µg/ml und im Knochengewebe in µg/g vorgenommen. Die spezifische Dichte von Serum beträgt 1,03 g/ml [97]. Ein Vergleich von Serum und Knochenkonzentration ist durch mittels entsprechender Umrechnung auf diese Weise möglich.

Es existieren nur wenige Studien zur Konzentrationsbestimmung von Ampicillin und Sulbactam im humanen Knochengewebe. *Wildfeuer et al. (1991)* untersuchten die Konzentrationen von Ampicillin und Sulbactam an Patienten/-innen bei herzchirurgischen Eingriffen. Die Patienten/-innen erhielten in dieser Studie jeweils Unacid® 3g dreimal täglich. Es wurden zu verschiedenen Zeitpunkten intraoperativ Blutproben und verschiedene Gewebeproben (Perikard, Myokard, Endokard sowie eine Knochenprobe aus dem Knochen des Sternums) zur Konzentrationsbestimmung entnommen. Etwa 15 Minuten nach initialer Infusion wurden Serumkonzentrationen Ampicillin/Sulbactam von 143,3±15,8/58,3±6,4 µg/ml erreicht. Die Gewebekonzentration im Knochen des Sternums lag durchschnittlich 37,5±22,3 Minuten nach Infusion bei 17,8±9,9/8,8±6,2 µg/g [89]. *Warnke et al. (1998)* untersuchten verschiedene Gewebekonzentrationen von Ampicillin/Sulbactam während neurochirurgischen Eingriffen. Die Gewebekonzentration im Wirbelkörperknochen betrug durchschnittlich 20,6 Minuten nach Infusion von 3g Unacid® 12±3,6/7±0,8 µg/g

(Ampicillin/Sulbactam) [92]. *Wildfeuer et al. (1997)* untersuchten verschiedene Knochengewebekonzentration (Hüfte, Knie) von Ampicillin/Sulbactam im Rahmen orthopädischer Operationen. Durchschnittlich 15 Minuten nach Infusion von 1,5g Unacid® betrugen die gemessenen Konzentrationen im Knochengewebe 21,8±10,5/4,9±2,2 µg/g (Ampicillin/Sulbactam) [91].

In der aktuell veröffentlichten Literatur findet sich nur eine einzige Studie zur Konzentrationsbestimmung von Ampicillin und Sulbactam im Kieferknochengewebe. Die Studie von *Heibel et al. (2005)* untersuchte den Wirkstoffgehalt von Ampicillin und Sulbactam im Kieferknochengewebe nach erfolgter neoadjuvanter Bestrahlung. Die Strahlendosis der neoadjuvanten Bestrahlung betrug 39,6 Gy. Dies ist eine deutlich geringere Strahlendosis als bei adjuvanter Bestrahlung (in der Regel 56-68 Gy). Das Risiko zur Entstehung einer Osteoradionekrose steigt insbesondere ab einer Bestrahlungsintensität des Kieferknochens von über 54 Gy signifikant an [13]. Die Entnahme der Knochenproben erfolgte durchschnittlich drei Wochen nach Ende der neoadjuvanten Bestrahlung. Es handelt sich an dieser Stelle weder um gesunden Kieferknochen, noch um Untersuchungen bei manifester Kiefernekrose. Die Gewebekonzentrationen im Kieferknochen betrugen durchschnittlich 29 Minuten nach Infusion von Unacid® 3g 5,53±7,44 µg/g Ampicillin und 1,21±2,58 µg/g Sulbactam [88].

In sämtlichen vorhandenen Studien sind die erreichten Gewebekonzentrationen im Knochengewebe jeweils im Vergleich zur Serumkonzentration vermindert. Insgesamt wurde durch die aktuelle Literatur dennoch eine gute und rasche Gewebegängigkeit von Ampicillin/Sulbactam in humanes Knochengewebe nachgewiesen [85, 88, 89, 91, 98-101].

Die absoluten Konzentrationsergebnisse dieser Studie sind mit durchschnittlich 6,33±7,79/4,93±7,02 µg/g Ampicillin (vitaler Knochen/nekrotischer Knochen) und durchschnittlich 1,89±1,99/1,72±1,74 µg/g Sulbactam (vitaler Knochen/ nekrotischer Knochen) etwa um den Faktor 4 geringer als vorhandene Ergebnisse zur Konzentrationsbestimmung in gesundem Knochen (Sternum, Wirbelkörper, Hüfte). Die Ergebnisse dieser Studie sind am ehesten vergleichbar mit deren von *Heibel et al. (2005)*. Prozentual der Serumkonzentration konnten

