

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entstehung einer Osteonekrose des Kiefers unter
Bisphosphonat-Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tatjana Irina Gabbert
(geb. Jung)

aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung

Abstrakt auf Englisch / Deutsch	3
Einleitung	5
Zielstellung	8
Methodik	10
Ergebnisse	12
Diskussion	16
Literaturverzeichnis	25

Anteilsklärung	31
----------------------	----

Ausgewählte Publikationen

Artikel 1:	32
Falk Hoffmann, <u>Tatjana I. Jung</u> , Dieter Felsenberg, Gerd Glaeske: Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany ; Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2008; 17 (9): 896-903	
Artikel 2:	40
<u>Tatjana I. Jung</u> , Falk Hoffmann, Gerd Glaeske, Dieter Felsenberg: Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy ; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2010; 136 (3):363–370	
Artikel 3:	48
Dieter Felsenberg, Stefanie Lopez, <u>Tatjana I. Gabbert</u> , Bodo Hoffmeister: Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten: Bisphosphonattherapie, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, initiale Interventionen und Empfehlungen , Osteologie, 2012; 21 (3):207-212	
Artikel 4:	54
<u>Tatjana I. Gabbert</u> , Bodo Hoffmeister, Dieter Felsenberg (2015): Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients ; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology; 141 (4): 749-58	

Lebenslauf	64
------------------	----

Publikationsliste	68
-------------------------	----

Eidesstattliche Erklärung	70
---------------------------------	----

Danksagung	71
------------------	----

Entstehung einer Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie

Tatjana I. Gabbert (geb. Jung)

Abstrakt

Zielstellung: Die Einnahme von Bisphosphonaten (BPs) wird mit der Entstehung von Osteonekrosen des Kiefers (Englisch "ONJ") in Verbindung gebracht. Ziel dieser Dissertation war es, das klinische Krankheitsbild zu beschreiben, epidemiologische Fakten zur BP-Verordnung zu erheben und Risikofaktoren zu identifizieren, die das (frühere) Auftreten einer ONJ begünstigen.

Methoden: Es wurde ein Zentralregister für Kiefernekrosen unter BP-Therapie an der Charité-Universitätsklinik eingerichtet, in dem von 2005-2012 insgesamt 1229 Fälle gesammelt wurden. Epidemiologische Daten zur BP-Verschreibung (Indikation, Therapiedauer, Überleben unter BP-Therapie) wurden anhand von Krankenkassendaten, in einem gemeinsamen Projekt mit der Universität Bremen, erhoben. Unser Register selbst diente der detaillierten Analyse klinischer Aspekte und dem Vergleich der zeitlichen Dynamik bis zum Auftreten einer ONJ in Abhängigkeit des BP und der Grunderkrankung. Die Daten wurden, soweit möglich, nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Resultate: Ungefähr 0,1% der Deutschen Bevölkerung wurde jährlich mit einem intravenösen (i.v.) BP behandelt; wobei die behandelten Männer eine kürzere Lebenserwartung zeigten. Eine ONJ trat ab der 1. Gabe auf, im Median nach 25 Monaten. Ibandronat und Zoledronat führten signifikant früher zu einer ONJ als Pamidronat. Die sequentielle Einnahme verschiedener BP-Präparate verlängerte das ONJ-freie Überleben signifikant. Alter und eine begleitende Osteoporose hatten keinen Einfluss. Im Vergleich mit den epidemiologischen Daten der Krankenkasse fanden sich im Register unerwartet viele Frauen (2/3), Patienten mit Multiplem Myelom, und Zoledronat-behandelte Patienten. Zirka 67% der Patienten hatten eine Zahnextraktion unter BP-Therapie. Ein unauffälliger Zahnstatus findet sich bei 11% der Patienten. Das ONJ-freie Überleben war am schlechtesten für Patienten mit Nierenkrebs, v.a. bei den Männern. Die Inzidenz einer ONJ für Osteoporotiker lag für Deutschland bei 0,001%.

Schlussfolgerung: Patienten mit höherer Lebenserwartung werden länger mit BPs therapiert, und entwickeln somit wahrscheinlicher eine ONJ. Wie früh diese auftritt hängt von mehreren Faktoren ab. In Bezug auf das persönliche Risiko, eine ONJ zu entwickeln, ermöglichen die Ergebnisse dieser Dissertation nun eine individuellere Beratung und Behandlung von Patienten unter BP-Therapie.

Development of an osteonecrosis of the jaw during bisphosphonate therapy

Tatjana I. Gabbert (geb. Jung)

Abstract

Aim: The use of bisphosphonates (BP) has been linked to the development of an osteonecrosis of the jaw (ONJ). This doctoral dissertation initially aimed to clinically describe this new disease. Then followed an epidemiologic analysis of BP prescription in Germany. Based on that, the major goal was to identify individual risk factors towards an ONJ among patients with underlying malignancies or osteoporosis.

Methods: A register (Register) for all cases of ONJ in Germany was installed at the Charité University Hospital and between 2005-2012, a total of 1229 cases were collected. Epidemiological information on BP use were analyzed from insurance claims data in a joint project with the University of Bremen. The Register itself served for detailed analysis of clinical aspects and to compare the duration of BP-treatment until an ONJ occurred for the different BPs and the various underlying diseases. If possible, all analyses were stratified by gender and age.

Results: Approximately 0.1% of the German public was treated with an i.v. BP per year. Men received i.v. BPs more often, but those under treatment died significantly earlier than women. An ONJ occurred after a median i.v. treatment time of 25 months. Ibandronate and Zoledronate users suffered from their ONJ significantly earlier than Pamidronate users. A sequential intake of two different BPs could significantly prolong treatment time. Age and a concomitant osteoporosis had no influence on treatment duration. In comparison to epidemiological data, the Register showed an unexpected accumulation of women, patients with multiple myeloma, and those treated with Zoledronate. Dental anamnesis showed a tooth extraction under BP-treatment in 67% of patients but 11% developed their ONJ spontaneously. The ONJ-free survival was poorest for patients with kidney cancer. Gender appears to be an additional risk factor for males in that subgroup. The incidence of an ONJ for patients with osteoporosis was 0,001%.

Conclusion: Life expectancy influences the duration of BP treatment and, hence, raises the chance of developing an ONJ. How soon an ONJ occurs depends on various risk factors such as the type of the underlying disease, the type and application of the BP, and sometimes on gender. The information gained from this doctoral thesis will help doctors to individually advise their patients on the risk to develop an ONJ under BP-treatment.

