

Diplomarbeit

Die Pathophysiologie der Medikamenten- assoziierten Kiefernekrose

eingereicht von

Susanne Eyb

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Drⁱⁿ. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

unter der Anleitung von

Univ.-Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.dent. et scient.med. Petra Rugani
und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent. et scient.med.
Michael Payer

Graz, am 17.05.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.05.2021

Susanne Eyb, eh.

Danksagungen

An allererster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern, Hanna und Manfred Eyb, bedanken, die mir das Studium und alles was dazu gehört ermöglicht, und mich wo es nur ging stets unterstützt haben.

Meinem Freund Tom gilt besonderer Dank. Er hat es geschafft, mich in jeder noch so schwierigen Stunde aufzuheitern, hat immer ein offenes Ohr, sowie eine starke Schulter zum Anlehnen.

Danke auch meinen Studienkollegen, mit denen der lange Weg zum Abschluss durch die unzähligen lustigen Abende die gemeinsame Zeit wie im Flug verging.

Besonderer Dank gilt vor allem natürlich meiner Betreuerin Dr.ⁱⁿ Petra Rugani, die sich mir großzügig angenommen hat in der Erstellung dieser Diplomarbeit, und mir mit konstruktiver Kritik und gutem Rat zur Seite gestanden ist.

Ebenso ein großes Dankeschön an Frau Ines Fößl, für ihre Engelsgeduld und ihr Verständnis, mit dem sie mich immer wieder motivieren und falls nötig beruhigen konnte.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	3
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	10
ZUSAMMENFASSUNG	11
ABSTRACT	12
1 EINLEITUNG.....	14
1.1 ZIEL DIESER ARBEIT.....	14
1.2 HISTORISCHER HINTERGRUND	14
1.3 PHYSIOLOGISCHER KNOCHENSTOFFWECHSEL.....	15
1.3.1 KNOCHENAUFBAU UND HISTOLOGIE	15
1.3.2 BONE REMODELING	16
1.4 ANTIRESORPTIVE MEDIKAMENTE	18
1.4.1 BISPHOSPHONATE	18
1.4.2 DENOSUMAB.....	22
1.5 MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (MRONJ)	23
1.5.1 DEFINITION UND EINTEILUNG IN STADIEN NACH AAOMS 2014	23
1.5.2 EPIDEMIOLOGIE	24
1.5.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	26
2 VORSTELLUNG DER STUDIE	36
2.1 MATERIAL.....	36
2.1.1 DIE PATIENT*INNEN	36
2.2 ZIELGRÖßEN	38
2.2.1 HAUPTZIELGRÖßEN	38
2.2.2 NEBENZIELGRÖßEN	38
2.3 METHODIK.....	39
2.3.1 KLINISCHE PHASE	40
3 ERGEBNISSE.....	41
3.1 VORLÄUFIGE ERGEBNISSE DER STUDIE	41
4 DISKUSSION.....	45
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	49

Glossar und Abkürzungen

MRONJ	medication related osteonecrosis of the jaw
SULVO	Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens
ART	antiresorptive Therapie
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
BRONJ	bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
RANKL	receptor activator of nuclear factor-kappa-B-ligand
RANK	receptor activator of nuclear factor-kappa-B
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
PPa	Pyrophosphat (engl. PPI)
BP	Bisphosphonat
N-BPs	nitrogen-containing bisphosphonates
Non-N-BPs	non-nitrogen-containing bisphosphonates
FDA	Food and Drug Administration
HAP	Hydroxylapatit
ATP	Adenosintriphosphat
FPP	Farnesylpyrophosphat
IPP	Isopentenylpyrophosphat
Apppl	triphosphoric acid 1-adenosin-50 -yl ester 3-(3-methylbut- 3-enyl) ester
TIH	tumor-induzierte Hyperkalziämie
IgG2	Immunglobulin G2
MVD	microvessel density

VEGF	vascular endothelial growth factor
HOK	humane orale Keratinozyten
SNP	single nucleotide polymorphism
LLLT	Low-Level-Laser-Therapie
CT	Computertomographie
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
TBS	trabecular bone score
HR-pQCT	high-resolution peripheral quantitative computed tomography
CRP	C-reaktives Protein
HbA1c	Hämoglobin A1c
PINP	Propeptid Typ-1 Kollagen
PTH	Parathormon
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
mRNAs	Mikro-Ribonukleinsäuren
IHC	Immunhistochemie
qPCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion
ANOVA	analysis of variance (deutsch: einfaktorielle Varianzanalyse)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Differenzierung der hämatopoetischen Osteoklastenstammzelle zum

aktiven Osteoklasten -- BRODSKY, K. 2017. Enzym- und immunohistochemische Analysen des zellulären Knochenmetabolismus bei der Osteoporoseinduktion im Tiermodell. Doktor der Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen.

Abbildung 2: physiologisches bone remodeling –

SIDDIQUI, J. A. & PARTRIDGE, N. C. 2016. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology* (Bethesda), 31, 233-45.

Abbildung 3: klinisch relevante Bisphosphonate –

EBETINO, F. H., HOGAN, A. M., SUN, S., TSOUMPRA, M. K., DUAN, X., TRIFFITT, J. T., KWAASI, A. A., DUNFORD, J. E., BARNETT, B. L., OPPERMAN, U., LUNDY, M. W., BOYDE, A., KASHEMIROV, B. A., MCKENNA, C. E. & RUSSELL, R. G. 2011. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49, 20-33

Abbildung 4: Wirkmechanismus von N-BPs und simplen BPs –

RUSSELL, R. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H. & ROGERS, M. J. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19, 733-59

Abbildung 5: Genese von Osteoklasten unter Einfluss von RANKL/RANK –

SIGL, V. & PENNINGER, J. M. 2014. RANKL/RANK - from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 25, 205-14.

Abbildung 6: Staging und Behandlung von MRONJ –

RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J., GOODDAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B., O'RYAN, F., AMERICAN ASSOCIATION OF, O. & MAXILLOFACIAL, S. 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1938-56.

Abbildung 7: Die Pathophysiologie von ONJ im Zusammenhang mit

Zahnerkrankungen -- AGHALOO, T. L., KANG, B., SUNG, E. C., SHOFF, M., RONCONI, M., GOTCHER, J. E., BEZOUGLAIA, O., DRY, S. M. & TETRADIS, S. 2011. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*, 26, 1871-82.

Abbildung 8: Flowchart zu vorgeschlagener Behandlung im Falle von MRONJ –

MUCKE, T., KRESTAN, C. R., MITCHELL, D. A., KIRSCHKE, J. S. & WUTZL, A. 2016. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol*, 20, 305-314.

Abbildung 9: Ablauf der Literaturrecherche

Abbildung 10: durchschnittliche Vitamin D3 Konzentration der vier Gruppen

Abbildung 11: durchschnittliche β -Crosslaps Konzentration

Abbildung 12: Veränderungen der Vitamin D3 Konzentrationen zwischen den Blutabnahmen

Abbildung 13: Veränderungen der β -Crosslaps Konzentrationen zwischen den Blutabnahmen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorauswahl der Gene für qPCR Analyse – entnommen aus Studienprotokoll ART und Osteoporose 2018

Tabelle 2: Beschreibung der Kohorte

Tabelle 3: Merkmale der vier Gruppen

Tabelle 4: Verteilung der Patient*innen auf die Gruppen

Tabelle 5: Anzahl der Blutabnahmen pro Patient*in

Tabelle 6: Vergleich der knochenspezifischen Blutwerte aller 35 Blutabnahmen

Tabelle 7: Blutwerte eingeteilt in die 4 Gruppen

Tabelle 8: Veränderungen der Blutwerte zwischen den Blutabnahmen

Zusammenfassung

Wie der Name bereits impliziert, ist MRONJ eine Erkrankung des Knochengewebes im Zusammenhang mit Medikamenten, und tritt ausschließlich in den Kieferknochen auf. Medikamente, die mit dem Auftreten von MRONJ in Verbindung gebracht werden, sind vor allem Antiresorptiva, nämlich Bisphosphonate und Non-Bisphosphonate (z.B. Denosumab), sowie Medikamente die die Angiogenese hemmen.

Diese Arbeit beleuchtet durch Recherche aus Literatur die verschiedenen Hypothesen zur Entstehung von Osteonekrosen der Kieferknochen.

Alle Arten der bereits erwähnten Medikamente greifen in verschiedene Vorgänge im Knochengewebe ein. Bisphosphonate bewirken das apoptotische Zugrundegehen der Osteoklasten, Denosumab hingegen unterbindet die interzellulären Kommunikationswege (RANKL-RANK-Interaktion). Bei Anwendung von antiangiogener Therapie wird, wie der Name bereits vorweggreift, die Neubildung von Kapillaren im Gewebe verhindert.

Die genaue Pathophysiologie der MRONJ konnte bislang noch nicht vollends geklärt werden, obwohl die erste Beschreibung der Symptomatik im Zusammenhang mit antiresorptiver Therapie nun fast zwanzig Jahre zurückliegt. Hypothesen zur Entstehung der Erkrankung sind breit gefächert und reichen von Hemmung des bone remodelings bis hin zur Weichgewebstoxizität der Bisphosphonate.

In der Studie „Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens“ wird untersucht in welchem Zusammenhang die veränderte Genexpression unter oraler BP-Therapie und dem Auftreten von Osteonekrose stehen. Nekrotischer Knochen wird den Proband*innen im Rahmen von oralchirurgischen Standardeingriffen wie z.B. operativen Zahnentfernungen, Wurzelspitzenresektionen etc. entnommen und histologisch untersucht, um Patient*innen mit erhöhtem Risiko für MRONJ frühzeitig zu erkennen, um präventive Maßnahmen setzen zu können.

Abstract

As already stated in its name, MRONJ is a disease concerning bone tissue in connection with medication, which only occurs in the jaws.

Medications associated with MRONJ include antiresorptive agents, such as bisphosphonates and non-bisphosphonates, just as medications used for antiangiogenesis. Antiresorptive and antiangiogenic medications are useful in patients, whose bone density has decreased due to certain illnesses. In this thesis, the many hypotheses for the pathophysiology of ONJ will be explored and summarised, through literature research.

All of the already mentioned types of medications intervene with different processes in the bone. Bisphosphonates induce the apoptosis of osteoclasts, which are responsible for resorption of damaged bone and are a viable part of bone remodeling. Denosumab prevents significant cell-communication (RANKL-RANK-interaction), that is indispensable for the differentiation of said osteoclasts. Antiangiogenic agents inhibit formation of new capillaries in regenerated or newly formed tissue.

So far, the pathogenesis of MRONJ is not fully or accurately understood, even though the first mention of its symptomatology in literature dates back almost twenty years.

The hypotheses for its pathogenesis are broadly fanned out. One of the hypotheses describes the inhibition of bone remodeling through the effect of antiresorptive therapy on the differentiation of osteoclasts, as the main mode of operation. Other theories speculate, that the jaws predilection for MRONJ can be traced back to its higher bone turnover in comparison to the skeletal extremities. Furthermore, the direct link of the oral cavity and alveolar bone of the jaws, which is only separated by the thin layer of oral mucosa, may pose as a possible factor for the development of ONJ.

The decrease of angiogenesis, especially through inhibition of the proangiogenic factor VEGF, may be another potential cause of MRONJ development.

Since MRONJ has been associated with inflammatory proceedings from the start (especially in the esophageal soft tissue), it is assumed, that bisphosphonates have a direct toxic effect on soft tissue, particularly oral bisphosphonates.

There is no universal therapeutic approach for MRONJ, however the first choice in treatment is surgical intervention. To prevent the development of ONJ in the first place, the education and consultation of patients about oral hygiene, as well as prophylactic annual checkup through dental professionals, should be provided.

The study „systemic and local alterations in correlation with osteonecrosis of the jaws“ investigates the relation of alternated gene expression in patients with bisphosphonate therapy and the appearance of osteonecrosis of the jaws. Necrotic bone gets sampled from patients, divided in subject groups, in standardized surgical interventions, like surgical extraction of teeth, apicoectomy, etc. and histologically evaluated. The goal of the study is to achieve a better understanding of MRONJ regarding histologic classification.

1 Einleitung

1.1 Ziel dieser Arbeit

Die mit Medikamenten assoziierte Nekrose der Kiefer (Medication-related necrosis of the jaw, MRONJ) ist eine bekannte Nebenwirkung der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten, v.a. Bisphosphonate, Denosumab, und antiangiogene Medikamente.

Auch wenn zahlreiche Publikationen zum Thema MRONJ wurden in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, ist die Pathogenese noch ungeklärt. Das Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die diesbezüglichen Ergebnisse aus der bislang veröffentlichten Forschung zu recherchieren und zusammenzufassen.

Außerdem wird eine in diesem Zusammenhang laufende Studie, die momentan an der Universitätsklinik für Zahn- und Mundgesundheits durchgeführt wird, vorgestellt. Das Ziel dieser Pilotstudie mit dem Namen „Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens“ (kurz: SULVO), ist es, mehr über die lokalen Prozesse in den Kieferknochen von Patient*innen, welche antiresorptive Therapie (ART) bekommen, zu erfahren.

1.2 Historischer Hintergrund

Im Jahr 2003 wurden im Zuge einer Studie, welche im Department of Oral and Maxillofacial Surgery der medizinischen Universität Miami durchgeführt wurde, erstmals auftretende Fälle schmerzender freiliegender Knochen in Mandibula, Maxilla, oder beiden Kiefern beobachtet.

Diese freiliegenden Knochenareale haben weder auf chirurgische, noch medikamentöse Intervention angesprochen.

Alle betroffenen Patienten wurden entweder mit Pamidronat (Aredia®) oder Zoledronat (Zometa®) in monatlichen Abständen intravenös behandelt.

Marx berichtet im selben Jahr von einer bisher unbekanntem und noch nicht untersuchten Nebenwirkung der stickstoffhaltigen Bisphosphonate. (Marx, 2003)

In den Jahren 2007 und 2009 wurde von der American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) bezüglich Managementstrategien für

Risikopatienten und Patienten mit manifestierter Osteonekrose eines oder beider Kiefer mittels Veröffentlichung von Papers Stellung genommen.

Nach Vorschlag des Komitees der AAOMS wurde im Jahr 2014 der Name bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (oder BRONJ) auf medication related osteonecrosis of the jaw (oder MRONJ) umgeändert.

Grund dieser Änderung war die wachsende Fallzahl von Patienten mit Kiefernekrosen, welche auch mit anderen antiresorptiven Medikamenten (Denosumab), sowie antiangiogenen Therapien behandelt werden. (Ruggiero et al., 2014)

1.3 Physiologischer Knochenstoffwechsel

1.3.1 Knochenaufbau und Histologie

Knochengewebe kann makroskopisch in zwei verschiedene Formen eingeteilt werden, nämlich in spongiösen und kompakten Knochen, die Substantia spongiosa und die Substantia compacta. Beide Arten zählen zu den Lamellenknochen.

Spongiosa ist im Inneren des Knochens zu finden und ist trajektorieell ausgerichtet, sodass sie nur auf Druck oder Zug beansprucht wird.

Die Außenschicht des Knochens wird von fester Kompakta (Corticalis) gebildet. Beide Arten von Knochen bestehen aus Knochenlamellen.