in dieser Studie durchschnittlich 5,1%/4,0% Ampicillin und durchschnittlich 3,26%/2,96% Sulbactam (vitaler Knochen/nekrotischer Knochen) im Kieferknochengewebe nachgewiesen werden. In der Studie von *Heibel et al. (2005)* betrugen die durchschnittlich zur Serumkonzentration erreichten Gewebekonzentration im Kieferknochengewebe 4,44% bei Ampicillin und 1,88% bei Sulbactam. Die relativ zur Serumkonzentration erreichten Konzentrationen im Kieferknochen sind damit vergleichbar mit Ergebnissen von *Heibel et al. (2005)*. Es existieren keine Studien zur erreichbaren Gewebekonzentration von Ampicillin/Sulbactam im gesunden Kieferknochengewebe.
Poxleitner et al. (2020) untersuchten die Konzentration von Penicillin G im Kieferknochengewebe nach einmaliger Infusion an Patienten/-innen mit Antiresorptiva-induzierter Knochennekrose [85]. *Otten et al. (1991)* untersuchten die Gewebekonzentration von Penicillin G im Kieferknochengewebe gesunder Patienten/-innen [98]. Die erreichten Gewebekonzentrationen im Kieferknochengewebe betrugen bei *Poxleitner et al. (2020)* 2,3% der Serumkonzentration, bei *Otten et al. (1991)* 4,8% der Serumkonzentration. Im direkten Vergleich lassen diese beiden Studien vermuten, dass die sklerotischen Veränderungen im Rahmen der Knochennekrose ursächlich zu geringeren erreichbaren Gewebekonzentrationen im Kieferknochengewebe führen. Ob dies jedoch der entscheidende Faktor ist, oder ob der Kieferknochen - und vor allem aufgrund seiner besonderen Architektur mit sehr dichter Kompakta, insbesondere der Unterkieferknochen generell zu einer geringeren erreichbaren Gewebekonzentration von Ampicillin/Sulbactam führt, ist weiter unklar.

Es wurden bisher mehr als 700 Mikroorganismen als Teil der oralen Mikroflora nachgewiesen [102]. Die spezifische Rolle von Mikroorganismen in der Pathogene der Osteonekrosen ist nicht abschließend geklärt. *Ewald et al. (2021)* konnten in einer retrospektiven Untersuchung zur Kolonisation der Knochennekrose bei Patienten mit MRONJ 43 verschiedene Bakterienarten und sechs verschiedene Pilzarten nachweisen [103]. *Aas et al. (2010)* konnten an Knochenpräparaten bei Patienten mit Osteoradionekrose 59 verschiedene Bakterienarten nachweisen [104]. *Pigrau et al. (2008)* haben in ihren

Untersuchungen an Patienten mit Osteomyelitis in 58% der Fälle eine polymikrobielle Infektion nachgewiesen. Als vorherrschende Spezies zeigten sich Streptokokken der viridans-Gruppe (76%) [79]. *Hinson et al. (2014)* identifizierten in einem Review zu mikrobiologischen Untersuchungen bei Patienten/-innen mit Bisphosphonat-induzierter Kiefernekrose in 69% den Nachweis von Aktinomyzeten. Abgesehen der Aktinomyzeten waren in 55% Streptokokken, gefolgt von Candida (11%), Klebsiellen, Staphylokokken, Eikenella und anderen (jeweils 9%) nachweisbar [105]. *Russmueller et al. (2016)* führten histologische und mikrobiologische Untersuchungen bei Patienten/-innen mit MRONJ durch. Histologisch konnte in 89% der Fälle Aktinomyzeten nachgewiesen werden, wohingegen der kulturelle Nachweis nur in 6% der Fälle gelang [106].

Aktinomyzeten der oralen Flora weisen in der Regel keine Resistenzen gegen Ampicillin/Sulbactam auf und haben eine relativ geringe MHK_{90} bei etwa 0,125-0,5 µg/ml [107]. Bei den ebenfalls häufig anzutreffenden Streptokokken (S. oralis, S. mitis, S. sanguis) wird die MHK_{90} für Ampicillin in der Literatur mit 0,125-0,25 µg/ml angegeben [108]. Für Actinetobacter actinomycetemcomitans liegt die MHK_{90} Ampicillin/Sulbactam bei 0,75 µg/ml [109]. Hinsichtlich Eikenella corrodens beträgt die MHK_{90} für Ampicillin 1 µg/ml [110]. Anaerobier wie beispielsweise Bacteroides fragilis mit einer MHK_{90} von 8 µg/ml für Ampicillin/Sulbactam weisen in der Regel deutlich höherer Werte auf [111].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine durchschnittlich erreichte Gewebekonzentration für Ampicillin von 6,33 µg/g im vitalen und 4,93 µg/g im nekrotischen Kieferknochenbereich. Für Sulbactam betrugen die Gewebekonzentrationen durchschnittlich 1,89 µg/g im vitalen und 1,72 µg/g im nekrotischen Kochen. Auch wenn die spezifische Pathogenität der einzelnen Keime unklar ist, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass mit Ampicillin/Sulbactam auch bei Kieferosteonekrosen - zumindest gegen die meisten anzutreffenden Keime - ausreichende Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden können.

Im Vergleich der Gewebekonzentrationen Ampicillin/Sulbactam zwischen manifest nekrotischen Knochen und den klinisch vitalen Bereichen konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. Zwar waren sowohl die durchschnittlich erreichten Gewebekonzentrationen als auch der Median im vitalen Knochengewebe jeweils erhöht, auf einem statistischen Signifikanzniveau von $\alpha<0,05$ jedoch keine Unterschiede nachweisbar. Bei jeweils nur relativ geringen Konzentrationsunterschieden und recht großer Standardabweichung wäre an dieser Stelle zum sicheren Nachweis/Ausschluss eine deutlich größere Stichprobenanzahl erforderlich.