Einleitung

Im Jahr 2003 berichtete der Amerikanische Mund-Kiefer-Gesichtschirurg Robert Marx erstmals über eine Serie von 36 Tumorpatienten, die alle mit einem Bisphosphonat (BP) intravenös (i.v.) behandelt wurden und während dieser Therapie schwer heilbare Nekrosen des Kieferknochens ¹, im Englischen auch als "osteonecrosis of the jaw" (ONJ) beschrieben, erlitten.

Bisphosphonate

Bisphosphonate (BPs) sind chemische Substanzen, die als gemeinsame Struktur eine P-C-P Verbindung aufweisen, an deren zentralem Kohlenstoffatom zwei Seitenketten substituiert werden können. Je nach Substitution resultieren besondere chemische Eigenschaften und unterschiedliche biologische Wirksamkeiten ². Historisch gelang die erste Synthese eines BP dem Deutschen Chemiker Menschutkin im Jahr 1865 ³. Das chemische Grundgerüst ist stabil und metabolisch relativ inert, weshalb es frühzeitig von der Industrie eingesetzt wurde z.B. in Zahnpasta als Mittel gegen Zahnsteinbildung ⁴. Die erste medizinische Anwendung ist 1969 publiziert worden als Fallbericht zur Verhinderung extraossärer Verkalkungen bei Myositis ossificans ⁵. Die wissenschaftliche Arbeit der Folgejahre dokumentierte den hemmenden Effekt der BPs auf den Knochenumbau. Dadurch revolutionierte sich die Behandlung solcher Knochenkrankheiten, bei denen die Aktivität der Osteoklasten überwiegt (z.B. Morbus Paget). Seit den 1970ern werden BPs in der Onkologie zur Vermeidung skelettaler Ereignisse wie der Hyperkalzämie bei lytischer Knochenmetastasierung eingesetzt und seit kürzerer Zeit auch zur Verhütung von Knochenmetastasen. Als Therapeutikum bei Osteoporose werden sie seit den 1990ern benutzt^{4,6,7}.

Grundsätzlich können BPs oral oder i.v. verabreicht werden. Die orale Resorptionsrate beträgt <1%. Einmal in der Blutbahn angekommen, verteilt sich das BP zu 60-70% in den Knochen und wird zu 30-40% über die Nieren ausgeschieden². Ein geringer Prozentsatz wird von Leber und Milz aufgenommen ^{8,9}. Im Gegensatz zur Halbwertszeit im Blut (1-15h), beträgt diese an der Knochenoberfläche 150 bis 200 Stunden, und im Knochengewebe mehrere Jahre, was die lange andauernde Wirkung dieser Medikamente erklärt. BPs verlassen die Blutzirkulation höchstwahrscheinlich über parazellulären Transport und binden sich an das Hydroxylapatit an der Knochenoberfläche ⁹. Besondere Affinität haben BPs zu Kalziumionen im sauren Milieu der frischen Resorptionsflächen an der Knochenoberfläche, also dort wo Osteoklasten aktiv sind. Die

zelluläre Aufnahme erfolgt während der Knochenresorption vermutlich unspezifisch über Pinozytose oder Endozytose^{10,11}. Intrazellulär besteht die Hauptwirkung der (Amino-)BPs in der biochemischen Hemmung des Mevalonat-Umbaus, so dass in der Folge weniger prenylierte Proteine entstehen, und die Synthese von Cholesterin gehemmt wird⁴. Molekulare Folgen für die Zelle sind u.a. fehlerhafte Membranproteine und ein daraus resultierender programmierter Zelltod, die Apoptose¹². Der klinische Haupteffekt ist somit die Hemmung der Knochenresorption. Weitere belegte Effekte der BPs sind der Einfluss auf Osteoblasten und Osteozyten (Erhöhung der Anzahl)¹³, auf das Immunsystem¹⁴, auf die Angiogenese¹⁵, und auf Tumorzellen selbst (pro-apoptotischer Effekt und direkte toxische Schädigung)^{16,17}.

In Deutschland waren im Zeitraum dieser Dissertation folgende BPs zugelassen: in oraler Applikation Alendronat, Clodronat, Etidronat, Ibandronat und Risedronat; in i.v. Applikation Clodronat, Ibandronat, Pamidronat und Zoledronat¹⁸. In Bezug auf das Patientengut dieser Dissertation waren die Indikationen zur BP-Therapie in erster Linie die Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bei Krebspatienten und erst in zweiter Linie die Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose.

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrosen beschreiben den Gewebsuntergang bzw. das Absterben eines lokalen Knochenabschnitts mit darauffolgender Sinterung. Als Folge bleibt zumeist eine geschwächte Knochenstruktur zurück. Alle Osteonekrosen weisen eine unzureichende oder keine Blutversorgung auf. Prinzipiell werden vier Arten unterschieden: die posttraumatische nach Verletzung, die Osteoradionekrose, die septische als Folge einer Infektion, und die aseptische Osteonekrose z.B. bei Durchblutungsstörungen^{19,20}.

Eine Nekrose speziell des Kieferknochens wurde historisch erstmals bei Arbeitern der Streichholzindustrie beschrieben. Die Arbeiter wiesen neue Verknöcherungen am Kiefer auf, während der ursprüngliche Kieferknochen unter Eiterbakterien zerfiel. Diese Arbeiter waren jedoch weißem Phosphor ausgesetzt, welcher im Gegensatz zu den chemisch stabilen BPs vielfältige Oxidationsvorgänge durchlaufen konnte^{21,22}. Aus der Onkologie und Radiologie ist man seit langem mit der Entität von Osteoradionekrosen vertraut. Die in der Strahlentherapie verwendeten ionisierenden Strahlen können sowohl die Knochenzellen, als auch die Blutgefäße und das kollagene Knochengestütz dauerhaft schädigen²³. Sind Patienten mit Kopf-Hals-

Tumoren betroffen, so treten eventuelle Osteoradionekrosen bevorzugt im Unterkiefer-Seitenzahnggebiet auf, da dies häufig im Bestrahlungsfeld liegt.

In den Jahren 2003 und 2004 wurden erstmals Fallserien von Osteonekrosen unter BP-Therapie bei Krebspatienten beschrieben^{1,24}. Die meisten Patienten präsentierten sich mit folgenden Symptomen: Kieferschmerzen, Wundheilungsstörungen, die therapierefraktär auf Antibiotika reagierten, und freiliegendem Knochen^{25,26}. Die zahnärztliche Anamnese ergab in der Mehrzahl Hinweise auf zuvor durchgemachte Zahnextraktionen bzw. Implantat-Einsätze, fehlsitzende Prothesen oder Parodontitis. Dennoch trat die ONJ auch spontan auf²⁷⁻²⁹.