Im Unterschied zur Spongiosa bildet die Kompakta die homogen erscheinende Rinde des Knochens. Direkt unter dem Periost liegend zu finden, lässt sich die Substantia compacta morphologisch leicht von der spongiösen Substanz unterscheiden. Sie besteht aus dicht gepackten Knochenlamellen, welche in Osteonen organisiert sind. Ein Osteon besteht jeweils aus etwa 5-20 Knochenlamellen, die konzentrisch um den Havers-Kanal, in dem sich jeweils ein Havers-Blutgefäß findet, angelegt sind.

Bei den Zellen, die im Knochengewebe zu finden sind, handelt es sich um Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten.

Osteoblasten sind zuständig für die Bildung neuer Knochensubstanz. Sie bilden Kollagen zur Formung neuer Knochenlamellen und steuern die Mineralisation.

Osteozyten sind fertige Knochenzellen, hervorgegangen aus Osteoblasten, die in mineralisierter Knochenmatrix eingemauert sind. Sie regulieren den

Knochenumbau, indem sie die mechanische Belastung und Reparaturbedürftigkeit des Knochens registrieren, daraus gewonnene Information verarbeiten und weiterleiten.

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, mit bis zu 10 Kernen pro Zelle. Sie sind für den Abbau von mineralisiertem Gewebe verantwortlich. Durch die Auflösung von Calcium-Verbindungen mittels Säure, Sekretion von lysosomalen Enzymen und Endozytose der dadurch entstandenen Matrix-Fragmente, „fressen“ die Osteoklasten gewissermaßen umbaubedürftige und defekte Knochensubstanz auf. (Lüllmann-Rauch, 2009)

Die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten geht zurück auf einkernige Vorläuferzellen, die auch zu Blutmonozyten oder Makrophagen werden könnten.

Nach Signalisierung der Osteoblasten durch etwa das von ihnen sezernierte M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), proliferieren die mononukleären Osteoklasten, und fusionieren zu ruhenden Osteoklasten. Zur weiteren Differenzierung und Aktivierung, sowie zur Verhinderung der Apoptose des Osteoklasten ist das membranständige Protein RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa-B-ligand) am Osteoblasten zuständig. Es kommuniziert mit dem Rezeptor RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa-B) an der Membran der Osteoklasten und deren Vorläufer. Die Hemmung dieses Vorganges der Proliferation und Fusion geschieht durch Osteoprotegerin (OPG) – ebenfalls sezerniert von Osteoblasten – es verhindert die RANKL-RANK-Interaktion. (Lüllmann-Rauch, 2009), (Brodsky, 2017)

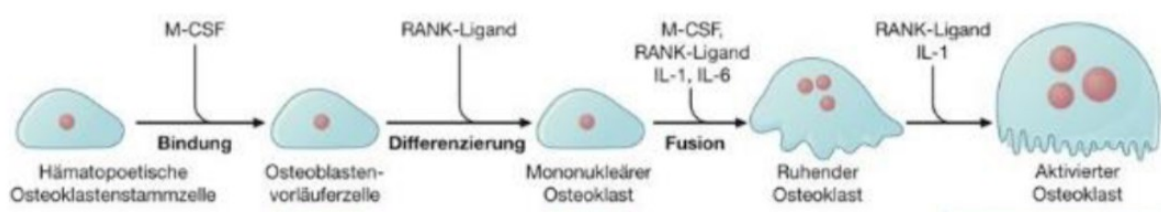


Abb. 1: Differenzierung der hämatopoetischen Osteoklastenstammzelle zum aktiven Osteoklasten (Brodsky, 2017)

1.3.2 Bone remodeling

Nicht nur während des Wachstums, sondern auch nach vollständig erreichter Reife, muss Knochengewebe auf Grund der ständigen Belastung unter der es

steht, kontinuierlich repariert und umgebaut werden. Dieser Vorgang nennt sich bone remodeling. Durch bone remodeling wird der Materialermüdung vorgebeugt, Mikroschäden werden repariert und die Materialmenge (Kompakta) und Spongiosa-Architektur werden an die funktionelle Beanspruchung angepasst. (Lüllmann-Rauch, 2009)

Dabei wird das ermüdete bzw. beschädigte Knochenmaterial von Osteoklasten resorbiert, und darauffolgend von Osteoblasten neu gebildet, sodass die dabei entstehende Lakune mit neuem Knochenmaterial wieder befüllt wird. (Matsuo and Irie, 2008) Der Vorgang des Umbaus eines Knochenabschnittes nimmt dabei mehrere Monate in Anspruch. (Lüllmann-Rauch, 2009)

Die Initiation des bone remodeling geschieht durch reife Osteozyten, welche sich über ihre Gap-junctions, durch die sie miteinander in Verbindung stehen, über mechanische Überbeanspruchungen oder Mikrocracks untereinander austauschen und Osteoblasten herbeifordern. Auch Hormone, wie z.B. Parathormon (PTH) oder Calcitriol, haben Einfluss auf die Initialisierung des bone remodelings. (Lüllmann-Rauch, 2009)

Wie in Abbildung 2 dargestellt, und bereits oben erwähnt, gilt es also die von den Osteozyten sezernierten, sowie die direkten, endokrinen Remodeling-Signale zu erkennen, und die Osteoklasten über die bereits erwähnten Stimulationen zu differenzieren und aktivieren. In der Resorptionsphase lösen die Osteoklasten mithilfe von ihnen freigesetzten proteolytischen Enzymen die Oberfläche des beschädigten Knochens auf. Die dabei freiwerdenden Matrix-Fragmente werden mittels Phagozytose in die mehrkernige Zelle aufgenommen. Danach folgt die Phase der Umkehrung (Reversal). Hier schwinden die Osteoklasten und gehen apoptotisch zu Grunde. Präosteoblasten formieren sich in der von Osteoklasten gegrabenen Lakune und differenzieren sich in der Endphase (Termination) des bone remodelings zu reifen Osteoblasten. Diese bilden neues Osteoid, welches in weiterer Folge kalzifiziert und so zu neuer Knochenmatrix wird. Einige der knochenbildenden Osteoblasten werden im Zuge dessen in die mineralisierte Matrix eingeschlossen und differenzieren sich zu Osteozyten. (Siddiqui and Partridge, 2016), (Lüllmann-Rauch, 2009)

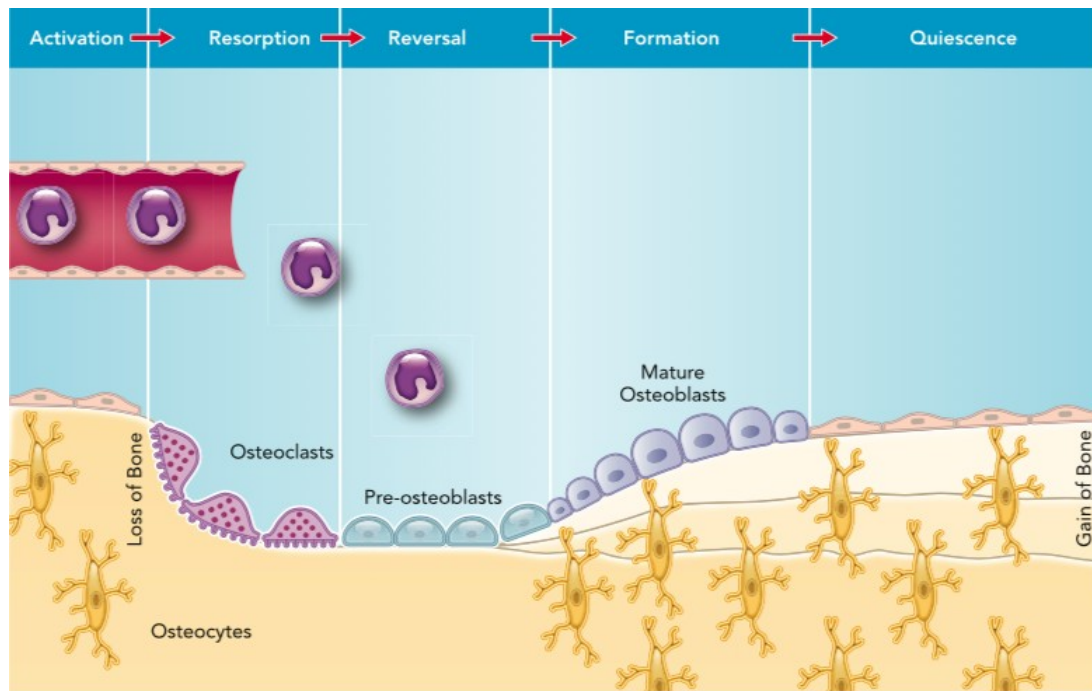


Abb. 2: physiologisches bone remodeling (Siddiqui and Partridge, 2016)

1.4 Antiresorptive Medikamente

Zu den antiresorptiven Medikamenten, die mit dem Auftreten von MRONJ in Verbindung gebracht werden, zählen Bisphosphonate (BPs) und Non-Bisphosphonate, wie zum Beispiel Anti-receptor activator of nuclear factor- κ B-ligand (Anti-RANKL) (=Denosumab) und die antiangiogene Medikation.

Durch die Gabe dieser Medikamente wird versucht, die metastatische Knochenresorption bei Krebserkrankungen, Knochenverlust bei gestörtem Hormonhaushalt oder auch Knochenbrüche durch osteoporotische Erkrankungsbilder zu verhindern. (Russell, 2011)

1.4.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind nicht-wasserlösliche Bindungen, die charakterisiert sind durch ihre zwei C-P-Bindungen (Kohlenstoff-Phosphor).

Sind diese zwei C-P-Bindungen an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden (P-C-P), macht es sie zu geminalen Bisphosphonaten.

Dieses verbindende Kohlenstoffatom macht sie zu Analoga des Pyrophosphats (PPa / engl. PPI), welches anstatt des Kohlenstoffs ein Sauerstoffatom (P-O-P) aufweist und wasserlöslich ist. (Fleisch, 1998)

An das Kohlenstoffatom, welches die beiden C-P-Bindungen verbindet, sind außerdem noch zwei Seitenketten (R1 und R2) gebunden. (Baron et al., 2011)

Durch die vielfach möglichen Varianten der Seitenketten R1 und R1, welche für die Potenz der Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens verantwortlich sind, lassen sich die verschiedenen Bisphosphonate identifizieren. (Russell, 2007)

Die erste Generation der BPs waren nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate (Non-N-BPs), wie zum Beispiel Etidronat und Clodronat, welche ursprünglich beide von der US Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Osteoporose abgelehnt wurden. (Ruggiero, 2009)

Die zweite Generation der BPs sind hingegen die stickstoffhaltigen Bisphosphonate (N-BPs), welche eine potentiell höhere antiresorptive Wirkung aufweisen als ihre Vorgänger. (Ruggiero, 2009)

N-BPs enthalten, wie ihr Name bereits vermuten lässt, in ihren Seitenketten eines oder mehrere Stickstoffatome.

Jedes Bisphosphonat hat seine eigenen chemischen, biochemischen und biologischen Eigenschaften, daher ist es nicht möglich von der Wirkungsweise des einen Medikaments direkt auf das Nächste zu schließen. (Fleisch, 1998)

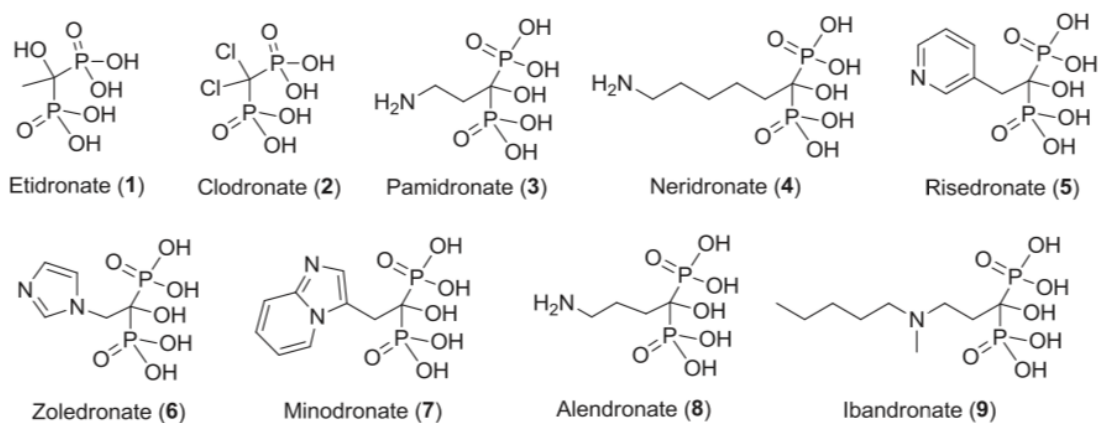


Abb. 3: klinisch relevante Bisphosphonate (Ebetino et al., 2011)

1.4.1.1 Wirkungsweise der Bisphosphonate

Bisphosphonate beeinflussen unseren Halteapparat in vielfältiger Weise, indem sie selektiv an das im Knochen enthaltene Hydroxylapatit (HAP) binden, durch Endozytose in Osteoklasten eindringen und diese dann in weiterer Folge zur Apoptose anregen.

Dadurch unterbinden sie zum Beispiel den erneuten Niederschlag von gelöstem Kalzium-Phosphat, verzögern die Umwandlung von amorphem zu kristallinem HAP, hemmen die Aggregation von Kristallen und verhindern die Auflösung des kristallinen HAP.

(Fleisch, 1998) (Francis, 1969) (Francis et al., 1969)

Dies führt im weiteren Zug zur gewünschten Verminderung der Knochenresorption und -umwandlung.

N-BPs weisen eine höhere Affinität zum in der knöchernen Substanz enthaltenen HAP auf als ihre simpler aufgebauten Vorgänger, die Non-N-BPs. (Ebetino et al., 2011) Je nach Art des Bisphosphonates ist die Vorgehensweise, welche die Apoptose indiziert ähnlich, zeigt aber Unterschiede (Abb. 2). (Russell et al., 2008) Nach der Bindung an Knochenmaterial, werden Bisphosphonate in die Osteoklasten über Endozytose aufgenommen. Einfache BPs werden im Zytosol der Osteoklasten zu Analogen von Adenosintriphosphat (ATP) verstoffwechselt, wodurch die Apoptose der Zelle eingeleitet wird.