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse zum Zusammenhang zwischen den erreichten Gewebekonzentrationen Ampicillin/Sulbactam im vitalen/nekrotischen Knochen zeigte sich keine Korrelation bezüglich der klinischen Parameter GFR, Körperoberfläche und Anzahl der präoperativen Antibiosen. Bezüglich der Parameter Zeitdifferenz zwischen letzter Antibiose und Entnahme der Knochenproben, sowie der Serumkonzentration zeigte sich bezüglich des vitalen Knochengewebes eine bestehende Korrelation.

Es ist bekannt, dass Ampicillin und Sulbactam eine im Serum ähnliche Pharmakokinetik aufweisen [112]. Im Plasma wird Ampicillin zu etwa 28 % und Sulbactam zu etwa 38% reversibel an Serumproteine gebunden [113]. Ampicillin und Sulbactam werden vorwiegend renal über glomeruläre Filtration und tubuläre Exkretion ausgeschieden [112, 113]. Die Serum-Halbwertszeit von Ampicillin/Sulbactam im Plasma beträgt etwa eine Stunde [89, 114, 115]. Insbesondere bedingt durch die renale Elimination besteht eine starke Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Nierenfunktion [116]. Hinsichtlich der Pharmakokinetik und –dynamik im Knochengewebe und spezifisch im Kieferknochengewebe ist bisher nichts bekannt. Sämtliche vorhandenen Studien zur Konzentrationsbestimmung in humanem Knochengewebe bestimmten die Gewebekonzentration jeweils nach einmaliger Antibiose [88, 89, 91, 92].

Es muss festgehalten werden, dass die Entnahmezeitpunkte zur Bestimmung der Serumkonzentrationen und die der Knochenproben nicht gleich sind. Die

nachgewiesene Korrelation zwischen den Gewebekonzentrationen Ampicillin/Sulbactam im vitalen Knochengewebe und der Serumkonzentration sowie dem Entnahmezeitpunkt der Proben lässt ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften auch im Knochengewebe erahnen. Die inverse Korrelation ist mit der schnellen intravenösen Anflutung der Medikamente zu erklären, da ein kürzerer Abstand zwischen Infusion und Knochenprobenentnahme mit einer höheren Konzentration assoziiert war. Dass dies nur bei vitalem Knochen zutraf, ist durch die mangelnde Durchblutung des nekrotischen Knochens zu erklären und belegt weiterhin die Güte der Probenentnahme (vitaler vs. nekrotischer Knochen) Zur abschließenden Klärung zahlreicher relevanter weiterer Fragestellungen, wäre jedoch ein spezifischeres Studiendesign erforderlich. Die explorative Datenanalyse gibt hier allerdings genannte Anknüpfungspunkte.

Eine wesentliche Limitation dieser Studie ist das allgemeine Einschlusskriterium „Osteonekrosen der Kiefer“. Wie in der Einleitung beschrieben erfolgt im klinischen Alltag eine regelhafte Untergliederung - insbesondere nach ätiologischen Aspekten - in Osteoradionekrose, MRONJ und Osteomyelitis. Selbst diese Untergruppen werden dabei oftmals noch weiter untergliedert, beispielsweise in „infizierte Osteoradionekrose“, Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ oder „primär/sekundär chronische Osteomyelitis“. Es bestehen zwar sowohl im klinischen Erscheinungsbild, als auch histologisch viele Gemeinsamkeiten, dennoch wären in mehreren Aspekten auch Unterschiede möglich. Durch das gewählte Einschlusskriterium können keine Aussagen bezüglich im klinischen Alltag oft verwendeter Untergruppen getroffen werden. Für eine weitergehende Subgruppenanalyse ist die Stichprobenzahl zu gering.
Eine weitere Limitation ist die allgemeine Beschränkung auf Osteonekrosen der Kiefer. Es wurde keine spezifische Analyse nach Ober- und Unterkiefer durchgeführt. In den meisten Fällen (ca. 80-90%) ist bei Osteonekrosen der Unterkiefer betroffen [1, 2, 62, 64-66]. Die hohe Anfälligkeit des Unterkiefers für das Auftreten einer Kiefernekrose lässt sich am ehesten durch die im Vergleich zum Oberkiefer kompaktere Knochenstruktur und damit eihergehend geringere Durchblutung erklären [67]. Im Rahmen dieser Studie wurde in 90,3% der Fälle

eine Osteonekrose des Unterkiefers eingeschlossen. Die Studienpopulation ist hinsichtlich der Lokalisation damit relativ repräsentativ. Bezüglich zu vermutender Unterschiede zwischen Ober- und Unterkiefer können jedoch keine Aussagen getroffen werden. Die Ergebnisse dieser Studie spiegeln insbesondere die Situation im Unterkiefer wieder.