Das Ausmaß der ONJ wird in vier Grade unterteilt. Grad 1 zeigt nur unspezifische Symptome / Befunde und eine Nekrose ist noch nicht nachweisbar. Ab Grad 2 gibt es eine nachweisbare Nekrose bei freiliegendem Kieferknochen bzw. Fistel zum Knochen. Ab Grad 3 bestehen zusätzlich Symptome einer Infektion. Bei Grad 4 dehnt sich die Nekrose über den alveolären Anteil des Kieferknochens hinaus aus. Insgesamt erweist sich die Behandlung als schwierig und langwierig. In einigen Fällen kann keine vollständige Heilung herbeigeführt werden und es kommt zur Einschränkung der Lebensqualität^{28,30,31}. Die aktuellen (inter-)nationalen Experten Gremien empfehlen grundsätzlich eine adäquate Patientenaufklärung, prophylaktische Zahn-sanierungen vor Beginn einer BP-Therapie, die initiale Anwendung konservativer Methoden (Antibiotika und Schmerztherapie), und bei Patienten mit einer Kiefernekrose ab Grad 2 eine unterstützende chirurgische Sanierung mit Nekrosektomie und Weichteildeckung^{32,33}.

Die Pathophysiologie zur Entstehung einer ONJ unter BP-Therapie bleibt in Teilen ungeklärt. Dennoch besteht zunehmend Evidenz für ein multifaktorielles Geschehen. Laut aktuellem Kenntnisstand spielen folgende Faktoren höchstwahrscheinlich eine Rolle: die veränderte Umbaufähigkeit des Knochens während einer BP-Therapie, eine lokale Entzündung oder Infektion z.B. im Bereich der Mundschleimhaut oder der Zähne, und die Inhibition der Angiogenese durch das BP selbst oder durch andere medikamentöse / endogene Einflussgrößen. Weitere Hypothesen diskutieren als Ko-Faktoren eine angeborene bzw. erworbene Immunschwäche z.B. aufgrund einer Chemotherapie, sowie einen toxischen Effekt der BPs auf Weichteilgewebe wie z.B. den Epithelien der Mundschleimhaut^{32,34}.

Risikofaktoren für Patienten

BPs werden weltweit umfangreich verordnet. In Deutschland werden zirka 15% der Osteoporotiker mit BPs behandelt und aus der Onkologie sind sie als Therapie-Komponente nicht mehr wegzudenken^{35,36}. Die Inzidenz einer ONJ bei Osteoporotikern wird für Deutschland von uns mit zirka 0,001% angegeben³⁴. Bei Tumorpatienten wird von kumulativen Inzidenzen um 1,8-12%³⁷⁻³⁹ ausgegangen, wobei die wenigen kontrollierten Studien der jüngeren Vergangenheit zu niedrigeren Inzidenzen tendieren⁴⁰⁻⁴². Eine ONJ tritt demnach überwiegend bei den i.v. behandelten Patienten mit maligner Grunderkrankung auf, vor allem bei Patienten mit metastasiertem Brust- oder Prostatakrebs bzw. mit einem Multiplem Myelom^{28,43,44}. Es muss also zwischen Tumorpatienten und Osteoporotikern deutlich unterschieden werden. Auch andere Antiresorptiva, wie z.B. Denosumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den RANK-Ligand, werden seit kurzem mit dem Risiko einer ONJ assoziiert⁴⁵. Diese Medikamentengruppe ist jedoch nicht Bestandteil dieser Dissertation.

Patienten mit einer Osteoporose erhalten häufiger orale BPs (z.B. Alendronat, Risedronat oder Ibandronat) oder sie erhalten eine Infusion mit Zoledronat 5 mg, 1x/Jahr oder eine Injektion mit Ibandronat 3 mg, alle 3 Monate. Tumorpatienten hingegen werden vorwiegend mit einer monatlichen i.v. BP-Applikation behandelt. Die am häufigsten verordneten BPs bei diesen Patienten sind Amino-BPs wie Pamidronat, Zoledronat oder Ibandronat¹⁸. Die i.v. versus orale Applikation erhöht laut Literatur das Risiko eine ONJ zu erleiden^{25,46}, ebenso wie die Anzahl der insgesamt erhaltenen i.v. Dosierungen^{47,48}. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Tumorpatienten häufiger von der Nebenwirkung einer ONJ betroffen sind. Natürlich wiegt in dieser Patientengruppe auch die Anzahl der Ko-Morbiditäten und der Ko-Medikationen schwerer, was eine zusätzliche Risikoerhöhung bedeuten kann. Endogene zytotoxische Mediatoren und die Chemotherapeutika an sich beeinträchtigen eventuell zusätzlich die Fähigkeit des Knochens einer Infektion zu widerstehen und sich umzubauen^{38,49,50}.

Die meisten Berichte in der Literatur sind Fallserien, retrospektive Datenanalysen, oder Krankenkassenanalysen anhand von kodierten Patientenakten^{38,51,52}. Bislang gab es nur einige prospektive Studien zur ONJ aus der Onkologie⁵³ oder von Seiten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen⁵⁴. Die Einrichtung eines nationalen Registers, wie das unsere, wurde bisher einzig in Deutschland umgesetzt. Nur wenige Wissenschaftler haben den Zeitraum zwischen erster BP-Einnahme und dem Auftreten einer ONJ untersucht^{48,55,56}. Die in dieser Dissertation erhobenen

Daten zum klinischem Verlauf, zu individuellen Risikofaktoren und zur zeitlichen Dynamik der Erkrankung sollen es den behandelnden Ärzten erleichtern, die Gefahr einer potenziellen Kiefernekrose realistisch einzuordnen und patientenorientiert zu kommunizieren.

Zielstellung

Ziel dieser Dissertation war die Analyse aller in Deutschland registrierten Fälle einer ONJ unter BP-Therapie. Dieses Ziel bedurfte in erster Linie den selbständigen Aufbau eines prospektiv geführten nationalen Registers in Zusammenarbeit mit mehreren Institutionen der Pharmakovigilanz in Deutschland, sowie der aktiven persönlichen Rekrutierung von Fällen. Aus diesem Register konnten dann Rückschlüsse gezogen werden zum genauen klinischen Verlauf, zum betroffenen Patientengut, und zu spezifischen Medikamenten-Einnahmen. Die Einrichtung des "Zentralregisters für Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie" (Register) stellte also den Grundstein dieser Dissertation dar.