N-BPs hemmen die Farnesylpyrophosphat- (FPP-) Synthese, was dazu führt, dass die Prenylierung von kleinen GTPase Proteinen verhindert wird. Die Bildung dieser Proteine spielt aber eine essentielle Rolle in der Funktion und im Überleben des Osteoklasten. Außerdem kann die Hemmung der FPPS durch Akkumulation von Isopentenylpyrophosphat (IPP) zur Bildung des proapoptotischen ATP-Analogons Apppl (triphosphoric acid 1-adenosin-50 -yl ester 3-(3-methylbut- 3-enyl) ester) führen. (Russell et al., 2008) (Raikkonen et al., 2011)

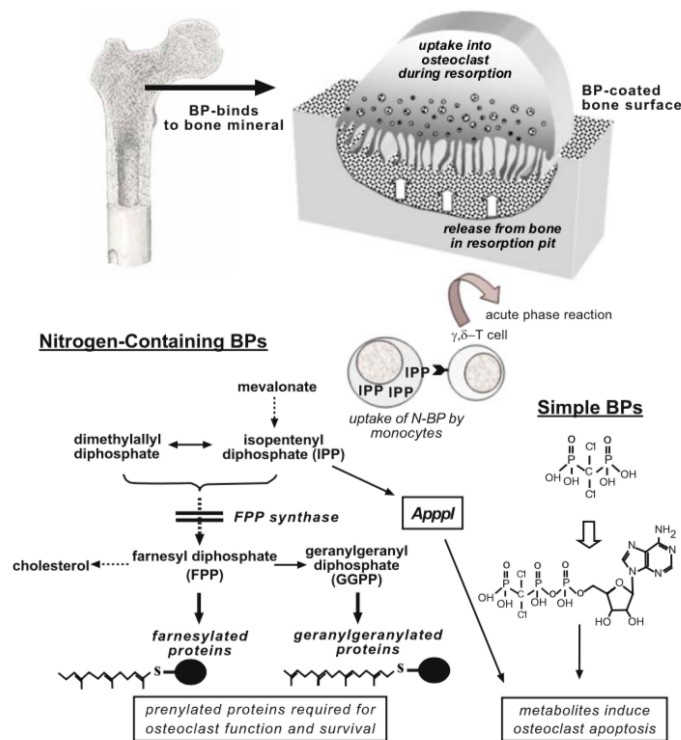


Abb. 4: Wirkmechanismus von N-BPs und Non-N-Bps (Russell et al., 2008)

1.4.1.2 Indikation, Dosierung und Anwendung

Laut Austria Kodex in Österreich zugelassene Wirkstoffe, die zu den Bisphosphonaten zählen sind **Ibandronsäure** (zB.: Bondronat®, Bonviva®), **Zoledronsäure** (zB.: Zometa®, Aclasta®), **Risedronsäure** (zB.: Actonel®, Risedronat®), **Alendronsäure** (zB.: Fosamax®, Fosavance®), **Pamidronat** (Pamitor® und Pamidronat®) und zuletzt die nicht stickstoffhaltige **Clodronsäure** (Lodronat®). (AustriaKodex 1.8.2020)

Durch ihre knochenresorbierende Wirkung werden Bisphosphonate aller Art bei verschiedenen Erkrankungen des Knochengewebes eingesetzt.

Einige Beispiele dafür sind die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen, Behandlung von tumor-induzierter Hyperkalziämie (TIH) mit oder ohne Metastasen, tumor-induzierte Osteolyse bei Knochenmetastasen solider Tumoren und multipler Myelome, Paget Syndrom, Osteoporose (vor allem postmenopausal) mit erhöhtem Frakturrisiko.

Je nach Grunderkrankung, welche es zu bekämpfen gilt, können die Anwendungsart und Dosis, sowie die Häufigkeit der Einnahme individuell auf den Patienten zugeschnitten werden.

So sind Bisphosphonate als Injektions-Lösung (alle 3 Monate), als Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung (alle 3-4 Wochen), als Filmtabletten (1x tgl. – 1x mtl.) und als Tabletten (1x wö.) erhältlich.

(Diagnosia Premium 1.8.2020)

1.4.2 Denosumab

Zu den antiresorptiven Medikamenten, welche ONJ verursachen zählt auch Denosumab. (Chang et al., 2018)

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten wirkt es nicht direkt auf die im Bone remodeling beteiligten Zellen, sondern auf die Kommunikation der Zelllinien untereinander.

Denosumab, ein monoklonaler IgG2-Antikörper, bindet mit hoher Affinität an humanes RANKL, das von den Osteoblasten ausgeschieden wird, und blockiert somit dessen Bindungsfähigkeit an RANK an der Osteoklastenoberfläche und deren Vorläuferzellen, deren weitere Entwicklung dadurch gehemmt wird. (Bekker et al., 2004)

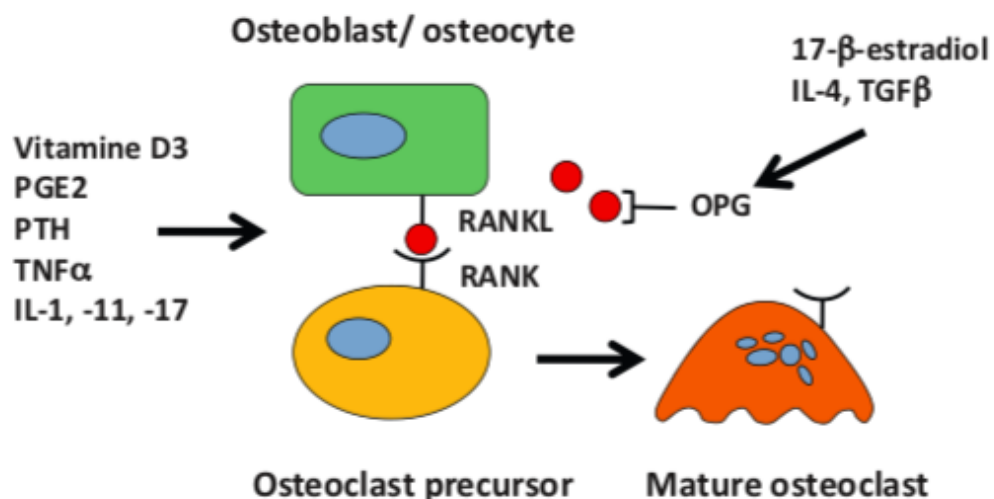


Abb. 5: Genese von Osteoklasten unter Einfluss von RANKL/RANK (Sigl and Penninger, 2014)

Die in Österreich zugelassenen RANKL-Antikörper sind XGeva® und Prolia® vom Hersteller Amgen.

XGeva® ist erhältlich als Fertigspritze (60mg Injektionslösung), und Prolia®, als 120mg Injektionslösung. (AustriaKodex 2.8.2020)

Prolia® findet Anwendung in der Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, sowie bei Männern, deren Frakturrisiko bei Behandlung von Osteoporose im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen erhöht ist, sowie Knochenschwund bei systemischer Glukokortikoidtherapie eines langen Zeitraums.

Die empfohlene Dosis von Prolia beträgt 60mg der Injektionslösung alle 6 Monate, welche subkutan verabreicht wird. (Amgen)

XGeva® wird bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen eingesetzt (120mg alle 4 Wochen subkutan), sowie bei Erwachsenen und ausgereiften Jugendlichen bei nicht resezierbaren, bzw. nicht-operablen Riesenzelltumoren des Knochens (120mg alle 4 Wochen und außerdem 120mg am fünften und fünfzehnten Behandlungstag; ebenso subkutan) angewandt. (Amgen)

1.5 Medication related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)

1.5.1 Definition und Einteilung in Stadien nach AAOMS 2014

Die AAOMS definiert 2014 einen Patient als an MRONJ erkrankt, wenn folgende Charakteristika ausnahmslos erfüllt sind:

1. Laufende oder abgeschlossene Behandlung mit antiresorptiver oder antiangiogener Medikation
2. Freiliegender oder durch intra- oder extraorale Fistel sondierbarer Knochen in der regio maxillofacialis, welcher 8 Wochen oder länger besteht (nach erkennen dieser durch den Facharzt)
3. Keine vorhergehende Strahlentherapie der Kiefer, oder offensichtlich metastatische Vorgänge in diesem Bereich.

Risikopatienten oder Patienten mit bestehendem MRONJ können klinisch ebenso andere Symptome aufweisen, welche nicht mit MRONJ in Verbindung stehen.

Oftmals fälschlich in Verbindung mit MRONJ diagnostizierte Symptome können zum Beispiel Alveolitis sicca, periapikale Pathologien, allgemeiner Zahnschmerz,

atypische Neuralgien, fibro-ossäre Läsionen, Sarkome, chronisch sklerosierende Osteomyelitis oder temporomandibuläre Gelenksbeschwerden beinhalten.

Sehr wichtig ist es, zu beachten, dass freiliegender Knochen sowie Knochensequester ebenso bei Patienten auftreten können, welche niemals antiresorptiver oder antiangiogener Therapie ausgesetzt wurden.

(Ruggiero et al., 2014)

ONJ kann über einen sehr langen Zeitraum (mehrere Monate bis Jahre) asymptomatisch sein. Oftmals können Läsionen ähnlicher Größe bei einem Patienten asymptomatisch sein, hingegen beim Nächsten erhebliche Schmerzen und Schwierigkeiten bereiten. (Khan et al., 2015)

Das Komitee der AAOMS, sowie andere wissenschaftliche Gesellschaften, raten deshalb dazu, die Behandlung am Fortschritt der Erkrankung, der in vier Stadien eingeteilt wird, auszurichten (Abb. 4):

Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*	Treatment Strategies†
At risk—no apparent necrotic bone in patients who have been treated with oral or intravenous bisphosphonates	no treatment indicated patient education
Stage 0—no clinical evidence of necrotic bone but nonspecific clinical findings, radiographic changes, and symptoms	systemic management, including use of pain medication and antibiotics
Stage 1—exposed and necrotic bone or fistulas that probes to bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	antibacterial mouth rinse clinical follow-up on a quarterly basis patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2—exposed and necrotic bone or fistulas that probes to bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of exposed bone with or without purulent drainage	symptomatic treatment with oral antibiotics oral antibacterial mouth rinse pain control debridement to relieve soft tissue irritation and infection control
Stage 3—exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and ≥ 1 of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (ie, inferior border and ramus in mandible, maxillary sinus, and zygoma in maxilla) resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral or oral nasal communication, or osteolysis extending to inferior border of the mandible or sinus floor	antibacterial mouth rinse antibiotic therapy and pain control surgical debridement or resection for longer-term palliation of infection and pain

* Exposed or probeable bone in the maxillofacial region without resolution for longer than 8 weeks in patients treated with an antiresorptive or an antiangiogenic agent who have not received radiation therapy to the jaws.

† Regardless of disease stage, mobile segments of bony sequestrum should be removed without exposing uninvolved bone. Extraction of symptomatic teeth within exposed necrotic bone should be considered because it is unlikely that extraction will exacerbate the established necrotic process.

Abb 6: Staging und Behandlung von MRONJ (Ruggiero et al., 2014)

1.5.2 Epidemiologie

In Anbetracht der Sicherheit für die Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab als Therapie von Osteoporose, ist ONJ ein äußerst selten auftretendes Phänomen (weniger als 1 Fall pro 1000 behandelten Patienten). Dies ist vermutlich auch der Grund, weshalb es so lange gedauert hat, bis ONJ in Zusammenhang von Osteoporose und BP gebracht werden konnte. Zusätzlich könnte dadurch auch die Schwierigkeit einer genauen und akkuraten Evaluation der Inzidenz von ONJ erklären, da ONJ doch ein solch selten auftretendes Phänomen darstellt.

(Rossini et al., 2016)

Bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen oder maligner Hyperkalziämie, welche eine um ein vielfaches höhere Dosis der Antiresorptiva verabreicht bekommen, kann die Inzidenz von ONJ um einiges genauer bestimmt werden und ist auch signifikant höher (bis zu 1-10% der Patienten). (Khan et al., 2015) (Himmelstein et al., 2017)

Vor 8 Jahren wurde in klinischen Studien mit identem Design Denosumab und Zoledronsäure in der Prävention skelettal bezogener Vorgänge (pathologische Frakturen, Osteoradiotherapie, Knochen- und Rückenmarkskompression) bei über 5700 Patienten mit Brustkrebs, Prostatacarcinom, Multiplem Myelom oder soliden Tumoren mit Knochenmetastasen verglichen. Die gesammelten Daten wurden auch benutzt um die Inzidenz, Risikofaktoren und Folgen von ONJ zu erforschen. Insgesamt wurden 89 Fälle von ONJ dokumentiert, bei einer Inzidenz von 1,8% bei Denosumab-Gabe und 1,3% bei der Gabe von Zoledronsäure.

Die positiven Wirkungen der high-dose Gabe antiresorptiver Medikamente überwiegt nichtsdestotrotz im hohen Maße das Risiko an ONJ zu erkranken.

(Saad et al., 2012)

Anatomisch gesehen ist die Mandibula mit 73% der Fälle häufiger von ONJ betroffen als die Maxilla mit 22,5%. Tatsächlich können aber auch beide Kiefer in 4,5% der Fälle von ONJ betroffen sein. (Saad et al., 2012)

1.5.3 Ätiologie und Pathogenese

1.5.3.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die Suche nach Literatur für diese Diplomarbeit fand mittels KeyWord Search in den online Datenbanken PubMed und Google Scholar statt. Bei der Suche nach dem Begriff „medication-related osteonecrosis of the jaw“ wurden 655 Ergebnisse gefunden. Nach Setzen des Filters „Human“ verblieben 433 Einträge. Durch Screening des Titels und Abstracts konnten weitere 350 Artikel ausgeschlossen werden, wonach bei 83 Artikeln eine Volltextanalyse folgte. Nach dieser wurden 71 Artikel in diese Diplomarbeit eingeschlossen. Letzte Suche 17.5.2021.

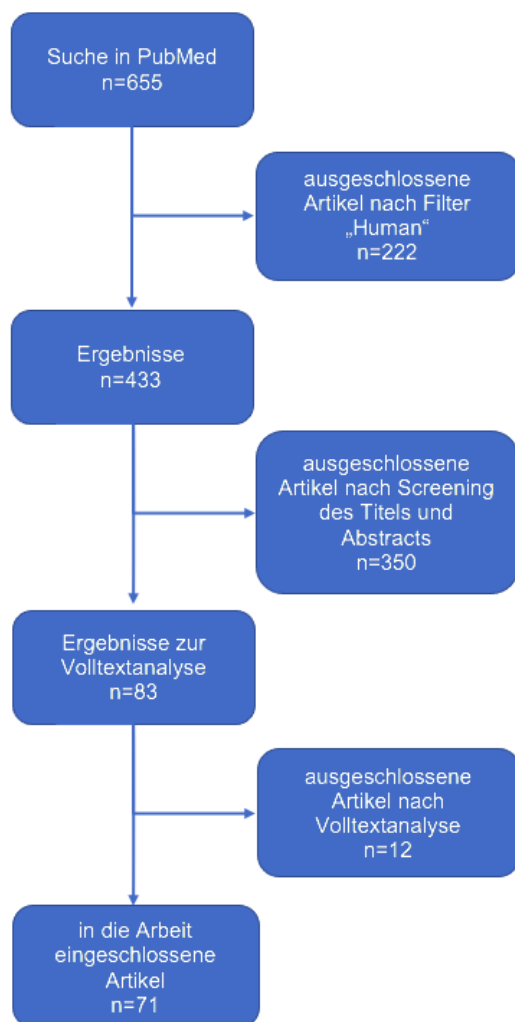


Abb. 9: Ablauf der Literaturrecherche

1.5.3.2 Stand der Forschung zu Ätiologie und Pathogenese

Obwohl die Erstbeschreibung der Erkrankung bereits fast zwanzig Jahre zurückliegt, konnte der genaue pathophysiologische Hergang der Entstehung von ONJ leider bislang noch nicht vollständig geklärt werden.

Trotz des signifikanten Fortschritts zum besseren Verständnis des Vorganges der Erkrankung, der bereits gemacht wurde, benötigt es noch einiger Arbeit, bis die Pathophysiologie vollständig verstanden, und ihr dadurch auch angemessen entgegengewirkt werden kann. (Marx, 2003)

Viele Hypothesen wurden bereits aufgestellt zur Erklärung des Herganges und der Entstehung der MRONJ. Da die MRONJ nach derzeitigem Wissensstand eine multifaktorielle Erkrankung ist, kann kein singulärer Faktor für dessen Entstehung identifiziert werden.