Ebenso sind die Unterscheidung zwischen vitaler und nekrotischer Knochenprobe, sowie die enge Lagebeziehung der Entnahmeorte als Limitation anzuführen. Die Unterscheidung vitale/nekrotische Knochenprobe erfolgte rein an Hand klinischer Aspekte. Als wesentlicher Marker für vitales Knochengewebe galt das Kriterium „Blutung“. Eine explizitere Quantifizierung dieses Kriteriums bestand nicht. Eine differenzierte histologische Unterscheidung wäre wünschenswert, ist jedoch im intraoperativen Kontext nicht zu ermöglichen. Eine nachfolgende histologische Untersuchung der entnommenen Proben konnte nicht erfolgen, da das Knochengewebe jeweils komplett für die Analyse der Konzentrationsbestimmungen verbraucht wurde. Bezüglich des Entnahmeortes der vitalen Knochenprobe bestand ein enger Lagebezug zur Osteonekrose. Die Entnahme erfolgte nach klinischen Aspekten ca. 1 cm außerhalb der manifesten Nekrose. Eine Entnahme der vitalen Knochenprobe aus weiter entfernteren Bereichen wie beispielsweise der Gegenseite wäre mit weniger Fehlerquellen behaftet. Bei einem ohnehin risikobehafteten Patientenkollektiv ist die zusätzliche Schaffung einer Wunde, welche selbst Induktor zur Entstehung einer Kiefernekrose sein könnte, ethisch sicherlich kaum vertretbar.

Zusätzliche Limitation ist das rein analytische Design dieser Studie. Es erfolgte keine Auswertung nach klinischen Parametern wie beispielsweise Schwere der Osteonekrose oder dem klinischen Outcome. Die Ergebnisse dieser Studie erlauben damit keine Rückschlüsse oder Folgerungen hinsichtlich der klinischen Relevanz erreichter Wirkstoffkonzentrationen.

Auch ohne exakte Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen von Kieferosteonekrosen hat sich der Einsatz von Antibiotika in vielen Studien und der klinischen Praxis bewährt. Durch die Ergebnisse diese Studie konnte aufgezeigt werden, dass sowohl in klinisch vitalen, als auch manifest

nekrotischen Kieferknochenarealen relevante Wirkstoffkonzentrationen von Ampicillin/Sulbactam erreicht werden können. Der Nachweis einer inversen Korrelation zwischen Zeitpunkt der letzten Antibiose und der erreichten Konzentrationsspiegel im vitalen Knochengewebe untermauert aktuelle Empfehlungen zur Gabe einer intraoperativen Antibiose. Viele Fragen zu Pharmakodynamik und –kinetik sind weiter ungeklärt. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen und der spezifischen Rolle daran beteiligter Mikroorganismen könnte in Zukunft den Einsatz von Antibiotika deutlich zielgerichteter und effizienter gestalten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Kieferosteonekrosen stellen ein relevantes und therapiebedürftiges Krankheitsbild mit steigender Inzidenz dar. Ätiologisch unterscheidet man dabei Osteoradionekrose, Medikamenten-induzierte Osteonekrose und Osteomyelitis. Die jeweiligen pathophysiologischen Entstehungsmechanismen sind noch weitgehend ungeklärt. Sowohl im klinischen Erscheinungsbild, histologisch als auch therapeutisch bestehend starke Gemeinsamkeiten. Eine antibiotische Behandlung spielt bei allen Formen der Kieferosteonekrosen sowohl prophylaktisch, als auch therapeutisch eine entscheidende Rolle. Es ist bisher nicht bekannt, ob bei Patienten/-innen mit Kieferostenekrose nach intravenöser Applikation von Ampicillin/Sulbactam relevante Antibiotikakonzentrationen im Kieferknochen erreicht werden können.

Im Zeitraum Dezember 2020 bis November 2021 wurden für diese Studie insgesamt 31 Patienten/-innen an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert. Es wurden dabei die Gewebekonzentrationen von Ampicillin und Sulbactam jeweils in manifest nekrotischen Knochen und angrenzenden klinisch vitalen Bereichen bestimmt. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen zwischen manifest nekrotischem und klinisch vitalem Kieferknochengewebe. Insgesamt können nach intravenöser Applikation von Ampicillin und Sulbactam sowohl in klinisch vitalen, als auch manifest nekrotischen Kieferknochenarealen relevante Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Zeitpunkt der letzten Antibiose und den erreichten Konzentrationen Ampicillin/Sulbactam im vitalen Knochengewebe.