Beim Auftreten neuer unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind zu Beginn epidemiologische Daten über die Prävalenz des Medikamenteneinsatzes in der Bevölkerung erforderlich. Die Auswertung großer Datensätze aus Quellen des Gesundheitswesens (z.B. Krankenkassen-Daten) erlaubt Rückschlüsse darüber, wie häufig selbst seltene Nebenwirkungen auftreten und wie die Medikamenten-Verordnungen in der Praxis tatsächlich vonstattengehen⁵⁷. Nächstes Ziel dieser Dissertation war also, im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit dem Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen ("Abteilung für [Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung](#)" von Prof. Dr. med. Gerd Glaeske), die Verordnungssituation für Deutschland darzustellen. Die folgenden Fragestellungen wurden hierzu recherchiert: a) Welche i.v. BPs werden am häufigsten verordnet? b) Wie lange dauert eine solche Therapie in der Regel an? c) Gibt es geschlechtsspezifische oder altersspezifische Unterschiede?

Weiteres Ziel der Dissertation war das Herausarbeiten eines Risikoklientels. Hierzu wurde in einem erneuten Kooperationsprojekt mit der Universität Bremen eine vergleichende Untersuchung von Behandelten und Betroffenen durchgeführt. Hierzu wurden die epidemiologischen Daten der Gmünder ErsatzKasse (GEK) mit ihren 1,6 Millionen Versicherten und die ersten ~600 Fällen unseres Registers analysiert. Da der klinische und somit auch zeitliche Verlauf bis zum Auftreten einer ONJ relevant ist, wurde in einem zweiten Teil dieses Projektes untersucht,

wie lange die Überlebensdauer von mit i.v. BP behandelten Patienten laut Krankenkassen-Daten ist.

Als weiteres Ziel sollte für die seltener betroffenen Patienten mit Osteoporose die Inzidenz des Auftretens einer ONJ unter oraler BP-Therapie für Deutschland ermittelt werden. Zusätzlich diente diese Subgruppen-Analyse der Beschreibung potentieller auslösender Faktoren (z.B. zahnärztliche Interventionen) und eventuell negativen Einfluss nehmender Ko-Morbiditäten.

Letztes Ziel dieser Dissertation war die Identifizierung von Faktoren, die das zeitlich frühere Auftreten einer ONJ beeinflussen können. Hierzu wurden 963 Tumorpatienten unter i.v. BP Therapie ausführlich analysiert. Aufgrund der hohen Fallzahlen konnten die verschiedenen Tumoren, die unterschiedlichen BPs, und systemische Faktoren wie Alter und Geschlecht einander vergleichend gegenübergestellt werden. Auch der Einfluss sequentieller Gaben verschiedener BPs im Vergleich zur Gabe einer einzigen Art von BP wurde untersucht. Gesamtziel dieses Arbeitsabschnittes war, die zeitliche Dynamik der Arzneimittelnebenwirkung näher zu erforschen.

Methodik

Zentralregister

Das "Zentralregister für Osteonekrosen des Kiefers" (Register) wurde im Herbst 2004 am "Zentrum für Muskel- und Knochenforschung" (ZMK) der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, eingerichtet. Nach Begutachtung durch die Ethikkommission der Charité im Jahr 2005 (Protokoll EA4/102/05) begann die aktive Rekrutierung von Fällen. Finanziert wurde das Register aus Eigenmitteln der Charité (ZMK) von 2004 bis dato, aus Mitteln der studentischen Forschungsförderung der Charité (2006-2008), und über einen Zeitraum von drei Jahren (2006-2008) durch die gemeinnützige Elsbeth Bonhoff Stiftung ⁵⁸.

Die erhobenen Fälle erreichten das Register in der Mehrzahl (53,7%) über wiederholte Anfragen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, dem BfArM ⁵⁹. Die übrigen Fälle stammten aus anderen Krankenhäusern (17,9%), der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Charité (15,7%) und von niedergelassenen Arztpraxen (12,7%). Die letzten drei Quellen meldeten direkt an das Register dank aktiver Patientenrekrutierung durch uns während ärztlicher

Fortbildungsserien, Teilnahme an Kongressen, veröffentlichten Publikationen, und postalischem Anschreiben aller niedergelassenen Zahnärzte Berlins, aller niedergelassenen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und aller Tumorzentren Deutschlands. Das ZMK stellte dazu auf seiner Website alle notwendigen Melde- und Informationsbögen für Arzt und Patient als Download zur Verfügung inkl. einer Einverständniserklärung für die Patienten⁶⁰. Die Mitarbeiter des ZMK wiederum leiteten alle direkt gemeldeten Fälle an das BfArM weiter⁶¹.

Die Patientendaten wurden anonymisiert gespeichert. Erhobene Daten beinhalteten Angaben zum klinischen Befund inkl. Zahnstatus/-anamnese, histologische & radiologische Befunde, zur internistischen Anamnese inkl. Grunderkrankungen und Medikamenten-Einnahmen im zeitlichen Verlauf, zur Therapie der ONJ, sowie zu Alter und Geschlecht. Es wurden nur Fälle aufgenommen, die eine validierte klinische Diagnose einer ONJ aufwiesen und in dem betroffenen Bereich keiner Bestrahlung ausgesetzt waren³². Bis zum 21. September 2012 wurden im Register 1229 Fälle von Kiefernekrosen unter BP-Therapie erfasst.

Epidemiologische Daten

Der Beitrag zur epidemiologischen Situation der BP-Verschreibungen in Deutschland basierte auf Daten der gesetzlichen Gmünder ErsatzKasse (GEK), auf die unsere Bremer Kooperationspartner Zugriff hatten. Die GEK versichert zirka 1,9% der Bevölkerung in allen Regionen Deutschlands. Im ersten Ansatz wurde anhand von ambulanten Abrechnungsdaten erhoben, welche BPs im Jahr 2006 am häufigsten und bei welchem Anteil der Bevölkerung verordnet worden sind. Des Weiteren wurde untersucht, welche Diagnosen bei den Patienten in den zwölf Monaten vor dem Start ihrer BP-Therapie gestellt wurden. Außerdem wurde geprüft, wie lange die Patienten ihre BP-Therapie erhielten und ob es geschlechtsspezifische Unterschiede gab. Im nächsten Schritt wurden die validierten Fälle des Registers den epidemiologischen Daten der GEK gegenübergestellt. Es wurden Unterschiede in Bezug auf die Grunderkrankung für beide Geschlechter analysiert, ebenso wie Unterschiede in der Art der BP-Einnahme. Letztlich wurde noch alleinig anhand der Versorgungsdaten untersucht, wie lange die Patienten nach Beginn ihrer i.v. BP-Therapie überlebten, stratifiziert nach Geschlecht und Grunderkrankung.