Weil die primäre Wirkung von Bisphosphonaten und Denosumab darin liegt, Osteoklasten in vielerlei Art und Weise in ihrer Wirkung zu hemmen, wird als die führende und wichtigste Hypothese angenommen, dass die Hemmung des bone remodeling eine große Rolle in der Entstehung von ONJ spielt. (Baron et al., 2011)

ONJ tritt ausschließlich im Alveolarknochen der Maxilla und vor allem der Mandibula auf. Der Alveolarfortsatz des Kieferknochens weist laut Huja et al. in einer 2006 veröffentlichten Studie, welche allerdings an ausgewachsenen Hunden durchgeführt wurde, im Vergleich zu Stamm- und Extremitätenskelett eine um ein Vielfaches höhere Knochenumsatzrate auf, was ihn daher also zu einer Prädilektionsstelle für ONJ machen würde. (Huja et al., 2006) Wäre dies der Fall, müsste die Hemmung der Umsatzrate der Kieferknochen durch antiresorptive Therapie jedoch unverhältnismäßig stark im Vergleich zu anderen Regionen des Körpers sein.

Allerdings zeigen andere Studien, dass die Knochenumsatzrate des Unterkiefers sich kaum zu der des Femurs unterscheidet. (H. Devlin, 1994) Ristow fand außerdem, dass jener der Maxilla im Vergleich zur Mandibula erhöht war. (Ristow et al., 2014)

Durch die erhöhte Knochenresorption bei vielerlei Erkrankungen der Zähne geben die Kiefer einen idealen Ausbreitungsort für ONJ. (Aghaloo et al., 2015)

In Abbildung 7 ist eine mögliche Erklärung der Pathophysiologie von ONJ unter Einfluss von BPs dargestellt. Die Darstellung zeigt die Reaktion des Alveolarknochen auf gesunden (A, C) und parodontal erkrankten (B, D) Kieferknochen, jeweils einmal mit (C, D) und ohne (A, B) der Einwirkung von Bisphosphonaten. (Aghaloo et al., 2011)

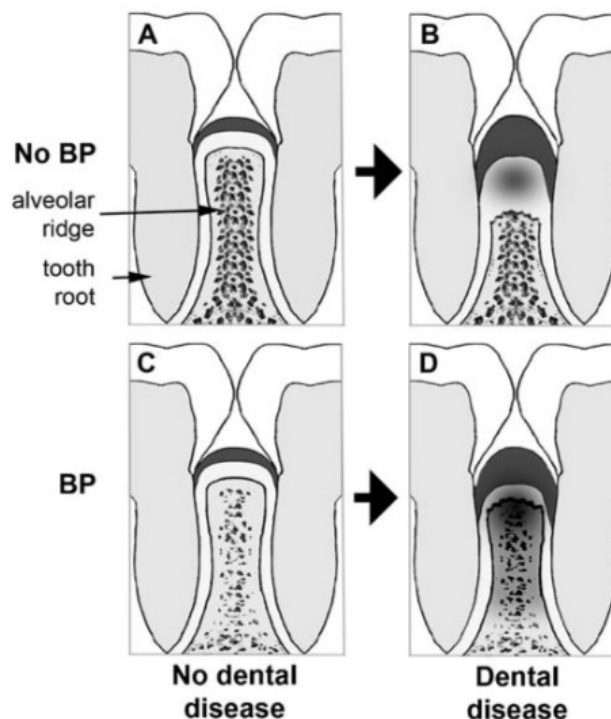


Abb. 7: Die Pathophysiologie von ONJ im Zusammenhang mit Zahnerkrankungen (Aghaloo et al., 2011)

Die Aufnahme der Bisphosphonate in den Knochen steht in direkter Proportion zur lokalen Knochenumsatzrate. (Cremers and Papapoulos, 2011)

In einer 2014 durchgeführten Studie an Mäusen zeigte sich, dass fluoreszenzmarkierte BPs sich bevorzugt an frisch extrahierten Zahnalveolen, bzw. an stark parodontal geschädigten Stellen des Alveolarknochens – also an Lokalisationen mit erhöhter Knochenumsatzrate – ansammelten. (Cheong et al., 2014) Dies ließe darauf schließen, dass die höhere Akkumulation der BPs in diesen Bereichen, für eine stärkere Anfälligkeit des Effekts von BPs sorgen könnte. (Cheong et al., 2014) (Aghaloo et al., 2015)

Gemeinsam mit der dünn überziehenden Mukosaschicht und der direkten Verbindung zur Außenwelt durch den Parodontalspalt scheinen Entzündungen und Infektionen in diesem Zusammenhang also ebenfalls einen wichtigen Beitrag zu leisten, da ONJ gerade eben oft nach Extraktion von Zähnen mit apikalen oder parodontalen Entzündungen auftritt. (Ruggiero et al., 2014) (Aghaloo et al., 2015)

Nicht zu vergessen gilt auch die Hemmung der Angiogenese als möglicher beisteuernder Faktor zur Entstehung von ONJ. Unter Angiogenese versteht man die Kapillarneubildung von einem bereits vorhandenen Kapillarnetz aus. (Lüllmann-Rauch, 2009) Da die Bildung neuer Blutgefäße vermittelt durch VEGF als essentieller Teil des bone remodeling angesehen wird, könnte die Unterbindung dieses wichtigen Bestandteils durch die Wirkung von BPs oder antiangiogener Medikation Patient*innen anfälliger für die Entwicklung von ONJ machen. (Zhang et al., 2016) (Cackowski et al., 2010)

In einer in Mainz durchgeführten in vivo Studie 2014, wurde anhand von 50 weiblichen Nacktmäusen erforscht, wie die Langzeitgabe von Bisphosphonaten die Mikrogefäßdichte (MVD – microvessel density) beeinflusst. Die Tiere wurden in Gruppen bestehend aus 10 Tieren aufgeteilt, wobei jeder Gruppe jeweils entweder Clodronat (nicht stickstoffhaltig), Pamidronat (nicht stickstoffhaltig), Ibandronat (stickstoffhaltig), Zolendronat (stickstoffhaltig) oder eine Trägerlösung (phosphatgepufferte Salzlösung) als Kontrollgruppe verabreicht wurde. Die Analyse nach 21 Tagen erfolgte mittels Immunhistochemie, sowie exemplarem 3D-microvascular Corrosion Casting. Alle Bisphosphonate, aber besonders die stickstoffhaltigen Bisphosphonate, bewirkten laut Pabst et. al eine statistisch signifikante Verminderung der Mikrogefäßdichte in vivo. (Pabst et al., 2014)

Knochen wird natürlich, so wie andere Gewebearten auch, bei mangelnder adäquater Blutzufuhr nekrotisch. Antiangiogene Therapie wird weitverbreitet eingesetzt um einerseits Tumorinvasion und die Bildung von Metastasen zu verhindern, indem wichtige vaskuläre Signalmoleküle wie z.B. der proangiogenetische Faktor „vascular endothelial growth factor“ VEGF gehemmt werden. (Gacche and Meshram, 2014)

Hierzu werden Medikamente wie etwa Bevacizumab, ein anti-VEGF monoklonaler Antikörper, oder auch Tyrosinkinase Inhibitoren wie z.B. Sunitinib herangezogen. Der Einsatz dieser Art von Medikamenten konnte in näherer Untersuchung ebenso

mit ONJ in Verbindung gebracht werden. (Zhang et al., 2016) (Santos-Silva et al., 2013) (Koch et al., 2011)

Obwohl sich bei den Untersuchungen der Ursachen für ONJ stark auf die Wirkung der BPs auf Knochenbildungszellen und Osteoklastenhemmung konzentriert wird, darf nicht vergessen werden, dass auch orales Weichgewebe in der Klassifizierung der Erkrankung eine große Rolle spielt. Irritationen der Mukosa des Gastrointestinaltraktes konnten bereits 1996 im Zusammenhang mit der Anwendung von BPs – in dieser Studie speziell unter Anwendung von Alendronat - erkannt werden. (Piet C. De Groen, 1996) Ösophageale Entzündungen und Ulzerationen konnten schon mehrfach beobachtet werden im Zusammenhang mit BP-Therapie. (N.B. Watts, 1999) (Marshall et al., 2006)

Ein weiterer Faktor, der ebenso eine Rolle in der Pathophysiologie von ONJ spielen könnte, ist folglich die direkte Weichgewebstoxizität von Bisphosphonaten (welche jedoch bei Denosumab nicht zu beobachten ist). (Aghaloo et al., 2015)

In einer 2012 veröffentlichten deutschen in vitro Studie wurde die Wirkung dreier N-BPs (Ibandronat, Pamidronat, Zolendronat) und eines Non-N-Bps (Clondronat) auf humane orale Keratinozyten (HOK) untersucht. Diese epithelverhornenden Keratinozyten erfüllen essentielle Aufgaben in der oralen Wundheilung und Weichgewebsregeneration. Verglichen wurde auf die Potenz der Zellüberlebensfähigkeit, Migrationsfähigkeit und Apoptose von HOKs unter Gabe von den unterschiedlichen BPs. Die N-BP-Präparate (vor allem Pamidronat und Zolendronat) hatten einen starken negativen Einfluss auf alle 3 berücksichtigten Zellmechanismen. Clondronat als nicht-stickstoffhaltiges BP zeigte in hohen Dosen verabreicht sogar positive Auswirkungen auf die Überlebensrate der HOKs. Die Studie zeigt, dass Bisphosphonate einen großen Einfluss auf HOKs auf verschiedenen Zellebenen ausüben und unterstützt die Theorie der Multifaktorialität MRONJ. (Pabst et al., 2012)

Die Art, Dosis, und Dauer einer Therapie mit BPs und anderer antiresorptiver Medikamente sind von Patient*in zu Patient*in unterschiedlich. Da nur ein kleiner Teil der Patient*innen tatsächlich an ONJ erkrankt, könnte auch darauf hinweisen, dass genetische Faktoren doch eine größere Rolle spielen als bisher angenommen. (Guo et al., 2020) Einige pharmakogenetische Studien basierend

auf dieser Annahme wurden durchgeführt, um zu klären, ob genetische Unterschiede die Variabilität der Reaktionen von Patient*innen auf die Gabe von ART erklären könnten. Durch die Identifikation von Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms; SNPs), welche in Verbindung mit der Entstehung von MRONJ stehen, könnte besseres Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung und bessere Diagnostik von at-risk Patient*innen gesichert werden. (Sandro Pereira da Silva et al., 2019)

In einer 2020 veröffentlichten Literaturübersicht von Guo et. al. wurden 14 Studien (n=1515) zu diesem Thema verglichen, sowie von Pereira da Silva et. al., in einer 2019 veröffentlichten Literaturübersicht, in der 15 Studien (n=3301) verglichen wurden konnten Inkonsistenzen in Bezug auf die jeweiligen Ergebnisse festgestellt werden.

Bis jetzt konnte kein einzelnes Gen als Risikofaktor für die Entstehung von MRONJ hervorgehoben werden. Laut Pereira et. al. trägt die Heterogenität der Fall- und Kontrollpatient*innen sicher erschwerend hierzu bei. Zukünftige Studien, mit größeren Kohorten sind notwendig um die Rolle, die genetische Prädispositionen in der Entstehung von MRONJ, spielen, vollständig klären zu können. (Sandro Pereira da Silva et al., 2019) (Yang et al., 2019)

1.5.3.3 Risikofaktoren

Als Schlüsselemente zum schlussendlichen Ausbruch der Erkrankung werden häufig Triggerfaktoren oder -ereignisse beschrieben. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von ONJ bei Krebspatienten zählt vor allem die **intravenöse** BP-Gabe (wobei die Dosis und Dauer der Gabe einen großen Einfluss auf das Ausmaß des Risikos haben).

Ebenso zu den Risikofaktoren zählen:

- die Einnahme von Zoledronat, Pamidronat oder Denosumab
- Radiatio, sowie Chemotherapie,
- Die Extraktion von Zähnen, Parodontitis, lokale Eiterungen, das Tragen von Prothesen
- Osteoporose, Diabetes, Schilddrüsenüberfunktion
- renale Dialyse, Glucocorticoidtherapie, Cyclophosphamid Therapie, die Einnahme von Etidronat

- Rauchen, und hohes Alter. (Khan et al., 2015)

Das Risiko an BRONJ zu erkranken scheint bei Patienten mit oraler BP-Therapie ab einer Dauer der Einnahme von 4 Jahren stetig anzusteigen, unterdessen kann bei bestehenden Begleiterkrankungen dieser Zeitrahmen noch weiter verkürzt sein. (Spanou et al., 2015)

Operationen im dentoalveolären Bereich gelten als großer Risikofaktor ONJ zu entwickeln.

Daher ist es auch von großem Vorteil VOR Antritt jeglicher antiresorptiver Therapie, bestehende Entzündungsherde operativ oder konservativ zu beseitigen, beziehungsweise diesen entgegenzuwirken durch endodontale und konservative Füllungstherapie der Zähne durch den Hauszahnarzt. (Ruggiero et al., 2014)

1.5.3.4 Behandlung

Im Allgemeinen gibt es kein universelles Therapieprotokoll für Patienten mit manifestierter ONJ.

Da viele Variablen in der Entscheidungsfindung in Betracht gezogen müssen (mitunter Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Lokalisierung des nekrotischen Gewebe, sowie dessen Größe, Medikamentenexposition, Begleiterkrankungen), und der Einfluss dieser auf ONJ zu einem Großteil noch nicht vollends geklärt werden konnte, muss klinisch ein individueller Therapieweg gefunden werden.

Einer der Zugänge zur Behandlung von ONJ ist die Linderung der Symptome und die Bändigung der hier mit einhergehenden Entzündungen.

Die Behandlungsstrategien reichen von konservativer Therapie bis äußerst invasiver chirurgischer Intervention (je nach Ausmaß und Stadium der Erkrankung).

Um den Behandlungsbedarf von vornherein so gering wie möglich zu halten, sind die folgenden präventiven Maßnahmen indiziert: Optimierung der häuslichen Mundhygiene, regelmäßige zahnärztliche Kontrollen und Reinigungen, Minimierung von Bakterienanwesenheit in der Mundhöhle durch Füllungstherapie, sowie Endodontie und parodontale Behandlungen.

Zur konservativen Therapie zählen unter anderem die lokale Behandlung durch antibiotische Mundspülungen, oder wenn angebracht die Gabe systemischer Antibiotika. Obwohl das konservative Handeln zwar nicht automatisch ein Verschwinden der Läsionen bedeutet, verschafft es den Patienten doch langfristige symptomatische Erleichterung. (Fassio A., 2017) (Khan et al., 2015) (Saad et al., 2012) (Moretti et al., 2011)

Positive Heilungseffekte können ebenso mit Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) erzielt werden. LLLT wirkt anregend auf laufende Heilungsprozesse.

Ein äußerst großer Vorteil des Lasers ist seine bakterizide und biostimulatorische Wirkung im Rahmen der photodynamischen Therapie. Mit der spezifischen Wellenlänge (635-690 nm) des Lichts kann hierbei auf einen mit Methylenblau gefärbten Bereich Einfluss genommen, und so Sekundärinfektionen entgegengewirkt werden. Die anti-infektive Therapie hat positive Auswirkungen auf das Schmerzmanagement bei Weichgewebs-, sowie ossären Läsionen. (Vescovi et al., 2010) (Khan et al., 2015)

Bei Patienten ab Stage 2 (siehe Abb.4), oder bei denen konservative Behandlung nicht erfolgreich war bzw. ungeeignet ist, ist die Behandlungsmethode erster Wahl die chirurgische Intervention.