Auch wenn sich bei Kieferosteonekrosen der Einsatz von Antibiotika in Studien und der klinischen Praxis bewährt hat, bestehen noch große Wissenslücken. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen und der spezifischen Rolle daran beteiligter Mikroorganismen könnte dabei helfen zukünftig den Einsatz von Antibiotika deutlich zielgerichteter und effizienter gestalten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Krüger M, H.M., Bartella A, Al-Nawas B, Grötz KA, *S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer.* AWMF-Registernummer: 007/046, 2018.
2. Schiegnitz E, A.-N.B., Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, and G. KA, *S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen.* AWMF Registernummer: 007-091, 2017.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1.* AWMF-Registernummer: 017/076OL, 2019.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1.* AWMF Registernummer: 032/022OL, 2020.
5. Kramer, F.J., M. Janssen, and A. Eckardt, *Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma.* Clin Oral Investig, 2004. **8**(2): p. 56-62.
6. Glenny, A.M., et al., *Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. Cd006387.
7. El-Sayed, S. and N. Nelson, *Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials.* J Clin Oncol, 1996. **14**(3): p. 838-47.
8. Bernier, J., *[Adjuvant treatment of head and neck cancers: advances and challenges].* Bull Cancer, 2007. **94**(9): p. 823-7.
9. Conger, A.D., *Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity.* Radiat Res, 1973. **53**(2): p. 338-47.
10. Sanches, G.L.G., et al., *Local tissue electrical parameters predict oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic accuracy double-blind, randomized controlled trial.* Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 9530.
11. Pereira, I.F., et al., *Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2018. **23**(6): p. e633-e638.
12. Owosho, A.A., et al., *The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience.* Oral Oncol, 2017. **64**: p. 44-51.
13. Lee, I.J., et al., *Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(4): p. 1084-91.
14. Regaud, C., *Sur la sensibilite du tissu osseux normal vis-a-vis des rayons X et gamma et sur la mecanisme de l'osteoradionecrose.* CR Soc Biol (Paris), 1922. **87**: p. 629-932.
15. Marx, R.E., *Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology.* J Oral Maxillofac Surg, 1983. **41**(5): p. 283-8.

16. Annane, D., et al., *Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group.* J Clin Oncol, 2004. **22**(24): p. 4893-900.
17. Yin, Y., et al., *Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for the osteoradionecrosis of the jaws: Meta-analysis.* Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2021. **39**(6): p. 690-697.
18. Zhuang, Q., et al., *Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw?* Med Hypotheses, 2011. **77**(1): p. 63-5.
19. Lyons, A. and N. Ghazali, *Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2008. **46**(8): p. 653-60.
20. Patel, S., et al., *The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws.* Radiother Oncol, 2021. **156**: p. 209-216.
21. Dos Anjos, R.S., et al., *Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series.* Support Care Cancer, 2021. **29**(6): p. 3311-3317.
22. Dissard, A., et al., *Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis.* Laryngoscope, 2020. **130**(11): p. E559-E566.
23. Breik, O., et al., *Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2019. **48**(8): p. 1022-1027.
24. Banjar, A., V. Patel, and H. Abed, *Pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) with/without clodronate for the management of osteoradionecrosis: A scoping review.* Oral Dis, 2021.
25. Gowgiel, J.M., *Experimental radio-osteonecrosis of the jaws.* J Dent Res, 1960. **39**: p. 176-97.
26. Thorn, J.J., et al., *Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation.* J Oral Maxillofac Surg, 2000. **58**(10): p. 1088-93; discussion 1093-5.
27. Eiving, J., *Radiation Osteitis.* Acta Radiologica, 1926. **6**(1-6): p. 399-412.
28. Chronopoulos, A., et al., *Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review.* Int Dent J, 2018. **68**(1): p. 22-30.
29. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.* J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(10): p. 1938-56.
30. Peddi, P., et al., *Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(1): p. 97-104.
31. Patrick, D.L., et al., *Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents.* Support Care Cancer, 2015. **23**(4): p. 1157-68.
32. Huang, S., et al., *Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in*

Chinese women with postmenopausal osteoporosis. Endokrynol Pol, 2014. **65**(2): p. 96-104.
33. Peng, J., et al., *Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: A meta-analysis.* Pak J Med Sci, 2016. **32**(2): p. 499-504.
34. Hoyer-Kuhn, H., et al., *Correlation of Bone Mineral Density on Quality of Life in Patients with Osteogenesis Imperfecta during Treatment with Denosumab.* Pediatr Endocrinol Rev, 2017. **15**(Suppl 1): p. 123-129.
35. Hendriks, L.E., et al., *Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review.* J Thorac Oncol, 2016. **11**(2): p. 155-73.
36. von Moos, R., et al., *Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid.* Support Care Cancer, 2013. **21**(12): p. 3497-507.
37. Bialas, P., et al., *Leitfaden Schmerzmedizin*. 2021: Elsevier Health Sciences.
38. Bartl, R., E. Tresckow, and C. Bartl, *Bisphosphonat-Manual: Wirkungen - Indikationen - Strategien*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
39. Dellas, C., *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. 2017: Elsevier Health Sciences.
40. Mertelsmann, R., Berger, D. P., Engelhardt, R., *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie.* 2013: ecomed Verlagsgesellschaft in Hüthig Jehle Rehm.
41. Hallmer, F., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014. **118**(2): p. 202-8.
42. Lo, J.C., et al., *Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure.* J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(2): p. 243-53.
43. Raje, N., et al., *Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study.* Lancet Oncol, 2018. **19**(3): p. 370-381.
44. Saad, F., et al., *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases.* Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1341-1347.
45. Walter, C., et al., *Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients.* Head Face Med, 2010. **6**: p. 11.
46. Sivolella, S., et al., *Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease.* Anticancer Res, 2013. **33**(5): p. 1793-7.
47. Guarneri, V., et al., *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, 2010. **122**(1): p. 181-8.
48. Marx, R.E. and D. Stern, *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. 2003: Quintessence Publishing Company.