Subgruppen-Analyse der Osteoporotiker

Osteoporosepatienten wurden zu folgenden Faktoren analysiert: zuletzt eingenommenes BP, Länge der BP-Therapie bis zum Auftreten der ONJ, Häufigkeitsverteilung der Ko-Morbiditäten,

der gängigsten klinischen Symptome, und der Besonderheiten im Zahnstatus. Des Weiteren wurde die Inzidenz einer ONJ für Osteoporotiker in Deutschland mathematisch ermittelt unter Zuhilfenahme von Bevölkerungsdaten des Jahres 2009 aus der BEST-Studie ⁶².

Risikofaktoren bei Tumorpatienten und Zeitpunkt der Erstdiagnose einer ONJ

Zielvariable war hier stets die Dauer der BP-Therapie bis zum Eintreten der ONJ. Dazu wurden nur solche Tumorpatienten des Registers eingeschlossen, die mit einem oder maximal zwei sequentiell verordneten BPs i.v. behandelt worden waren. Alle Ergebnisse wurden vergleichend nach Typ des BP, Art der malignen Grunderkrankung und nach Geschlecht stratifiziert. Für die einzelnen Untergruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven bis zum Auftreten einer ONJ erstellt. Zusätzlich wurde der potentielle Einfluss einer Osteoporose als Nebendiagnose und der des Lebensalters statistisch untersucht.

Ergebnisse

Klinisches Bild (mehrere Abstracts: z.B. Jung et al. 2007)

Eine Zwischenanalyse der ersten 383 Fälle anlässlich von Kongresspräsentationen im Jahr 2007 ergab folgende Übersicht über die im Register aufgeführten Patienten mit ONJ ^{28,63}. Frauen waren doppelt so häufig betroffen wie Männer. Zirka 85% der Patienten waren aufgrund einer malignen Erkrankung mit BPs behandelt worden und 3% aufgrund einer Osteoporose. Bei 12% war die Osteoporose bzw. die Tumorerkrankung jeweils als Nebendiagnose gestellt worden. Zwei Drittel der Patienten waren mit einem einzigen BP behandelt worden, dies war zumeist Zoledronat (83%) gefolgt von Pamidronat (12%) und Ibandronat bzw. Alendronat (je 2,5%). Eine Zahnextraktion war mit 67% die häufigste vorangegangene zahnärztliche Intervention, jedoch entwickelten zirka 11% der Patienten ihre ONJ spontan, im Sinne einer unauffälligen zahnärztlichen Anamnese.

Der Unterkiefer war doppelt so häufig von einer ONJ betroffen wie der Oberkiefer; vor allem im Bereich der (prä-) molaren Seitenzähne. Bei 26,7% der Patienten dehnte sich die Kiefernekrose über ≥ 2 Kieferquadranten aus. Die häufigsten genannten Symptome waren Infektionen (33%), Schleimhautveränderungen (21%), Wundheilungsstörungen (21%), freiliegender Knochen (12%) und Schmerzen (8%). Die Therapie der ONJ bestand zu diesem Zeitpunkt überwiegend aus rein

chirurgischen (45%), seltener aus rein konservativen Interventionen (13%), wie z.B. einer Antibiotikatherapie. Eine Kombinationstherapie wurde in 42% der Fälle beschrieben und bot mit 38% die höchste Rate an kompletter Remission.

Epidemiologische Daten aus Deutschland (Artikel 1: Hoffmann et al. 2008)

Die Daten aus der Versorgungsforschung ergaben⁵⁷, basierend auf der Analyse von Krankenkassendaten der GEK, dass im Jahr 2006 hochgerechnet 83.112 Patienten mit einem i.v. BP ambulant behandelt worden sind. Dies entspricht 0,1% der Deutschen Bevölkerung. Die Behandlung erfolgte umso häufiger, je älter die Patienten waren. Zirka 73% der Patienten wurden in den zwölf Monaten zuvor wegen einer malignen Grunderkrankung behandelt. Die Zahl der neuen BP-Verordnungen stieg in den Jahren 2001-2006 stetig an, und Männer (57,8%) wurden insgesamt häufiger mit i.v. BPs behandelt als Frauen (42,2%). Das am häufigsten verordnete i.v. BP war Zoledronat (53,7%) gefolgt von Ibandronat (25,8%), Pamidronat (20,2%) und Clodronat (0,3%). Die mediane BP-Therapie-Dauer lag bei 3,5 Monaten für Männer und bei 5,7 Monaten für Frauen, wobei die kürzere Einnahmedauer bei Männern signifikant durch den früher eintretenden Tod beeinflusst wurde. Betrachtet man nur die Überlebenden, ergab sich im Beobachtungszeitraum eine mediane Behandlungsdauer von circa 8 Monaten ohne geschlechtsspezifische Unterschiede in der kumulativen Dosis.

Vergleich der validierten Fälle des Registers mit den Daten der Versorgungsforschung (Artikel 2: Jung et al. 2010)

356 Patienten des Registers, die die Diagnose einer ONJ unter i.v. BP-Medikation in den Jahren 2004-2006 erhalten hatten wurden verglichen mit 1075 Patienten der GEK, die im gleichen Zeitraum eine Therapie mit i.v. BPs begonnen hatten⁶⁴. In Bezug auf die Grunderkrankung konnte geschlechtsspezifisch gezeigt werden, dass die Zahl der Männer mit Multiplem Myelom im Register (36,4%) unerwartet höher lag, als man es aus den epidemiologischen Daten (16,2%) erwartet hätte. Männer mit Grunderkrankungen mit schlechter Prognose (z.B. Lungenkrebs) waren im Register kaum vertreten. Auch bei den Frauen gab es eine überproportionale Häufung von Multiplem Myelom im Register (27,8%) im Vergleich zur epidemiologischen Ausgangslage (6,5%). Im untersuchten Zeitraum waren laut GEK 18,8% der mit einem i.v. BP behandelten Frauen Osteoporotiker; zum damaligen Zeitpunkt fand sich jedoch kein einziger solcher Fall im Register wieder.

Bei Männern spiegelte die prozentuale Verteilung der applizierten BPs im Register die ambulante Verordnungssituation in Deutschland wieder. Bei Frauen lag die Verteilung der unterschiedlichen BP-Verordnungen signifikant anders: 82,9% der Patientinnen im Register hatten zuletzt Zoledronat erhalten, wohingegen dies nur bei 46,4% der i.v. behandelten Frauen in der Bevölkerung verordnet worden war. Dies betraf am eindrucklichsten die Untergruppe mit Brustkrebs.