Je nach Größe der Läsion unter Anwendung von Lokalanästhesie oder Vollnarkose wird nach Eröffnung der Schleimhaut nekrotisches Gewebe abgetragen, bis gesundes Knochenmaterial erreicht, sowie infiziertes Gewebe in der Umgebung entfernt und so physiologisches Wundmilieu hergestellt werden kann. Falls notwendig, können Resektionen ganzer Kieferabschnitte notwendig sein. (Weber, 2009)

Dieses Prozedere dient der Prophylaxe weiterer Wundinfektion. Nach Glätten von Knochenkanten und dem Anfrischen der Wundränder, dient primärer, und vor allem spannungsfreier Wundverschluss als Deckung des Defekts. (Mucke et al., 2016a)

Die Abgrenzung von nekrotischem Gewebe zu gesundem, adäquat durchblutetem Knochen, stellt sich oftmals als Herausforderung dar, was die optimale

Begrenzung des Debridements nach Entfernung der Knochensequester erschwert.

Nekrotischer Knochen unterscheidet sich vom gesundem Knochen in seiner Struktur, Farbe und Konsistenz. Durch seine erhöhte Porosität ist nekrotischer Knochen weicher und von sklerotischen Arealen umgeben, welche hart und geringer durchblutet sind. Blutender Knochen indiziert gesunde Substanz, kann aber nicht als alleiniges Indiz für gesunde Substanz dienen.

Erst sobald die nekrotische Knochensubstanz entfernt wurde, scharfe Knochenkanten geglättet, sorgfältiger Wundverschluss und eine antibiotische Abdeckung gesichert sind, kann der Defekt suffizient heilen.

(Williamson, 2010) (Khan et al., 2015) (Ristow et al., 2015) (Otto et al., 2018) (Mucke et al., 2016b)

Eine hohe Erfolgsrate von durchschnittlich 86% der chirurgischen Eingriffe, mit Weichgewebsheilung und Elimination der Symptome, 3 Jahren nach chirurgischer Intervention in den Stages I-IV war im Jahre 2011 bei einer in Deutschland durchgeführten Studie zu verzeichnen. (Schubert et al., 2012).

Bei Patienten mit beherrschbaren Grunderkrankungen und einer guten weiteren Lebenserwartung in Anbetracht derer Malignität, die aber ernsthaft betroffen von therapierefraktärer MRONJ sind, ist es einerseits durchaus angemessen radikale Resektion und Rekonstruktion durchzuführen. Dieses radikale Vorgehen könnte auch bei Patient*Innen mit weniger guter Lebenserwartung durchgeführt werden, selbst bei geringem Angebot von Weichgewebe, sowie großen Knochendefekten, vorausgesetzt der Allgemeinzustand des/der Betroffenen lässt dies zu. Sollte dies nicht der Fall sein wird empfohlen auf palliativ-therapeutische Mittel zurückzugreifen, um ein Fortschreiten der Erkrankung und eine weitere Verschlechterung des Zustandes zu verhindern. (Bodem et al., 2015) (Ruggiero, 2009) (Mucke et al., 2016b) (Ruggiero et al., 2006)

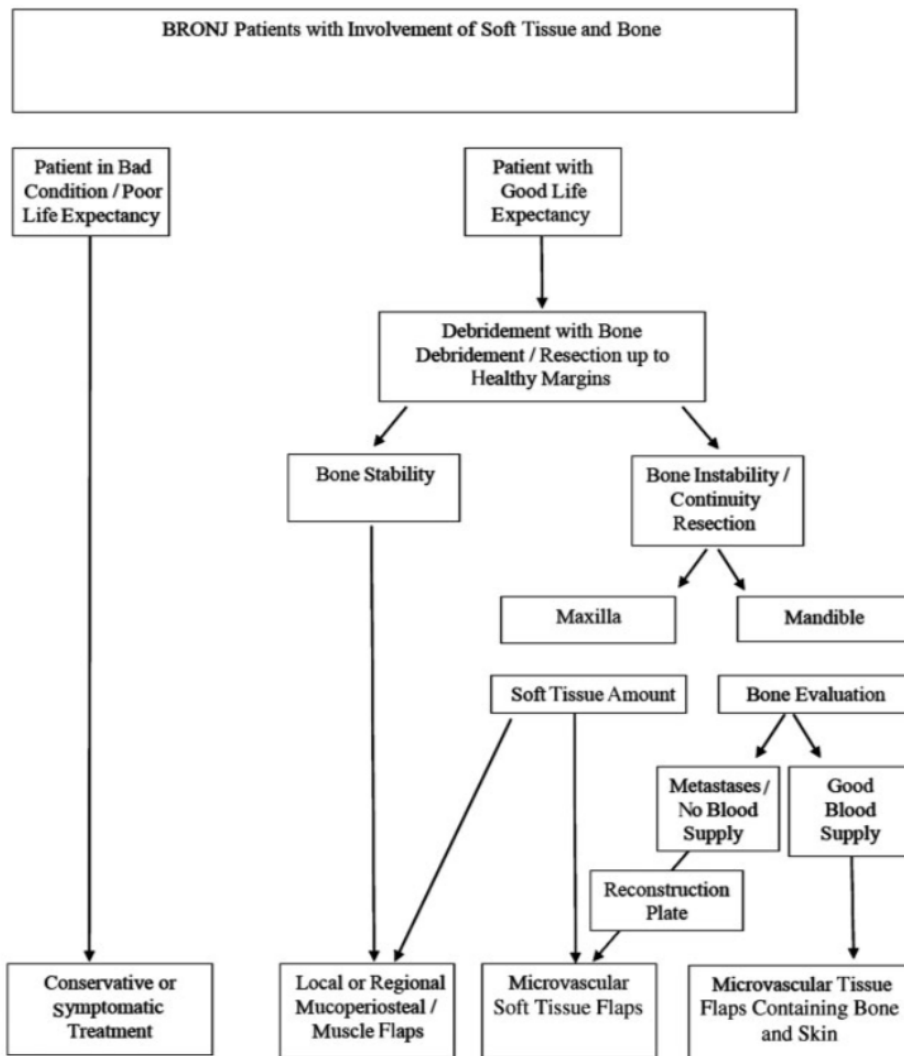


Abb. 8: Flowchart zu vorgeschlagener Behandlung im Falle von MRONJ (Mucke et al., 2016b)

Die vermutlich beste Art ONJ zu behandeln ist es aber, präventiv dafür zu sorgen, dass ONJ gleich gar nicht auftritt. Das bedeutet primär dafür zu sorgen, dass vor Beginn der antiresorptiven Therapie klinische und radiologische Untersuchungen und Beurteilung der Mundhöhle durchgeführt werden sollen. Nur so können mögliche vorhandene Entzündungsherde erkannt und im besten Fall beseitigt werden. (Spanou et al., 2015)

Diese bereits genannten wichtigen Voruntersuchungen und Beurteilungen bieten den Behandlern, neben ihrer ohnehin unverzichtbaren Aussagekraft, einen guten Zeitpunkt um den Patienten ordnungsgemäß über optimale Mundhygiene, notwendige jährlich anfallende Kontrollen, sowie das potentielle Risiko für die Entwicklung der MRONJ aufzuklären.

Im Optimalfall, und insofern die gegebenen Umstände es zulassen, sollte nach durchgeführter Herdsanierung mit dem Start der antiresorptiven Therapie gewartet werden, bis eine adäquate knöcherne Heilung vonstatten gegangen, und/oder der Wunddefekt zumindest vollständig von gesunder Mukosa bedeckt ist.

(Hinchy et al., 2013) (Ruggiero, 2009) (Vandone et al., 2012)

2 Vorstellung der Studie

Das Ziel der Studie „Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens“ (kurz: SULVO) ist es, mehr über die lokalen Prozesse im Kieferknochen bei bestehender Behandlung mit antiresorptiver Medikation herauszufinden. Ebenso wird versucht aufzudecken, ob ein Zusammenhang zwischen der veränderten Genexpression unter oraler/intravenöser Bisphosphonattherapie, sowie unter Einnahme von Denosumab, und dem Auftreten oraler Osteonekrosen besteht, und falls dies so ist, in welchem Zusammenhang sie zueinander stehen.

Durch die histologische Untersuchung der Charakteristika von nekrotischem Kieferknochen, welcher von unter antiresorptiver Therapie stehenden Patient*innen entnommen wird, soll ermöglicht werden, das Krankheitsbild von MRONJ in Zukunft besser histologisch klassifizieren zu können.

2.1 Material

2.1.1 Die Patient*innen

Patient*innen, welche an der SULVO-Studie teilnehmen, müssen mündig (mindestens 18 oder älter) sein, und einen oralchirurgischen Standardeingriff mit Osteotomie erhalten. Zu den erwähnten oralchirurgischen Standardeingriffen zählen unter anderem operative Zahntfernungen, Wurzelspitzenresektionen, einfache implantatchirurgische Verfahren, sowie Zystektomien. Bevorzugt sollten die Patient*innen Nichtraucher*innen/ehemalige Raucher (seit 5 Jahren oder mehr), leichte Raucher (weniger als 10 am Zigaretten/Tag) sein, und eine Vitamin D Blutkonzentration von >30ng/ml VOR der Operation haben. Dieser Wert für die Konzentration von Vitamin D im Blut wird als suffizient für die maximale

mukoskelettale Gesundheit angesehen; alles darunter wird als insuffizient (21-29ng/ml), beziehungsweise mangelhaft (<20ng/ml) angesehen. (Priemel et al., 2010). Patient*innen sollen außerdem keiner Strahlentherapie im Bereich des Kopfes oder Halses ausgesetzt worden sein.

Teilnehmende Patient*innen werden je nach Erkrankungsgrad in Gruppen eingeteilt.

Insgesamt gibt es 4 Gruppen:

Gruppe 1: Referenzgruppe – Patienten ohne Diagnose von Osteoporose, ohne aktiver oder vergangener ART, ohne Osteonekrose des Kieferknochens in der Krankengeschichte.

Gruppe 2: Testgruppe – Patienten, welche mehr als 6 Monate aber unter 5 Jahren mit ART behandelt werden, diagnostiziert mit Osteoporose, aber **keine** Osteonekrose des Kieferknochens in ihrer Krankengeschichte haben.

Gruppe 3: Patienten unter **oralen** ART seit mindestens 6 Monaten aber unter 5 Jahren, diagnostiziert mit Osteoporose, sowie mit Diagnose von medikamentenassoziiertes Osteonekrose des Kieferknochens.

Gruppe 4: Patienten unter **intravenöser** ART für über 6 Monaten und unter 5 Jahren, Diagnose medikamentenassoziiertes Osteonekrose des Kieferknochens. In diese Gruppe werden auch Krebspatient*innen inkludiert.

Jeder dieser Gruppen setzt sich zusammen aus einer Fallzahl von 20 Patient*innen, da es sich bei der Sulvo-Studie um eine Pilotstudie handelt.

2.2 Zielgrößen

2.2.1 Hauptzielgrößen

Als wichtigstes Kriterium des Studienziels steht die Heilung des Kieferknochens nach oralchirurgischem Eingriff, welcher mit Osteotomie einhergeht, an oberster Stelle.

2.2.2 Nebenzielgrößen

Zu den sekundären Endpunkten und daher zweitrangigen Zielen der Studie zählen unter anderem:

- **Bildgebende Analytik** – hierzu zählen Röntgenbilder, Computertomographie (CT) des Kiefers, Knochendichtemessungen der Wirbelsäule, sowie des Schenkelhalses mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), Bestimmung des trabecular bone score (TBS), und hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT) zur Bestimmung der Mikroarchitektur des Knochens
- **Veränderung von biochemischen Parametern im Serum/Plasma** – dazu gehören Routine Leber- und Nierenprofil, Gesamt-Calcium und C-reaktives Protein (CPR), Blutbild mit technischem differential Blutbild, und Hämoglobin A1c (HbA1c), 25(OH)Vitamin D, Propeptid Typ-1 Kollagen (PINP), Crosslaps, Osteocalcin, Parathormon (PTH), sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF α)
- **Analyse von zirkulierenden und gewebspezifischen Micro-Ribonukleinsäuren (mRNAs)** – microRNA Sequencing aus dem Serum, die Analyse auf microRNAs mit dem höchsten Unterschied zwischen den Gruppen und Verifizierung durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) der ausgewählten Target-Sequenzen
- **Expressions-Profil im Kieferknochen** – Nach Entnahme von Gewebs-Biopsien im Rahmen der oralchirurgischen Standardeingriffe mit Osteotomie (zB. durch chirurgische Zahnentfernung, Wurzelspitzenresektion, einfache implantatchirurgische Eingriffe, Zystektomie) erfolgen Messungen der Gen-Expression/Aktivität mittels

untargeted sequencing (=Profiling) und die Validierung der Ergebnisse mit qPCR.

Messungen der Protein-Expression geschehen mittels Western Blotting und Immunhistochemie (IHC)

Vorauswahl der Gene für qPCR Analyse

	Gene of interest	purpose
1	Osteocalcin	Marker for mature osteoblasts
2	RANK	Marker for mature osteoclasts
3	Osteopontin (bone sialoprotein I)	Bone matrix protein
4	Osteonectin	Bone matrix protein
5	TNF-alpha	General inflammation marker
6	IL-1alpha /beta	found in necrotic bone
7	IL-6	found in necrotic bone
8	RANTES	Inflammat. marker found in fat associated ON
9	GAPDH	Housekeeper
10	ActB	Housekeeper
(11)	bALP	Bone turnover marker

Tab.1: Vorauswahl der Gene für qPCR Analyse

2.3 Methodik

Bei der Sulvo-Studie handelt es sich um eine prospektive Studie, deren Ziel die Abklärung molekularer Vorgänge im Knochen von Patient*innen unter ART ist.

Die Genexpressionsstudien und Blutanalysen werden auf die bereits oben erwähnten Parameter untersucht.

Blutabnahmen werden in 3 Etappen durchgeführt, nämlich einmal bei der OP-Vorbesprechung, beim Zeitpunkt der OP, sowie 6 Wochen nach der OP im Zuge der routinemäßigen Nachuntersuchung der Patient*innen. Abgenommen werden den Teilnehmer*innen jeweils 22mL Nüchternblut.

Die Analyse der vorhandenen bildgebenden Verfahren ist die Knochenheilung der wichtigste Parameter, nach welchem bewertet wird.

Ebenso falls vorhanden, werden Knochendichtemessungen und andere Befunde der Patient*innen berücksichtigt, um Osteoporose-Vorerkrankungen zu klassifizieren.

Jegliche angeführte bildgebende und strahlenbelastende Methoden, werden im Rahmen der Diagnostik herangezogen, wodurch für Patient*innen keine Mehrbelastung durch Strahlung entsteht.

Die gesammelten Daten werden mittels deskriptiver, sowie parametrischer und non-parametrischer Statistik bearbeitet.

Zur Analyse der Daten werden Programme wie Excel, IBM SPSS Statistics und GradPad Prism zu Hilfe gezogen. Hier wird ein p-Wert von $>0,05$ als statistisch signifikant erkannt.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test werden die vorhandenen Daten auf Normalverteilung untersucht nachdem sie mithilfe deskriptiver Statistik geordnet und analysiert wurden.

Je nachdem, ob Normalverteilung der Daten bezüglich der Knochenheilung zu sprechen ist oder nicht, dient ein t-Test, oder Mann-Whitney-U Test und analysis of variance (ANOVA) zum weiteren Vergleich jener.

Mithilfe multipler logistischer Regressionsmodelle kann der Einfluss von Biomarkern auf die Heilung bestimmt werden.