49. Marx, R.E., *Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer: Ätiologie, Prävention, Behandlung*. 2013: Quintessenz Verlag.
50. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.* J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1567-75.
51. Markiewicz, M.R., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge.* J Am Dent Assoc, 2005. **136**(12): p. 1669-74.
52. Hasegawa, T.K., Jr., M. Matthews, and D. Grogan, *Ethical dilemma #51. "Dealing with uncertainty: bisphosphonate-related osteonecrosis".* Tex Dent J, 2005. **122**(4): p. 385-7.
53. Gibbs, S.D., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention.* Med J Aust, 2005. **183**(10): p. 549-50.
54. Price, N., et al., *Prevention and management of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy.* Support Cancer Ther, 2004. **2**(1): p. 14-7.
55. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, A.A.o.O. and S. Maxillofacial, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(3): p. 369-76.
56. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update.* J Oral Maxillofac Surg, 2022.
57. Svejda, B., et al., *Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ).* Wiener Medizinische Wochenschrift, 2016. **166**(1): p. 68-74.
58. Uyanne, J., C.C. Calhoun, and A.D. Le, *Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw.* Dent Clin North Am, 2014. **58**(2): p. 369-84.
59. Ristow, O., et al., *Is bone turnover of jawbone and its possible over suppression by bisphosphonates of etiologic importance in pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis?* J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(5): p. 903-10.
60. Schuknecht, B.F., et al., *Mandibular osteomyelitis: evaluation and staging in 18 patients, using magnetic resonance imaging, computed tomography and conventional radiographs.* J Craniomaxillofac Surg, 1997. **25**(1): p. 24-33.
61. Koorbusch, G.F., P. Fotos, and K.T. Goll, *Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. **74**(2): p. 149-54.
62. Eufinger, H., A. Kübler, and H. Schliephake, *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Operationslehre und -atlas: Operationslehre und -atlas*. 2021.
63. Schwenzer, N. and M. Bacher, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie: 48 Tabellen*. 2011: Thieme.
64. Horch, H.-H. and J. Bier, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 2007, München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer. XIII, 850 S.

65. Feudlsperger, C.H., J., *Osteomyelitis der Kiefer.* zm online, 2014. **2/2014**.
66. Kruse Gujer, A., C. Jacobsen, and K. Grätz, *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2013.
67. Morrish, R.B., Jr., et al., *Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma.* Cancer, 1981. **47**(8): p. 1980-3.
68. Chang, J., A.E. Hakam, and L.K. McCauley, *Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw.* Curr Osteoporos Rep, 2018. **16**(5): p. 584-595.
69. Bedogni, A., et al., *Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. **105**(3): p. 358-64.
70. Torres, S.R., et al., *Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015. **119**(5): p. 584-92.
71. Bagan, J.V., et al., *Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2015. **53**(3): p. 257-62.
72. Shuster, A., et al., *Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2019. **48**(1): p. 17-22.
73. Montefusco, V., et al., *Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates.* Leuk Lymphoma, 2008. **49**(11): p. 2156-62.
74. Hoefert, S. and H. Eufinger, *Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* J Oral Maxillofac Surg, 2011. **69**(2): p. 362-80.
75. Palma, L.F., et al., *Antibiotic therapy for the prevention of osteoradionecrosis following tooth extraction in head-and-neck cancer patients postradiotherapy: An 11-year retrospective study.* Natl J Maxillofac Surg, 2021. **12**(3): p. 333-338.
76. Al-Bazie, S.A., et al., *Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study.* J Cancer Res Ther, 2016. **12**(2): p. 565-70.
77. Kanatas, A.N., S.N. Rogers, and M.V. Martin, *A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity.* Br Dent J, 2002. **192**(3): p. 157-60.
78. Cabras, M., et al., *Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics.* J Oral Sci, 2021. **63**(3): p. 217-226.
79. Pigrau, C., et al., *Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(4): p. 317-23.
80. Zhu, Y., et al., *Bacterial spectrum analysis and antimicrobial susceptibility study of osteoradionecrosis of the jaw in Southern China.* Oral Dis, 2021.
81. Aas, J.A., et al., *Osteoradionecrosis contains a wide variety of cultivable and non-cultivable bacteria.* J Oral Microbiol, 2010. **2**.