Bezüglich des generellen Überlebens nach Beginn einer i.v. BP Therapie konnte für Männer nach 24 Monaten eine signifikant schlechtere Rate (39,3%) als für Frauen (65,4%) aufgezeigt werden. Stratifiziert nach den häufigsten Grunderkrankungen ergaben sich bei beiden Geschlechtern ebenso signifikante Unterschiede. Die Überlebensraten nach 24 Monaten i.v. BP-Therapie lagen bei Männern mit einem Multiplem Myelom bei 58,8%, beim Prostata-Krebs bei 43,7%, und bei nur 14,5% bei anderen Grunderkrankungen wie z.B. Lungenkrebs. Bei den Frauen lebten nach 24 Monaten noch 98,7% der Osteoporotiker, 60,9% der Frauen mit Brustkrebs und noch 42,3% derjenigen mit anderen Malignitäten.

Subgruppenanalyse der betroffenen Osteoporotiker (Artikel 3: Felsenberg et al. 2012)

Es wurden binnen 8 Jahren, 95 Patienten mit Osteoporose registriert, die eine ONJ unter BP-Therapie erlitten hatten, also im Durchschnitt 12 Fälle pro Jahr³⁴. Bevölkerungsanalysen für Deutschland aus dem Jahr 2009 haben gezeigt, dass pro Jahr 957.600 Patienten mit Osteoporose mit einem BP behandelt werden⁶⁵. Daraus ergibt sich für Osteoporotiker die Inzidenz einer ONJ unter BP-Therapie von circa 1,25/100000 Patienten pro Jahr. Die betroffenen Osteoporotiker des Registers waren zu 83% Frauen. Circa 94% aller Osteoporotiker im Register waren mit einem einzelnen BP behandelt worden. Von denen erlitt die Mehrheit ihre ONJ unter Alendronat (72,6%), gefolgt von Ibandronat (17,9%), und Risedronat (8,3%). Die Ibandronat-Gaben erfolgten zu 50% intravenös. Nur eine Patientin erlitt eine ONJ unter i.v. Zoledronat. Wurde nur ein BP verschrieben, so trat die ONJ nach mindestens 3 bis höchstens 65 Monaten nach Therapiebeginn auf, im Median nach 21 Monaten. Der Entstehung einer ONJ gingen in dieser Untergruppe laut zahnärztlicher Anamnese am häufigsten Zahnextraktionen voraus. Häufige Begleiterkrankungen der betroffenen Osteoporotiker waren Diabetes, Rheuma, COPD und Schilddrüsenerkrankungen sowie zuvor durchlebte Malignome und dem Alter entsprechende Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Risikofaktoren, die bei Tumorpatienten das frühere Auftreten einer Kiefernekrose fördern

(Artikel 4: Gabbert et al. 2014)

Es wurden 963 Patienten des Registers mit maligner Grunderkrankung analysiert, die alle mit einem bzw. maximal zwei BPs i.v. behandelt worden waren ⁶⁶. Insgesamt 60% der Patienten waren Frauen, das Durchschnittsalter der Behandelten bei Erstdiagnose lag bei $66,3 \pm 9,3$ Jahren. Die Indikation zur i.v. BP-Behandlung bestand aufgrund von Brustkrebs bei 36,0%, aufgrund eines Multiplen Myeloms bei 23,6%, aufgrund von Prostatakrebs bei 16,3%, von Nierentumoren bei 4,4%, von hämatologischen Malignitäten bei 1,3%, von anderen Krebsarten bei 3,7%, und aufgrund unbekannter Krebserkrankungen bei 14,8% der Patienten. Die Mehrzahl (82,1%) war mit einem einzigen i.v. BP behandelt worden. Das zuletzt verabreichte BP war der Häufigkeit nach Zoledronat (81,0%), Pamidronat (9,7%) bzw. Ibandronat (9,3%). Die mediane Gesamteinnahmedauer aller Patienten bis zum Auftreten einer ONJ betrug 25,0 Monate und war vom Alter bei Erstdiagnose der ONJ unabhängig.

Bei Patienten, die nur mit einem i.v. BP behandelt wurden, fanden sich signifikante Unterschiede in der Einnahmedauer zwischen den einzelnen Präparaten, wobei Ibandronat (17 Monate) und Zoledronat (21,5 Monate) im Median signifikant kürzer verabreicht wurden als Pamidronat (42 Monate). Die sequentielle Verordnung von zwei verschiedenen BPs konnte die Gesamteinnahmedauer bis zum Auftreten einer ONJ signifikant verlängern, im Mittel sogar nahezu verdoppeln. Die aktuelle Einnahmedauer von Patienten unter i.v. Ibandronat-Therapie verlief signifikant kürzer als erwartet, wenn zuvor bereits Zoledronat verabreicht worden war. Diesen Effekt sah man nicht bei einer vorhergehenden Behandlung mit Pamidronat.

Eine spezifische Analyse der Grunderkrankungen bei Patienten unter alleiniger Zoledronat-Behandlung ergab, dass Patienten mit Nierentumoren deutlich früher eine ONJ entwickelten als solche mit Multiplem Myelom oder Brustkrebs. Des Weiteren entwickelten Männer mit Nierentumoren deutlich früher eine ONJ als Frauen. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied bestand beim Multiplem Myelom nicht. Die Präsenz einer Osteoporose als Nebendiagnose hatte keinen Einfluss auf die zeitliche Entwicklung einer ONJ unter BP-Therapie.

Das Kiefernekrosen-freie Überleben unterschied sich für beide Geschlechter signifikant in Abhängigkeit des verabreichten BPs; sequentielle BP-Anwendungen wurden von dieser Analyse ausgenommen. Generell hatten nach 24-monatiger Therapie bereits 52,6% der Frauen und 52,8%

der Männer eine ONJ erlitten. Eine BP-spezifische Analyse ergab, dass bei Frauen nach 24 Monaten bereits bei 75,0% der Ibandronat-, bei 55,4% der Zoledronat- und bei 16,1% der Pamidronat-Behandlungen eine ONJ aufgetreten war. Bei Männern waren nach 24 Monaten bereits 54,8% der mit Zoledronat und 28,6% der mit Pamidronat Behandelten betroffen.

Die Kiefernekrosen-freie Therapiedauer in Abhängigkeit von der malignen Grunderkrankung ergab nur bei Männern signifikante Ergebnisse. Nach 24-monatiger Therapie mit Zoledronat als einzigem BP, hatten bereits 82,4% der Nierenkrebspatienten, 58,2% der Prostatakrebspatienten und 36,8% der Patienten mit Multiplem Myelom eine ONJ erlitten. Der zuvor beschriebene geschlechtsspezifische Unterschied, zeigte sich auch hier mit deutlich kürzerer Kiefernekrosen-freier Therapiedauer für Männer mit Nierenkrebs, jedoch nicht beim Multiplen Myelom.