Um den linearen Zusammenhang der getesteten Parameter festzustellen dient der Pearson Korrelationskoeffizient.

2.3.1 Klinische Phase

Mit dem Erstvotum des 16. März 2018 war der offizielle Start der Studie. Bisher konnten im Zeitraum von 2019 bis 2021 bereits 13 Patient*innen rekrutiert werden. Unter den bislang untersuchten Patientinnen befinden sich 5 männliche, geboren in den Jahren 1938-1951, sowie 8 weibliche Patientinnen, geboren zwischen 1941-1966.

Leider mussten auch 4 Studienabbrüche verzeichnet werden.

Für Gruppe 1, also die Kontrollgruppe, konnten bereits 7 Patient*innen rekrutiert werden. Die Kontrollgruppe besteht aus Patient*innen geboren zwischen 1944-1974.

3 Ergebnisse

3.1 Vorläufige Ergebnisse der Studie

Da es sich in der Sulvo Studie um eine laufende Studie handelt, konnten bisher nur vorläufige Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt und graphisch dargestellt werden.

- **Patienten**

Bisher wurden bei 20 Patient*innen insgesamt 35 Blutabnahmen durchgeführt. Unter diesen befinden sich 6 männliche und 17 weibliche Individuen.

Altersverteilung	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabw.
Männlich	6 (30%)	49	83	70,1	13,5
Weiblich	14 (70%)	46	78	64,3	11,0
gesamt	20	46	83	66,1	11,7

Tab. 2: Beschreibung der Kohorte

- **Die 4 Gruppen**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
BP	N	J	J	J
MRONJ	N	N	J	J
ONKO	N	N	N	J

Tab. 3: Merkmale der vier Gruppen

	Anz.	%
Gruppe 1	7	35
Gruppe 2	4	20
Gruppe 3	2	10
Gruppe 4	7	35

Tab. 4: Verteilung der Patient*innen auf die Gruppen

Aufgrund der verschiedenen Rekrutierungszeitpunkte konnten bisher noch nicht bei allen eingeschlossenen Patient*innen alle 3 Blutabnahmen durchgeführt werden.

	Anz.	%
1 Abnahme	11	55
2 Abnahmen	3	15

Tab. 5: Anzahl der Blutabnahmen pro Patient

- **Knochenrelevante Blutwerte**

Falls indiziert, erhalten die Patient*innen während ihrer Teilnahme an der Studie Vitamin D3-Präparate.

Der Biomarker des Knochenstoffwechsels β -Crosslaps dient als Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus.

Der Parameter knochenspezifische alkalische Phosphatase zeigt einen gesteigerten Knochenstoffwechsel an.

Osteocalcin zeigt eine gesteigerte Knochenumsatzrate.

Werte aller 35 Blutabnahmen:

Parameter	Min	Max	Mittelwert	Standardabw.
25(OH)-Vitamin D3 (ng/mL)	10,3	45,3	31,24	8,37
β -Crosslaps (ng/mL)	0,04	0,67	0,21	0,18
knochenspez. alk. Phosphatase (μ g/L)	5,3	28,5	13,09	5,31
Osteocalcin (ng/mL)	1,4	36,1	14,01	8,57
N-terminales Prokollagen I (ng/mL)	10,1	148,3	38,57	30,36

Tab. 6: Vergleich der knochenspezifischen Blutwerte aller 35 Blutabnahmen

eingeteilt nach Gruppen:

Parameter	Gruppe	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabw.
25(OH)-Vitamin D3	1	7	10,3	41,9	23,17	11,26
	2	10	25,9	42,3	35,68	4,76
	3	4	33,2	41,3	36,85	3,41
	4	14	20,8	45,3	30,49	6,79
β -Crosslaps	1	7	0,16	0,4	0,30	0,10
	2	10	0,09	0,67	0,34	0,24
	3	4	0,04	0,08	0,06	0,02
	4	14	0,05	0,22	0,12	0,05
knochenspez. alk. Phosphatase	1	7	11	28,5	15,79	5,86
	2	10	10,2	23,8	16,50	4,66
	3	4	8,6	9,7	8,98	0,52
	4	14	5,3	17,4	10,49	4,19
Osteocalcin	1	7	11	36,1	22,54	7,98
	2	10	10,8	32,3	17,83	8,99
	3	4	5,9	8,0	6,80	0,90
	4	14	1,4	18,2	9,08	3,76
N-terminales Prokollagen I	1	7	35,6	148,3	58,39	40,32
	2	10	15,3	98,8	45,93	29,24
	3	4	11,4	17,4	13,33	2,75

Tab. 7: Blutwerte eingeteilt in die 4 Gruppen

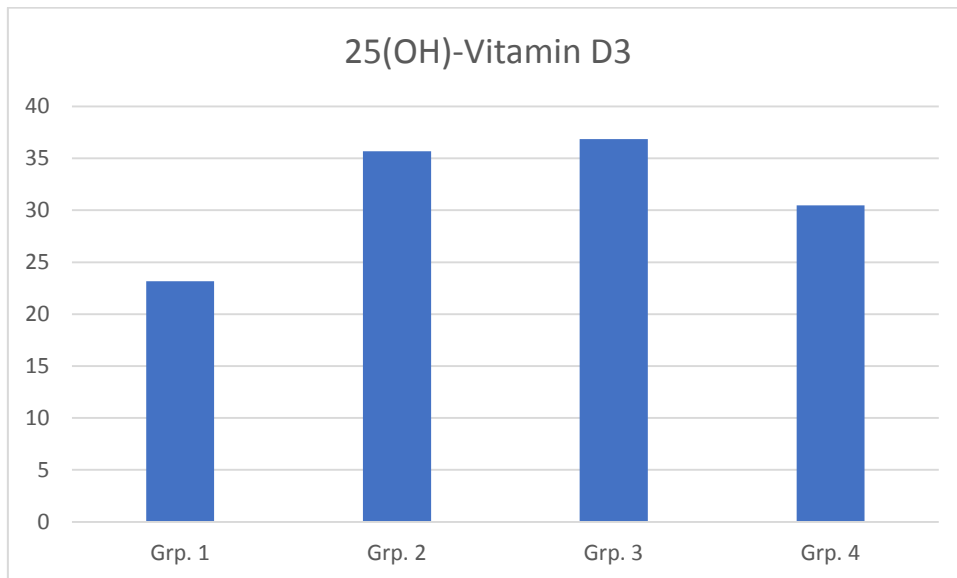


Abb. 10: durchschnittliche Vitamin D3 Konzentration der vier Gruppen

Der Normalwert für die Vitamin D3 Konzentration im Blut beträgt 30-60 ng/mL. In der nachfolgenden Graphik gut zu erkennen ist, dass die Proband*innen der Gruppe 3 den höchsten Durchschnittswert an Vitamin D3 im Blut aufzuweisen hatten. Der niedrigste Wert war bei Patient*innen der Gruppe 1 zu verzeichnen.

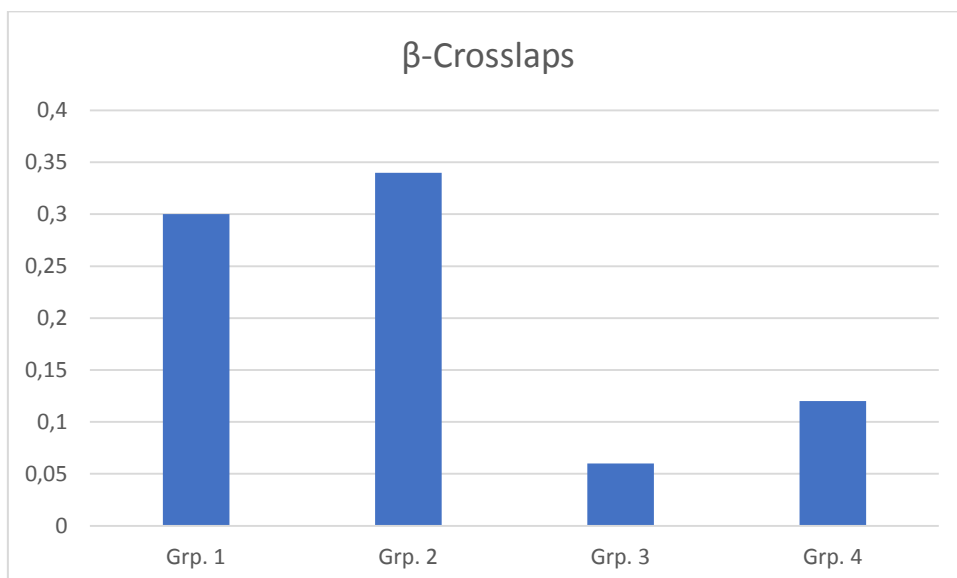


Abb. 11: durchschnittliche β-Crosslaps Konzentration

Die höchsten Werte der β -Crosslaps konnten in der Gruppe 2 gefunden werden. Diese hatten die höchste Konzentration an Kollagenabbaufragmenten im Blut. Die niedrigsten Werte hatten Gruppe 3 und 4, die Gruppen der an MRONJ leidenden Patient*innen.

Veränderung zwischen den Blutabnahmen:

Differenz 2. Abnahme – 1. Abnahme

Differenz 3. Abnahme – 2. Abnahme

Differenz	Parameter	N	Min	Max	Mittelwert	Standardabw.
2. – 1. Abnahme	25(OH)-Vitamin D3	9	-6,20	7,70	2,12	4,67
	β -Crosslaps	9	-0,13	0,11	0,00	0,07
	knochenspez. alk. Phosphatase	9	-2,30	2,90	0,39	1,63
	Osteocalcin	9	-4,30	9,60	1,39	4,11
	N-terminales Prokollagen I	9	-20,60	69,40	6,61	24,80
3. – 2. Abnahme	25(OH)-Vitamin D3	6	-6,00	5,40	-0,18	4,27
β -Crosslaps	6	-0,07	0,05	0,01	0,04	0,04
knochenspez. alk. Phosphatase	6	-1,10	3,00	0,30	1,46	1,46
Osteocalcin	6	-1,90	3,60	1,13	1,81	1,81
N-terminales Prokollagen I	6	-48,30	31,60	-1,10	26,08	26,08

Tab. 8: Veränderungen der Blutwerte zwischen den Blutabnahmen

Der Wert der Vitamin D3 Konzentration des Blutes zwischen der zweiten und ersten Blutabnahme ist im Mittel um 2,12 ng/mL gestiegen. Die maximalen Veränderungen betragen -6,20 und 7,70 ng/mL.

Es ergibt sich anhand dessen eine Standardabweichung von 4,67 ng/mL vom Mittelwert.

Zwischen der dritten und zweiten Blutabnahme hat sich der Wert im Mittel um -0,18 ng/mL geändert. Die maximalen Veränderungen betragen hier -6,00 und 5,40 ng/mL mit einer Standardabweichung von 4,27 ng/mL vom Mittelwert.

Der Wert der β -Crosslaps zwischen ist zwischen erster und zweiter Blutabnahme ist laut Mittelwert gleich 0,00 ng/mL. Die maximalen Veränderungen sind -0,13 und 0,11 ng/mL. Die Standardabweichung vom Mittelwert beträgt 0,07 ng/mL.

Zwischen der zweiten und dritten Blutabnahme ist der Wert der β -Crosslaps im Blut im Mittel um 0,01 ng/mL gestiegen. Bei maximalen Veränderungen von -0,07

und 0,05 ng/mL ergibt sich eine Standardabweichung vom Mittelwert mit 0,04 ng/mL.

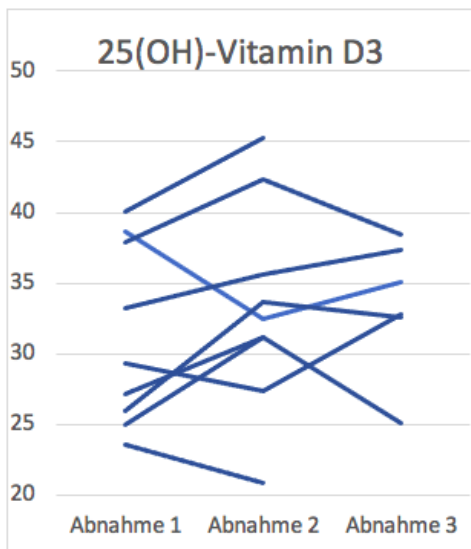


Abb. 12: Veränderungen der Vitamin D3 Konzentrationen Zwischen den Blutabnahmen

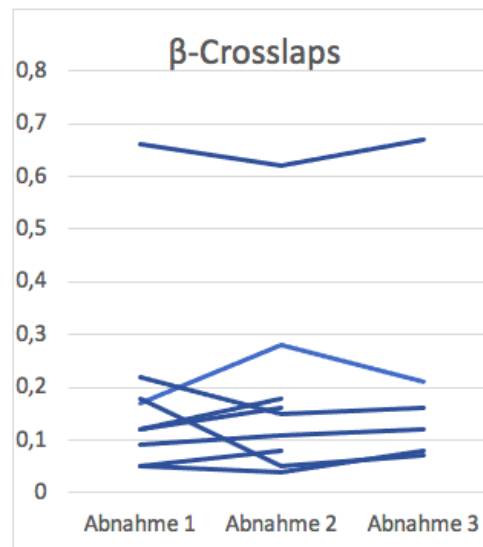


Abb. 13: Veränderungen der beta-Crosslaps Konzentrationen zwischen den Blutabnahmen

4 Diskussion

Aus der im Zuge dieser Arbeit recherchierten Literatur geht hervor, dass es zur Pathogenese der medikamenten-assoziierten Osteonekrose der Kieferknochen zahlreiche Hypothesen gibt.