82. Jabbour, Z., et al., *Profile of bacteria colonizing the exposed bone of patients with anti-osteoclastic drug-related osteonecrosis of the jaws.* Can J Microbiol, 2016. **62**(9): p. 772-80.
83. Akashi, M., et al., *A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw.* Oral Maxillofac Surg, 2018. **22**(4): p. 369-378.
84. Wahl, M.J., *Osteoradionecrosis prevention myths.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(3): p. 661-9.
85. Poxleitner, P., et al., *Concentration of Penicillin G in Jawbone Affected by Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis Following a Single Preoperative Dose.* Antibiotics (Basel), 2020. **10**(1).
86. Otten, J.E., et al., *Penicillin concentration in the compact bone of the mandible.* Int J Oral Maxillofac Surg, 1991. **20**(5): p. 310-2.
87. Al-Nawas, B., et al., *Concentrations of piperacillin-tazobactam in human jaw and hip bone.* J Craniomaxillofac Surg, 2008. **36**(8): p. 468-72.
88. Heibel, H., et al., *[Ampicillin and sulbactam concentrations in the irradiated mandible after oral squamous cell cancer].* Mund Kiefer Gesichtschir, 2005. **9**(4): p. 214-9.
89. Wildfeuer, A., et al., *Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in patients undergoing heart surgery.* Antimicrob Agents Chemother, 1991. **35**(9): p. 1772-6.
90. Meier, H., M. Springsklee, and A. Wildfeuer, *Penetration of ampicillin and sulbactam into human costal cartilage.* Infection, 1994. **22**(2): p. 152-155.
91. Wildfeuer, A., et al., *Pharmacokinetics of ampicillin, sulbactam and cefotiam in patients undergoing orthopedic surgery.* Infection, 2005. **25**: p. 258-262.
92. Warnke, J.P., et al., *Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in patients undergoing spinal microneurosurgical procedures.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1998. **36**(5): p. 253-7.
93. do Nascimento, T.G., et al., *Short-term stability studies of ampicillin and cephalexin in aqueous solution and human plasma: Application of least squares method in Arrhenius equation.* J Pharm Biomed Anal, 2013. **73**: p. 59-64.
94. Verdon, E., et al., *Stability of penicillin antibiotic residues in meat during storage. Ampicillin.* J Chromatogr A, 2000. **882**(1-2): p. 135-43.
95. Nickolai, D.J., et al., *Effects of storage temperature and pH on the stability of eleven beta-lactam antibiotics in MIC trays.* J Clin Microbiol, 1985. **21**(3): p. 366-70.
96. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916.* Nutrition, 1989. **5**(5): p. 303-11; discussion 312-3.
97. Iffland, R., et al., *Spezifische Dichte und Wassergehalt von Serum.* Rechtsmedizin, 2003. **13**(5): p. 306-310.
98. Otten, J.E., et al., *Penicillin concentration in the compact bone of the mandible.* International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1991. **20**(5): p. 310-312.
99. Frank, U., et al., *Concentrations of sulbactam/ampicillin in serum and lung tissue.* Infection, 1990. **18**(5): p. 307-9.

100. Wenzel, M., A. Wildfeuer, and F. Gutsche, *Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in patients undergoing colorectal surgery: measurements in serum, the colonic wall and in tissue at the incision site.* Int J Antimicrob Agents, 1996. **6 Suppl**: p. S35-9.
101. Dehne, M.G., et al., *Pharmacokinetics of antibiotic prophylaxis in major orthopedic surgery and blood-saving techniques.* Orthopedics, 2001. **24**(7): p. 665-9.
102. Dewhirst, F.E., et al., *The human oral microbiome.* J Bacteriol, 2010. **192**(19): p. 5002-17.
103. Ewald, F., et al., *Retrospective analysis of bacterial colonization of necrotic bone and antibiotic resistance in 98 patients with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).* Clin Oral Investig, 2021. **25**(5): p. 2801-2809.
104. Aas, J.A., et al., *Osteoradionecrosis contains a wide variety of cultivable and non-cultivable bacteria.* J Oral Microbiol, 2010. **2**.
105. Hinson, A.M., et al., *Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary.* Int J Dent, 2014. **2014**: p. 452737.
106. Russmueller, G., et al., *The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with Actinomyces spp. infection.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 31604.
107. Wolff, A., et al., *Antimicrobial Susceptibility of Clinical Oral Isolates of Actinomyces spp.* Microorganisms, 2022. **10**(1): p. 125.
108. Bancescu, G., et al., *Susceptibility testing of Streptococcus mitis group isolates.* Indian J Med Res, 2004. **119 Suppl**: p. 257-61.
109. Muller, H.P., et al., *In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of Actinobacillus actinomycetemcomitans to seven antibiotics.* J Clin Periodontol, 2002. **29**(8): p. 736-42.
110. Vay, C., et al., *[Activity of 14 antimicrobials against Eikenella corrodens].* Rev Argent Microbiol, 2002. **34**(4): p. 230-4.
111. Aldridge, K.E., D. Ashcraft, and K.A. Bowman, *Comparative in vitro activities of trovafloxacin (CP 99,219) and other antimicrobials against clinically significant anaerobes.* Antimicrob Agents Chemother, 1997. **41**(2): p. 484-7.
112. Ripa, S., L. Ferrante, and M. Prenna, *Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection.* Chemotherapy, 1990. **36**(3): p. 185-92.
113. Foulds, G., *Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans: a review.* Rev Infect Dis, 1986. **8 Suppl 5**: p. S503-11.
114. Depenbrock, S.M., et al., *Pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in serum and synovial fluid samples following regional intravenous perfusion in the distal portion of a hind limb of adult cattle.* Am J Vet Res, 2017. **78**(12): p. 1372-1379.
115. Benson, J.M. and M.C. Nahata, *Sulbactam/ampicillin, a new beta-lactamase inhibitor/beta-lactam antibiotic combination.* Drug Intell Clin Pharm, 1988. **22**(7-8): p. 534-41.
116. Blum, R.A., et al., *Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and*

abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother, 1989. **33**(9): p. 1470-6.