Diskussion

Seit im Jahr 2003 erstmals Osteonekrosen des Kiefers mit einer BP-Therapie in Verbindung gebracht wurden, gab es eine Flut von Publikationen zu diesem Thema^{1,24}. Die ersten Versuche, Risiko-Patienten mit statistischer Relevanz zu ermitteln, basierten auf der rein technischen Analyse von Abrechnungsdaten einzelner Krankenhäuser bzw. Krankenkassen. Dieses Vorgehen war zu Beginn schwierig, da es für dieses Krankheitsbild keine eigenständig kodierte Diagnose gab^{46,52}. Anfänglich wurde auch nicht zwischen Tumorpatienten, die vorwiegend eine i.v.-Therapie erhielten, und Osteoporosepatienten differenziert.

Die in Tagungsbänden⁶³ und im Artikel 3³⁴ publizierten klinischen Symptome der Patienten unseres Registers decken sich mit denen der Literatur und sind bei Tumorpatienten und Osteoporotikern gleich.³² Im Vordergrund stehen entzündliche Prozesse (eitrig oder aseptisch) des Kiefers bzw. der Mundschleimhaut, frei liegender Knochen, ausgeprägte Wundheilungsstörungen (auch nach Versuch der plastischen Deckung), und Schmerzen. Kontrovers diskutiert werden potentielle Auslöser wie z.B. eine vorangegangene Zahnextraktion, Zahn-Implantation oder das Tragen einer schlechtsitzenden Prothese⁶⁷. Unsere Daten bestätigen, dass 67% der Patienten eine Zahnextraktion unter BP-Therapie erhielten. Jedoch ist auch das spontane Auftreten einer Kiefernekrose bei vermeintlich gesundem Zahnstatus möglich, wie bei 11% unserer betroffenen Patienten²⁸. In der Literatur werden ähnliche Prozentzahlen angeführt⁴⁷. Dennoch ist das anamnestisch spontane Auftreten einer Kiefernekrose unter BP-Therapie in Frage zu

stellen. Eine flächendeckende zahnärztliche Studie aus Deutschland ergab, dass $\geq 90\%$ der Senioren (65-74-Jährige) eine moderate bis schwere Periodontitis im Zahnstatus zeigen ⁶⁸.

Eine, allen Fällen gerecht werdende, optimale Therapie gibt es weiterhin nicht. Bis zum Jahr 2007 sahen wir bei unseren Patienten eine vollständige Remission bei nur durchschnittlich 31% der Patienten des Registers ²⁸. Diese Rate konnte international bisher stetig verbessert werden, dennoch gilt die Behandlung weiterhin als schwierig ³⁰. Im Vordergrund stehen daher Präventionsmaßnahmen wie z.B. die Zahnsanierung vor Beginn einer BP-Therapie oder das empfohlene Ruhen einer i.v. BP-Therapie um notwendige kieferchirurgische Eingriffe herum ^{49,67}. Bei Eintreten der Kiefernekrose scheint die Weichteildeckung (Keimpforte) des bereinigten Knochendefekts ausschlaggebend zu sein; idealerweise wird eine Kombination mit Antibiotika eingesetzt, um die Keimzahl niedrig zu halten ^{30,67,69}. Diese Art der kombinierten chirurgisch-konservativen Behandlung ergab auch bei unserem Patientengut die höchste Rate (38%) an vollständiger Heilung ²⁸. Seit 2007 und zuletzt 2014 aktualisiert gibt es eine internationale Handlungsleitlinie zum Thema ONJ unter BP-Therapie ³², seit dem Jahr 2012 existiert eine S1-Leitlinie auch in Deutschland ³³. Trotz verbesserter Kenntnis des Krankheitsbildes und der Implementierung von Präventionsmaßnahmen, ist diese unerwünschte Nebenwirkung aber nach wie vor in Einzelfällen klinisch nur schwer beherrschbar und kann zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen ^{31,33,69}.

Artikel 1 und Artikel 2 dieser Dissertation beschreiben unsere epidemiologischen Studien in Deutschland ^{57,64}. Hier konnte gezeigt werden, dass schon im Jahr 2006 zirka 0,1% der Deutschen Bevölkerung intravenös mit BPs behandelt wurden, Tendenz steigend. Interessanterweise dauerte die BP-Behandlung oft nur wenige Monate an. Unsere Daten zeigen, dass zirka 60% der Behandelten Männer sind, diese jedoch eine signifikant kürzere Lebenserwartung haben; zumindest solche unter i.v. BP-Therapie. Dies liegt sicherlich an der unterschiedlichen Häufung von Tumorerkrankungen bei Männern und Frauen, die ihre BPs intravenös erhalten. Bei Männern dominieren laut unserer Versorgungsforschung Prostatakrebs (47%), gefolgt vom Multiplem Myelom (16%) und Lungenkrebs (12%). Bei den Frauen erhalten die meisten ihr i.v. BP wegen Brustkrebs (58%), gefolgt vom Multiplen Myelom (7%), und Lungenkrebs (5%) ⁶⁴. Die 5-Jahres-Überlebensraten dieser Erkrankungen favorisieren insgesamt das weibliche Geschlecht ⁷⁰. Es ist also nicht verwunderlich, dass Frauen in unserem Patientengut insgesamt häufiger (60%) an einer ONJ erkranken ⁶⁴, denn die ONJ tritt bei Tumorpatienten im Median erst

nach 25 Monaten auf⁶⁶. Diesen Zeitpunkt erleben signifikant weniger Männer, wie die Daten aus Artikel 2 belegen. Denn 24 Monate nach Beginn einer i.v. BP-Therapie leben nur noch 39,3 % der Männer im Vergleich zu 65,4% der Frauen⁶⁴.

Die Literatur spiegelt einen zeitlichen Faktor insofern wieder, als dass bei längerer BP-Therapie ein höheres kumulatives Risiko für das Auftreten einer Kiefernekrose besteht^{39,46,52}. Dies wird durch unser Register nicht unbedingt bestätigt. Unsere Daten belegen, dass eine Kiefernekrose jederzeit unter BP-Therapie möglich ist, sogar schon nach einer einzigen Infusion. Die Hälfte unserer betroffenen Patienten entwickelte ihre ONJ bereits in den ersten 24 Monaten⁶⁶.