Eine der am häufigsten angenommenen Theorien zur Entstehung von MRONJ ist das Eingreifen der antiresorptiven Medikamente in das bone remodeling. (Baron et al., 2011) Diese Hypothese erklärt jedoch nicht das ausschließliche Auftreten der Knochennekrosen in den Kieferknochen. Um eine Erklärung für die explizite Lokalisation der Nekrosen zu finden, wurde oftmals vermutet, die Kieferknochen verfügten über eine erhöhte Knochenumsatzrate im Vergleich zu anderen Stellen des skelettalen Grundgerüsts des Körpers. Diese Theorie wurde jedoch unter anderem 2014 von Ristow et al. widerlegt. (Ristow et al., 2014)

Da MRONJ oftmals bei antiresorptiv therapierten Patienten nach zahnärztlicher Intervention, oder bei bestehenden entzündlichen Vorgängen des parodontalen Halteapparates des Zahnes beobachtet werden kann, gilt die Verursachung von Traumata ebenso als eine der möglichen Triggerfaktoren für die Entstehung von ONJ. (Aghaloo et al., 2015) (Ruggiero et al., 2014)

Bei Patienten unter antiangiogener Therapie besteht ebenso ein Risiko an MRONJ zu erkranken. Vielerlei Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Antiangiogenese, eingesetzt zur Verhinderung von Tumorinvasion oder Metastasierung, und Kiefernekrosen herstellen. (Zhang et al., 2016) (Santos-Silva et al., 2013) Dieses Phänomen lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass die Angiogenese ein essentieller Teil der Knochenneubildung ist, welcher damit ein großer Stein in den Weg gelegt wird. (Zhang et al., 2016)

Die lokale toxische Wirkung der Bisphosphonate wird ebenso als Beispiel für einen möglichen mitspielenden Faktor der Pathogenese von ONJ. (Piet C. De Groen, 1996) Diese ist bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt, und konnte schon sehr früh als Nebenwirkung, vor allem bei oraler Anwendung von Bisphosphonaten erkannt werden. (N.B. Watts, 1999) Die Zellseneszenz oraler Keratinozyten ist eines der Resultate dieser Weichgewebstoxizität. (Kim et al., 2011) Folge dieser Nebenwirkung ist die fehlende Weichgewebsregeneration, durch die betroffener Knochen freigelegt bleibt, dient auch als eines der Merkmale zum Staging des Fortschrittes der Erkrankung. (Ruggiero et al., 2014)

Das Risiko an MRONJ zu erkranken steigt außerdem stetig ab einer Dauer der Einnahme von über 4 Jahren. Bestehende Begleiterkrankungen können diesen Zeitraum natürlich verkürzen und die Behandlung der bestehenden MRONJ erschweren. (Spanou et al., 2015)

Durch Identifikation von Singlenukleotid-Polymorphismen mittels DNA-Sequenzierung hofft man, neue Erkenntnisse zur Entstehung von ONJ zu erlangen. Die bisher durchgeführten Studien zu diesen Themen kann kein einzelnes SNP als Risikofaktor herangezogen werden. Weitere Studien mit

größeren Kohorten sind notwendig, um hier weitere Klarheit zu erzielen. (Yang et al., 2019) (Sandro Pereira da Silva et al., 2019)

Behandlungen der MRONJ reichen von konservativ bis chirurgisch, wobei sich generell sagen lässt, die beste Herangehensweise ist es, ONJ nicht auftreten zu lassen und mithilfe radiologischer und klinischer Voruntersuchungen und konservativer, oder falls notwendig, chirurgischer Therapie vorherrschende Entzündungsherde vor Antritt antiresorptiver Therapie zu beseitigen. (Spanou et al., 2015) (Hinchy et al., 2013)

Die momentan an der Universitätsklinik für Zahn- und Mundgesundheit durchgeführte Studie zu dem Thema „Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens“ untersucht die Zusammenhänge vom Auftreten oraler Osteonekrosen und die veränderten Genexpressionen unter oraler sowie intravenöser Bisphosphonattherapie und Einnahme von Denosumab. Mithilfe intraoperativ entnommenem nekrotischen Knochenmaterial von Patient*innen unter antiresorptiver Therapie, soll erforscht werden, ob Patient*innen, welche ein höheres Risiko haben an MRONJ zu erkranken, bereits vor Antritt der ART frühzeitig identifiziert werden können. Gelingt dies, könnten bereits im Vorhinein protektive Maßnahmen in Bezug auf MRONJ-Erkrankungen getroffen werden.

Eine erste Zwischenbilanz der Blutabnahmen der an der Sulvo-Studie teilnehmenden Patient*innen, zeigt, dass die Proband*innen der Gruppe 1, also der Kontrollgruppe, die geringste Blutkonzentration an Vitamin D3 zu verzeichnen hatten. Die gesunden Patient*innen erhalten keine osteoprotektive Medikation, wodurch sich dieses Ergebnis erklären lässt.

Die niedrigsten Werte des Biomarkers β -Crosslaps waren zu finden bei Gruppe 3, sowie Gruppe 4. Hier besteht ein erniedrigter Knochenstoffwechsel, es sind jene Patient*innen, die an MRONJ leiden.

Ein Vergleich der Werte zwischen zweiter und dritter Blutabnahme ergaben eine mittlere Steigerung dessen um 2,12ng/mL, hinsichtlich der Vitamin D3

Konzentration des Blutes. Hieraus lässt sich auf die Wirksamkeit der Vitamin D3 Substitution schließen.

Beim Vergleich der β -Crosslaps Konzentration zwischen zweiter und dritter Blutabnahme stieg dieser im Mittel um 0,01ng/mL. Hierbei kann angenommen werden, dass das perioperative Absetzen der antiresorptiven Therapie zu einem Anstieg der β -Crosslaps führen kann. Da die bisher untersuchte Kohorte aber noch sehr klein ist, ist dieses Ergebnis nicht zuverlässig, um standfeste Schlüsse zu ziehen.

Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche lassen sich zusammenfassend nicht so einfach über einen Kamm scheren. Da MRONJ ein multifaktorielles Geschehen ist, lässt sich nicht direkt und ohne Umwege der schuldige Auslöser finden.

Fakt ist, dass der Forschung zur eindeutigen und endgültigen Klärung der Pathogenese von medikamenten-assoziierten Kiefernekrosen, noch einiges an Datenmaterial fehlt. Großflächige und langjährige Studien sind gefragt und notwendig, um vollends zu klären womit man die Nekrosen so gut wie möglich verhindern kann.

5 Literaturverzeichnis

- BARON, R., FERRARI, S. & RUSSELL, R. G. 2011. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, 677-92.
- EBETINO, F. H., HOGAN, A. M., SUN, S., TSOUMBRA, M. K., DUAN, X., TRIFFITT, J. T., KWAASI, A. A., DUNFORD, J. E., BARNETT, B. L., OPPERMAN, U., LUNDY, M. W., BOYDE, A., KASHEMIROV, B. A., MCKENNA, C. E. & RUSSELL, R. G. 2011. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49, 20-33.
- FLEISCH 1998. <BP-Mechanisms of action.pdf>.
- MARX, R. E. 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61, 1115-1117.
- RUGGIERO, S. L. 2009. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 13-8.
- RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J., GOODDAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B., O'RYAN, F., AMERICAN ASSOCIATION OF, O. & MAXILLOFACIAL, S. 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1938-56.
- RUSSELL, R. G. 2007. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl 2, S150-62.
- RUSSELL, R. G. 2011. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49, 2-19.
- RUSSELL, R. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H. & ROGERS, M. J. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their

potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19, 733-59.

AUSTRIA KODEX (WEB) nachgeschlagen am 01.08.2020, sowie 02.08.2020 Suche einzelne Bisphosphonate sowie Prolia und XGeva

<https://medonline.at/arzneimittelsuche-index/>

DIAGNOSIA PREMIUM Arzneimittelsuche Offizielle

Fachinformation // Bondronat 2mg/6mg (Konz.), 50mg (FT):

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/7b9a73dd98d08d24f86d023d4dd1fb94.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/e686820ea165c5b96c78ec2d4f171e64.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/54f32a85ebf54bb8cfa58212a765a64c.pdf>; Bonviva 150mg(FT), 3mg (Inj-Lsg):

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/abfc916af155c41992f72313565c6f98.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/64485140c05501bf6e87e54c0e07418c.pdf>; Ibandronsäure

2mg/6mg(Konz.), 50mg/150mg(FT), 3mg/3ml(Inj-

Lsg):<https://premium.diagnosia.com/index/drug/c33334322eb42560b8466fb448109474.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/3c16b9a92e65fc73b4adc75fc4f29d74.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/6bb4fdffb7bbfbabc5d1dcc3ffefa33.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/36acd8a4eab275cbac9ee655135fb077.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/0024618175cb91e63c7f89f987ba293b.pdf>; lasibon

1mg/2mg/6mg(Konz.), 50mg(FT):

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/a8974c384bf81a18c20fe9f8e1887812.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/e9f710981417896bdae9bf217e90b80d.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/f2a2fce9f7c3bca2ae398917198070bc.pdf>;

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/98b3e963cc94e6011555b6792c89e5f3.pdf>; Kefort 150mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/60879e283da4dea047bd5dea425a84e6.pdf>; Osteonat 50mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/3c62c24c2cf3a3749140dec35aa656ba.pdf>; Osteoviva 150mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/bfa83246b84756b9315005d05cdcb33c.pdf>; Zoledronsäure 4mg/100ml//5mg/100ml(Inf-Lsg), 4mg/5ml(Konz.):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/2c3b871181b3dc21a6a9220258d4760a.pdf>;
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/e54698192e8984905cb26fc1b0454934.pdf>;
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/0b01085117e7f61064577204c7cd081f.pdf>; Zometa 4mg(Plv.), 4mg/5ml(Konz), 4mg/100ml(Inf-Lsg):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/f338f66d0e718e67062d57cfc9101e0c.pdf>;
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/8e086ac9b54b9133d733e3fa4a7575a7.pdf>;
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/a0e3c51885f793176739807a3cfee7c1.pdf>; Aclasta 5mg(Inf-Lsg):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/fb5835e22703f769d76d7f8cb838a324.pdf>; Actonel 35mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/6ead60a98a6c4314f656bead1eade55f.pdf>; Risedronat 35mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/006a52c9f1d48a1a6d90bb1c8d9768ee.pdf>; Risedronsäure 35mg/75mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/ccffb1b5691a4902a29299c36b728c2d.pdf>;
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/1752aa55d160c4d94e7b41f29b8f5a52.pdf>; Lodronat 520mg(FT):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/8327930d016b80d75952317d020ddd0.pdf>; Fosamax 70mg(T):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/0f49184c1ff48ad396581f218cf0f071.pdf>; Fosavance 70mg/2800l.E./70mg/5600l.E.(T):

<https://premium.diagnosia.com/index/drug/0bd0ff4c1ccc0f04f2049acefc126895.pdf>; Alendronsäure 70mg(T):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/0af890fa7b35293e945f4cfc4319d4a1.pdf>; Alendronstad 70mg(T):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/e501b8a2a08827fdd9c69683814789eb.pdf>; Adroavance
70mg/2800l.E./70mg/5600l.E.(T):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/d050b2066387fe539955714d57dca9e0.pdf>; Vantavo
70mg/2800l.E./70mg/5600l.E.(T):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/56b438603490ca25a5e45f04cb33ac4b.pdf>; Pamitor 15mg/ml(Konz):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/240eec1308e7f893cc00ab0db0ca4b6b.pdf>; Pamidronat
3mg/ml,6mg/ml,9mg/ml(Konz):
<https://premium.diagnosia.com/index/drug/ba46108154124c71044df0ed993411c1.pdf>;

- AGHALOO, T., HAZBOUN, R. & TETRADIS, S. 2015.
Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27, 489-96.
- AGHALOO, T. L., KANG, B., SUNG, E. C., SHOFF, M., RONCONI, M., GOTCHER, J. E., BEZOUGLAIA, O., DRY, S. M. & TETRADIS, S. 2011. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*, 26, 1871-82.
- AMGEN, O. F. P. M. I. Prolia 60mg Injektionslösung - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- AMGEN, O. F. X. M. XGeva 120mg - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- BARON, R., FERRARI, S. & RUSSELL, R. G. 2011.
Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, 677-92.
- BEKKER, P. J., HOLLOWAY, D. L., RASMUSSEN, A. S., MURPHY, R., MARTIN, S. W., LEESE, P. T., HOLMES, G. B., DUNSTAN, C. R. & DEPAOLI, A. M. 2004. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in

- postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 19, 1059-66.
- BODEM, J. P., KARGUS, S., ENGEL, M., HOFFMANN, J. & FREUDLSPERGER, C. 2015. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1139-43.
- BRODSKY, K. 2017. *Enzym- und immunohistochemische Analysen des zellulären Knochenmetabolismus bei der Osteoporoseinduktion im tiermodell*. Doktor der Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- CACKOWSKI, F. C., ANDERSON, J. L., PATRENE, K. D., CHOKSI, R. J., SHAPIRO, S. D., WINDLE, J. J., BLAIR, H. C. & ROODMAN, G. D. 2010. Osteoclasts are important for bone angiogenesis. *Blood*, 115, 140-9.
- CHANG, J., HAKAM, A. E. & MCCAULEY, L. K. 2018. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep*, 16, 584-595.
- CHEONG, S., SUN, S., KANG, B., BEZOUGLAIA, O., ELASHOFF, D., MCKENNA, C. E., AGHALOO, T. L. & TETRADIS, S. 2014. Bisphosphonate uptake in areas of tooth extraction or periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 2461-8.
- CREMERS, S. & PAPAPOULOS, S. 2011. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49, 42-9.
- EBETINO, F. H., HOGAN, A. M., SUN, S., TSOUMPRAS, M. K., DUAN, X., TRIFFITT, J. T., KWAASI, A. A., DUNFORD, J. E., BARNETT, B. L., OPPERMANN, U., LUNDY, M. W., BOYDE, A., KASHEMIROV, B. A., MCKENNA, C. E. & RUSSELL, R. G. 2011. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49, 20-33.
- FASSIO A., B. F., IDOLAZZI L., VIAPIANA O., ROSSINI M., GATTI D. 2017. Drug-induced ONJ: the state of the art.
- FLEISCH 1998. BP-Mechanisms of action.

- FRANCIS, M. D. 1969. The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates. *Calcified Tissue Research*, 3, 151-162.
- FRANCIS, M. D., RUSSELL, R. G. & FLEISCH, H. 1969. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*, 165, 1264-6.
- GACCHE, R. N. & MESHRAM, R. J. 2014. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta*, 1846, 161-79.
- GUO, Z., CUI, W., QUE, L., LI, C., TANG, X. & LIU, J. 2020. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 49, 298-309.
- H. DEVLIN, P. S., F. LUTHER 1994. Alveolar bone resorption: A histologic study comparing bone turnover in the edentulous mandible and iliac crest. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 71, 478-481.
- HIMELSTEIN, A. L., FOSTER, J. C., KHATCHERESSIAN, J. L., ROBERTS, J. D., SEISLER, D. K., NOVOTNY, P. J., QIN, R., GO, R. S., GRUBBS, S. S., O'CONNOR, T., VELASCO, M. R., JR., WECKSTEIN, D., O'MARA, A., LOPRINZI, C. L. & SHAPIRO, C. L. 2017. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 317, 48-58.
- HINCHY, N. V., JAYAPRAKASH, V., ROSSITTO, R. A., ANDERS, P. L., KORFF, K. C., CANALLATOS, P. & SULLIVAN, M. A. 2013. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol*, 49, 878-886.
- HUJA, S. S., FERNANDEZ, S. A., HILL, K. J. & LI, Y. 2006. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 288, 1243-9.
- KHAN, A. A., MORRISON, A., HANLEY, D. A., FELSEMBERG, D., MCCAULEY, L. K., O'RYAN, F.,

- REID, I. R., RUGGIERO, S. L., TAGUCHI, A., TETRADIS, S., WATTS, N. B., BRANDI, M. L., PETERS, E., GUISE, T., EASTELL, R., CHEUNG, A. M., MORIN, S. N., MASRI, B., COOPER, C., MORGAN, S. L., OBERMAYER-PIETSCH, B., LANGDAHL, B. L., AL DABAGH, R., DAVISON, K. S., KENDLER, D. L., SANDOR, G. K., JOSSE, R. G., BHANDARI, M., EL RABBANY, M., PIERROZ, D. D., SULIMANI, R., SAUNDERS, D. P., BROWN, J. P., COMPSTON, J. & INTERNATIONAL TASK FORCE ON OSTEONECROSIS OF THE JAW. 2015. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 30, 3-23.
- KIM, R. H., LEE, R. S., WILLIAMS, D., BAE, S., WOO, J., LIEBERMAN, M., OH, J. E., DONG, Q., SHIN, K. H., KANG, M. K. & PARK, N. H. 2011. Bisphosphonates induce senescence in normal human oral keratinocytes. *J Dent Res*, 90, 810-6.
- KOCH, F. P., WALTER, C., HANSEN, T., JAGER, E. & WAGNER, W. 2011. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*, 15, 63-6.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2009. *Taschenlehrbuch Histologie; 3. Auflage*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- MARSHALL, J. K., THABANE, M. & JAMES, C. 2006. Randomized active and placebo-controlled endoscopy study of a novel protected formulation of oral alendronate. *Dig Dis Sci*, 51, 864-8.
- MARX, R. E. 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61, 1115-1117.
- MATSUO, K. & IRIE, N. 2008. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*, 473, 201-9.
- MORETTI, F., PELLICIONI, G. A., MONTEBUGNOLI, L. & MARCHETTI, C. 2011. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis