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg	Mikrogramm
Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
DVT	Digitale Volumentomographie
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LLOQ	Lower Limit of Quantification
Max.	Maximum
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw
n	Anzahl
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
OPG	Orthopantomogramm
ORN	Osteoradionekrose
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
ULOQ	Upper Limit of Quantification

II ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Studienpopulation – Geschlechterverteilung 21
Abbildung 2: Studienpopulation - Alter bei OP 22
Abbildung 3: Studienpopulation - Body Mass Index..... 23
Abbildung 4: Studienpopulation - Körperoberfläche nach DuBois..... 24
Abbildung 5: Studienpopulation - Nierenfunktion 25
Abbildung 6: Studienpopulation - Ätiologie der Kieferosteonekrsoen..... 25
Abbildung 7: Studienpopulation - Ätiologie der MRONJ nach Grunderkrankung 26
Abbildung 8: Studienpopulation - Ätiologie der MRONJ nach Medikamentenassoziation..... 27
Abbildung 9: Studienpopulation – Einnahmedauer der antiresorptiven Medikation 28
Abbildung 10: Studienpopulation - Lokalisation der Kieferostenekrose 29
Abbildung 11: Zeitdifferenz zwischen letzter Antibiotikainfusion und Probenentnahme 32
Abbildung 12: Konzentration von Ampicillin im Serum in µg/ml..... 33
Abbildung 13: Konzentration von Ampicillin im Knochengewebe in µg/g. 34
Abbildung 14: Konzentration von Sulbactam im Serum in µg/ml. 34
Abbildung 15: Konzentration von Sulbactam im Knochengewebe in µg/g. 35
Abbildung 16 Konzentrationsdifferenzen Knochengewebe Ampicillin und Sulbactam..... 36
Abbildung 17: Streudiagramm GFR und Ampicillin-Konzentration..... 38
Abbildung 18: Streudiagramm GFR und Sulbactam-Konzentration 39
Abbildung 19: Streudiagramm Körperoberfläche und Ampicillin-Konzentration 40
Abbildung 20: Streudiagramm Körperoberfläche und Sulbactam-Konzentration 41
Abbildung 21: Streudiagramm Anzahl der präoperativen Antibiosen und Ampicillin-Konzentration..... 42
Abbildung 22: Streudiagramm Anzahl der präoperativen Antibiosen und Sulbactam-Konzentration..... 43

Abbildung 23: Streudiagramm Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Ampicillin-Konzentration 44
Abbildung 24: Streudiagramm Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Sulbactam-Konzentration 45
Abbildung 25: Streudiagramm Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen Ampicillin 46
Abbildung 26: Streudiagramm Serumkonzentration und Knochenkonzentrationen Sulbactam 47

III TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Poweranalyse, SPSS 16
Tabelle 2: MS/MS Parameter der Analyten und der internen Standards. 20
Tabelle 3: Zeitdifferenz zwischen letzter Antibiotikainfusion und Probenentnahme in Minuten. 32
Tabelle 4: Zusammenfassung des Wilcoxon-Test zur Prüfung Konzentrationsunterschiede Ampicillin zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe. 37
Tabelle 5: Zusammenfassung des Wilcoxon-Test zur Prüfung Konzentrationsunterschiede Sulbactam zwischen vitalem und nekrotischem Knochengewebe. 37
Tabelle 6: Korrelationsanalyse GFR und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho). 38
Tabelle 7: Korrelationsanalyse GFR und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho). 39
Tabelle 8: Korrelationsanalyse Körperoberfläche und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho). 40
Tabelle 9: Korrelationsanalyse Körperoberfläche und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho)..... 41
Tabelle 10: Korrelationsanalyse Anzahl der präoperativen Antibiosen und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho). 42
Tabelle 11: Korrelationsanalyse Anzahl der präoperativen Antibiosen und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho)..... 43
Tabelle 12: Korrelationsanalyse Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho). 44
Tabelle 13: Korrelationsanalyse Zeitdifferenz letzte Antibiose/Probenentnahme und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho). 45
Tabelle 14: Korrelationsanalyse Serumkonzentration und Kieferknochenkonzentrationen Ampicillin (Spearman-Rho). 46
Tabelle 15: Korrelationsanalyse Serumkonzentration und Kieferknochenkonzentrationen Sulbactam (Spearman-Rho)..... 47

IV DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer Herrn PD Dr. Dr. Stefan Hartmann für das in mich gesetzte Vertrauen und die tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung meiner Doktorarbeit.

Ich danke ganz besonders Herrn Maximilian Stapf und Herrn Prof. Dr. Oliver Scherf-Clavel vom Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg für die freundliche Zusammenarbeit und Methodik zur Auswertung der Knochenproben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Dr. A. Kübler für die Ermöglichung der Durchführung meiner Promotionsarbeit an der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. U. Schlagenhauf für die freundliche Übernahme der Mitbetreuung und Begutachtung meiner Promotion.

Meinen Eltern möchte ich danken, dass sie mir alles nur Erdenkliche ermöglicht haben. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau Saskia danken. Vielen Dank für Dein Verständnis für die Zeit, die ich in der Klinik und am Schreibtisch verbracht habe und Deine lieben und aufbauenden Worte.