- of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112, 777-82.
- MUCKE, T., JUNG, M., MITCHELL, D. A., WOLFF, K. D., WAGENPFEIL, S., STOCKMANN, P., KESTING, M. R. & DEPPE, H. 2016a. Do measurements of inflammatory mediators in blood predict recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54, 286-9.
- MUCKE, T., KRESTAN, C. R., MITCHELL, D. A., KIRSCHKE, J. S. & WUTZL, A. 2016b. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol*, 20, 305-314.
- N.B. WATTS, P. B. 1999. Alendronate increases Spine and Hip Bone Mineral Density in Women With Postmenopausal Osteoporosis Who Failed to Respond to Intermittent Cyclical Etidronate.
- OTTO, S., PAUTKE, C., VAN DEN WYNGAERT, T., NIEPEL, D. & SCHIODT, M. 2018. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*, 69, 177-187.
- PABST, A. M., ZIEBART, T., ACKERMANN, M., KONERDING, M. A. & WALTER, C. 2014. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Investig*, 18, 1015-22.
- PABST, A. M., ZIEBART, T., KOCH, F. P., TAYLOR, K. Y., AL-NAWAS, B. & WALTER, C. 2012. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes--in vitro study. *Clin Oral Investig*, 16, 87-93.
- PIET C. DE GROEN, M. D., DIETER . LUBBE, M.B., CH.B., LAURENCE J. HIRSCH, M.D., ANASTASIA DAIFOTIS, M.D., WENDY STEPHENSON, M.D., M.P.H., DEBRA FREEDHOLM, B.S.N., SUZANNE PRYOR-TILLOTSON, M.S., MITCHEL J. SELENZNICK, M.D., HAIM PINKAS,

- M.D., AND KENNETH K. WANG, M.D. 1996.
Esophagitis associated with the use of Alendronate.
- PRIEMEL, M., VON DOMARUS, C., KLATTE, T. O.,
KESSLER, S., SCHLIE, J., MEIER, S., PROKSCH, N.,
PASTOR, F., NETTER, C., STREICHERT, T.,
PUSCHEL, K. & AMLING, M. 2010. Bone mineralization
defects and vitamin D deficiency: histomorphometric
analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-
hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*, 25,
305-12.
- RAIKKONEN, J., TASKINEN, M., DUNFORD, J. E.,
MONKKONEN, H., AURIOLA, S. & MONKKONEN, J.
2011. Correlation between time-dependent inhibition of
human farnesyl pyrophosphate synthase and blockade
of mevalonate pathway by nitrogen-containing
bisphosphonates in cultured cells. *Biochem Biophys Res
Commun*, 407, 663-7.
- RISTOW, O., GERNGROSS, C., SCHWAIGER, M.,
HOHLWEG-MAJERT, B., KEHL, V., JANSEN, H.,
HAHNEFELD, L., KOERDT, S., OTTO, S. & PAUTKE,
C. 2014. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover
in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates.
Br J Oral Maxillofac Surg, 52, 308-13.
- RISTOW, O., OTTO, S., TROELTZSCH, M., HOHLWEG-
MAJERT, B. & PAUTKE, C. 2015. Treatment
perspectives for medication-related osteonecrosis of the
jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 290-3.
- ROSSINI, M., ADAMI, G., ADAMI, S., VIAPIANA, O. &
GATTI, D. 2016. Safety issues and adverse reactions
with osteoporosis management. *Expert Opinion on Drug
Safety*, 15, 321-332.
- RUGGIERO, S. L. 2009. Bisphosphonate-related
osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and
subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 13-
8.
- RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J.,
GOODDAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B.,
O'RYAN, F., AMERICAN ASSOCIATION OF, O. &

- MAXILLOFACIAL, S. 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 1938-56.
- RUGGIERO, S. L., FANTASIA, J. & CARLSON, E. 2006. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102, 433-41.
- RUSSELL, R. G. 2007. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl 2, S150-62.
- RUSSELL, R. G. 2011. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49, 2-19.
- RUSSELL, R. G., WATTS, N. B., EBETINO, F. H. & ROGERS, M. J. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19, 733-59.
- SAAD, F., BROWN, J. E., VAN POZNAK, C., IBRAHIM, T., STEMMER, S. M., STOPECK, A. T., DIEL, I. J., TAKAHASHI, S., SHORE, N., HENRY, D. H., BARRIOS, C. H., FACON, T., SENECA, F., FIZAZI, K., ZHOU, L., DANIELS, A., CARRIERE, P. & DANSEY, R. 2012. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*, 23, 1341-7.
- SANDRO PEREIRA DA SILVA, J., PULLANO, E., RAJE, N. S., TROULIS, M. J. & AUGUST, M. 2019. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 48, 1289-1299.
- SANTOS-SILVA, A. R., BELIZARIO ROSA, G. A., CASTRO JUNIOR, G., DIAS, R. B., PRADO RIBEIRO, A. C. & BRANDAO, T. B. 2013. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115, e32-6.

- SCHUBERT, M., KLATTE, I., LINEK, W., MULLER, B., DORING, K., ECKELT, U., HEMPRICH, A., BERGER, U. & HENDRICKS, J. 2012. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*, 48, 349-54.
- SIDDIQUI, J. A. & PARTRIDGE, N. C. 2016. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)*, 31, 233-45.
- SIGL, V. & PENNINGER, J. M. 2014. RANKL/RANK - from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 25, 205-14.
- SPANOU, A., LYRITIS, G. P., CHRONOPOULOS, E. & TOURNIS, S. 2015. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis*, 21, 927-36.
- VANDONE, A. M., DONADIO, M., MOZZATI, M., ARDINE, M., POLIMENI, M. A., BEATRICE, S., CIUFFREDA, L. & SCOLETTA, M. 2012. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol*, 23, 193-200.
- VESCOVI, P., MANFREDI, M., MERIGO, E., MELETI, M., FORNAINI, C., ROCCA, J. P. & NAMMOUR, S. 2010. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*, 25, 101-13.
- WEBER, T. 2009. *Memorix Zahnmedizin*, Thieme.
- WILLIAMSON, R. A. 2010. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39, 251-255.
- YANG, G., SINGH, S., CHEN, Y., HAMADEH, I. S., LANGAEE, T., MCDONOUGH, C. W., HOLLIDAY, L. S., LAMBA, J. K., MOREB, J. S., KATZ, J. & GONG, Y. 2019. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone*, 124, 75-82.

ZHANG, X., HAMADEH, I. S., SONG, S., KATZ, J., MOREB, J. S., LANGAEE, T. Y., LESKO, L. J. & GONG, Y. 2016. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res*, 31, 336-40.

6 Anhang

ProbandInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Pilotstudie:

Pilotstudie: Systemische¹ und lokale² Veränderungen bei Osteonekrose³ des Kieferknochens

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt/Ärztin sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur ProbandInneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

¹ den gesamten Menschen betreffend

² örtlich

³ Absterben von Knochen oder Knochenteilen

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser Pilotstudie ist die Erforschung von Vorgängen im Kieferknochen von Patienten, die eine Therapie mit Medikamenten bekommen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Bei der Einnahme solcher Medikamente (Bisphosphonate oder Denosumab) kann es in sehr seltenen Fällen (0,04%) zu Nebenwirkungen kommen, bei denen schwere Entzündungen im Kieferknochen auftreten. Diese Nebenwirkungen treten meist bei Patienten auf, die diese Medikamente intravenös -also direkt ins Blut- bekommen. Aber auch bei der oralen – also als Tablette- Einnahme werden Fälle dieser Form von Entzündung berichtet. Da bisher nur wenig über die Entstehung und die genauen Vorgänge dieser Kieferknochenentzündung bekannt ist untersuchen wir Knochen und Blut von Patienten, die diese antiresorptiven Medikamente bekommen und vergleichen sie mit den Werten von Patienten, die diese Medikamente nicht nehmen. Dabei wird unter anderem verglichen, welche Eiweiße in welcher Menge gebildet werden. Es werden speziell Eiweiße analysiert, die für Knochenbildung und –abbau, Knochenstruktur und Entzündungsreaktionen verantwortlich sind.

Wir erwarten, mit dieser Pilotstudie den Grundstein für das bessere Verständnis der Entstehung von Knochenentzündungen in Verbindung mit Medikamenten zu setzen. Indem wir mehr über die genauen Vorgänge im Kieferknochen bei Patienten erfahren, die Medikamente einnehmen welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen, wollen wir die Basis zur Vermeidung und besseren Therapie setzen.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird am Universitätsklinikum Graz durchgeführt und es werden insgesamt 88 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird für Sie im Rahmen ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Graz stattfinden.

Folgende Maßnahmen werden routinemäßig durchgeführt, und die Ergebnisse für die Studie angewandt:

Röntgenbilder des Kieferknochens

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

- a. Es wird ihnen bei der Voruntersuchung, vor der geplanten Operation und 6 Wochen nach der Operation jeweils eine Blutprobe entnommen. Aus diesen Proben werden Laborparameter für den Knochenstatus und Vitamin D gemessen. Außerdem bestimmen wir die Menge, mit der bestimmte Eiweiße gebildet werden.
- b. Aus dem Knochenmaterial, das bei der Operation entnommen werden muss, wird eine Gewebeprobe genommen und die Mengen der Bildung

bestimmter Eiweiße ermittelt. Dabei wird kein Knochen entnommen, der nicht beim Standard-Eingriff entnommen werden würde.

Die wissenschaftlichen Untersuchungen und Experimente werden alle unter Einhaltung des geltenden Gentechnikgesetzes durchgeführt. Alle Arbeiten während der Studie unterliegen den Bestimmungen der Guten klinischen Praxis (GCP) sowie den ethischen Prinzipien, beschlossen in der Deklaration von Helsinki.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen. Es ist Ziel der Studie, neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, die in Zukunft sowohl anderen PatientInnen als auch gesunden Personen von Nutzen sein können.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Da die Studie im Verlauf einer bereits bestehenden Erkrankung und Behandlung ohne neue Medikamente stattfindet, sind keine Beschwerden und Risiken die vor, während oder nach der Untersuchung entstehen können, möglich. Über mögliche grundsätzliche krankheits- oder behandlungs-assoziierte Beschwerden werden sie von Ihrem/Ihrer behandelnden Arzt/Ärztin informiert.

Die Untersuchungen, die ausschließlich im Rahmen der Studie durchgeführt werden, können theoretisch zu geringen zusätzlichen Beschwerden führen. So kann es zu leichten Schmerzen oder zu Blutergüssen bei der Blutabnahme kommen.

5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Für die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist es sehr wichtig, dass die Forschungspersonen über alle von Ihnen eingenommenen Medikamente informiert werden, da diese den Knochenstoffwechsel beeinflussen können. Wir bitten Sie daher, die Einnahme aller Arzneimittel sowie aller Vitamin- und Mineralstoffpräparate (Präparat Einnahme, seit wann und in welcher Dosis) Ihrem/er Studienarzt/ärztin mitzuteilen, da diese für die Interpretation der Ergebnisse bedeutend sind. Eine Veränderung ihrer Behandlung ist jedoch nicht erforderlich.

6. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Da die für die Studie notwendigen Maßnahmen während Routinebehandlungen durchgeführt werden ist kein zusätzlicher Aufwand für die Studie erforderlich.

7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Die vorliegende Studie bedingt keine Symptome, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen. Sollten trotzdem im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, ersuchen wir Sie, diese Ihrem/er Arzt/Ärztin mitzuteilen.

8. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen. Ihr/e Studienarzt/ärztin wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend

informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr/e Studienarzt/ärztin entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen.

9. Datenschutz

Bei den Daten, die über Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhoben werden, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- 1) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer Sie direkt identifizierbar sind (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse...) und
- 2) pseudonymisierten (verschlüsselten) Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf Ihre Identität zulassen, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt werden.

Der Code wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt. Zugang zu Ihren nicht verschlüsselten Daten haben der Prüfarzt und andere Mitarbeiter des Prüfzentrums, die an der klinischen Prüfung oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte sowie Beauftragte von In- und/ oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung notwendig ist. Diese Personen unterliegen einer strengen Geheimhaltungspflicht.

Eine Weitergabe der Daten erfolgt nur in verschlüsselter Form. Auch für etwaige Publikationen werden nur die verschlüsselten Daten verwendet.

Sie können Ihre Einwilligung zur Erhebung Ihrer Daten jederzeit widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Sie erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Prüfung verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben haben Sie außerdem, sofern dies nicht die Durchführung der klinischen Prüfung beeinträchtigt, das Recht auf Einsicht in die von Ihnen erhobenen Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls Sie Fehler feststellen.

Sie haben auch das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen (www.dsb.gv.at)

Sämtliche Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten dem österreichischen Datenschutzgesetz in seiner gültigen Fassung sowie der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Auch die Dauer der Speicherung Ihrer Daten ist durch Rechtsvorschriften geregelt. Falls Sie Fragen zum Umgang mit Ihren Daten in dieser klinischen Prüfung haben, wenden Sie sich zunächst an Ihren Prüfarzt. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die am Prüfzentrum für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten. Datenschutzbeauftragte/r des Prüfzentrums, Krankenhausträger: Email des Datenschutzbeauftragten bzw. der Kontaktstelle

Anmerkung: ggf. sind hier mehrere Datenschutzbeauftragte zu nennen, wenn etwa MedUni und Krankenhausträger unterschiedliche Rechtspersonen darstellen.

10. Entstehen für die TeilnehmerInnen Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten und es erfolgt keine finanzielle Vergütung.

11. Kontaktperson für Fragen oder Widerrufrufe

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr/e

Studienarzt/ärztin und seinen/ihre MitarbeiterInnen gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als PatientIn und TeilnehmerIn an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Bitte wenden Sie sich auch an folgende Personen falls Sie Ihre Teilnahme widerrufen wollen, mit der Probenaufbewahrung oder der Verwendung Ihrer Daten nicht mehr einverstanden sind oder die Studie vorzeitig beenden möchten.

Name der Kontaktperson: Ines Föbl, MSc

Ständig erreichbar unter: 0316-385-72936

Name der Kontaktperson: Assoz. Prof. Dr. Michael Payer

Ständig erreichbar unter: 0316-385-3281

Name der Kontaktperson: Priv. Doz. Dr. Stephan Acham

Ständig erreichbar unter: 0316-385-81987

Name der Kontaktperson: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Obermayer-Pietsch

Ständig erreichbar unter: 0316-385-12383

12. Einwilligungserklärung

Name des Patienten:

Geb.Datum:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung **Pilotstudie: Systemische und lokale Veränderungen bei Osteonekrose des Kieferknochens** teilzunehmen.

Ich bin von Frau/Herrn (Dr.med.)

..... ausführlich und verständlich über die klinische Prüfung, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr. Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verwendet werden.

Für den Fall, dass ich aus der klinischen Prüfung ausscheide, bin ich einverstanden, dass meine Proben weiterhin aufbewahrt und analysiert werden, wie in dieser Information und – wenn zutreffend – in den Informationen zu den Substudien beschrieben:

ja

nein

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)