Artikel 2⁶⁴ dieser Dissertation verglich die epidemiologischen Daten zur i.v. BP-Verschreibung mit den Daten der betroffenen Patienten unseres Registers. Dadurch konnten Patientengruppen identifiziert werden, die überproportional häufig eine Kiefernekrose entwickeln: Tumorpatienten, besonders solche mit Multiplem Myelom, Zoledronat-behandelte, und Frauen, wie bereits oben diskutiert. Trotzdem 18,8% der mit i.v. BP behandelten Frauen ihr BP aufgrund einer Osteoporose erhielten, fand sich zum Abschluss der Dissertation nur eine solche Frau mit bewiesener Kiefernekrose in unserem Register wieder. Carstos et al. konnten zeigen, dass i.v. behandelte Osteoporotiker ein größeres Risiko für Entzündungen im Kieferbereich haben als oral behandelte⁴⁶. Unsere Daten widersprechen dem nicht. Es ist vielmehr so, dass die i.v. BP-Therapie, mit Ausnahme des Ibandronat, im von uns epidemiologisch analysierten Zeitraum von 2001-2006 einen off-label Gebrauch darstellte und somit das Gros der Osteoporotiker mit oralen BPs therapiert wurde¹⁸. Selbst für die Jahre 2007-2009 konnte eine epidemiologische Studie zur Osteoporose aus Deutschland zeigen, dass lediglich ~9% der Osteoporotiker mit einem i.v. BP, je ~50% Zoledronat bzw. Ibandronat, behandelt wurden⁷¹.

In Artikel 3 dieser Dissertation wird die Untergruppe der betroffenen Osteoporotiker gesondert analysiert³⁴. Von den 95 Osteoporotikern in unserem Register sind 94 oral mit einem BP behandelt worden, zumeist mit Alendronat, welches als Leitsubstanz gilt. Die überproportionale Häufung von Alendronat in dieser Untergruppe entspricht also am ehesten der Verordnungshäufigkeit^{34,71,72}. Zahlen zur Inzidenz bei Osteoporotikern gibt es bisher fast keine. Jedoch ermittelte eine schwedische Studie aus dem Jahr 2013 eine Inzidenz von circa 68 Fällen pro 100.000 Patientenjahren für alle mit einem oralen BP behandelten Patienten⁷². Dies schließt natürlich auch Patienten mit anderen Behandlungsindikationen (z.B. M. Paget) außer der Osteoporose mit ein. Unsere eigene Berechnung aus dem Jahr 2012, spezifisch für Osteoporotiker,

ergab eine Inzidenz von 1,25 Fällen / 100.000 Patienten pro Jahr. Sie liegt demnach in der gleichen Größenordnung. Prospektive Studien der jüngeren Vergangenheit⁴⁰⁻⁴² gaben für Tumorpatienten Inzidenzen von 1-3% an. Die Inzidenz einer Kiefernekrose bei i.v. behandelten Tumorpatienten liegt also (hundert- bis) tausendfach höher als die der oral behandelten Osteoporotiker.

Die Art der BP-Applikation, i.v. versus oral, scheint ein wichtiger Risikofaktor einer ONJ-Entwicklung zu sein und könnte erklären, warum vor allem i.v. behandelte Tumorpatienten betroffen sind. Durch die i.v. Gabe des BP kommt es kurzfristig zu einer relativ hohen Konzentration des BP im Blut. Experimenten an Ratten zufolge, scheinen sich i.v. BPs im Kieferknochen gleich stark wie in anderen Knochen, z.B. den Röhrenknochen, anzureichern⁷³. Studien an Menschen zeigten ebenso, dass sich die Rate an Knochenumbau im Kiefer nach 12 bzw. 24-monatiger i.v. BP-Therapie nicht verändert⁷⁴. Besonders ist jedoch, dass der Kieferknochen durch die Verankerung der Zähne und der Nähe zur Mundhöhle mehr als jeder andere Knochen Infektionen ausgesetzt ist⁷⁵. Nach unserer Hypothese reichern sich in Knochenarealen mit einem hohen Knochenumsatz (Entzündungen, Metastasen, Frakturen) besonders hohe Konzentrationen des BPs an, vergleichbar mit den Effekten im Knochenszintigramm^{75,76}. Die Forschungsgruppe um Frieder Bauss zeigte kürzlich, dass sich die Dosis-abhängigen zytotoxischen Effekte der Amino-BPs vor allem im sauren Milieu (wie z.B. bei Entzündungen) verstärken⁷⁵. Als Folge können ein lokal sehr stark reduziertes Remodelling des Knochens und eine damit einhergehende Verzögerung eventuell erforderlicher Heilungsprozesse eintreten.

Zudem werden bei Tumorpatienten die BPs sehr viel häufiger gegeben. Dadurch kann sich der lokale Suppressionseffekt auf das Remodelling noch verstärken. Carstos und andere haben bereits gezeigt, dass eine i.v. BP-Therapie, im Vergleich zur oralen Therapie, das relative Risiko an einer ONJ zu erkranken deutlich erhöht^{46,77}. Natürlich werden Osteoporotiker auch zunehmend i.v. therapiert⁶⁴, aber in Deutschland erhalten die Tumorpatienten ihr i.v. BP in enger frequentierten Abständen und mit der circa 6-10fachen jährlichen Dosis eines Osteoporotikers. Das Risiko, als Osteoporotiker unter jährlicher i.v. Zoledronat Medikation an einer ONJ zu erkranken, scheint dem Hintergrundrisiko der allgemeinen Bevölkerung ähnlich gering zu sein⁷⁸. In unserem Register gab es dementsprechend nur den einen obigen Fall.

Ein großes Risiko bei manchen Tumorarten ist die Entstehung von Knochenmetastasen und konsekutiv das Risiko von pathologischen Frakturen mit Schmerzen, Querschnittssymptomatik und Immobilität⁷⁹. Die (adjuvante) BP-Therapie ist also nicht verzichtbar. Dennoch sollte die Lebensqualität gerade dieser Patienten durch das Auftreten einer ONJ möglichst nicht beeinträchtigt werden. Das Risiko einer zunehmenden Inzidenz der ONJ⁵² besteht grundsätzlich infolge der zunehmenden Verordnungszahlen für BPs in Deutschland, wie von uns in Artikel 1 recherchiert⁵⁷. Es muss also zwingend eine entsprechende Risikominimierung durch Vorsorgemaßnahmen erfolgen.

Je stärker die biologische Potenz eines BP, desto wahrscheinlicher sollte es sein, dass es eine ONJ begünstigen kann. Auch hierzu zeigen die von uns in Artikel 2 erhobenen epidemiologischen Daten im Vergleich zu den tatsächlichen Fällen des Registers interessante Aspekte⁶⁴. Zoledronat war bei 82,9% der Frauen unseres Registers das zuletzt eingenommene BP vor Entstehung der Kiefernekrose. Laut unserer Versorgungsanalyse für Deutschland hatten aber nur 46,4% aller mit i.v. BP behandelten Frauen Zoledronat erhalten⁶⁴. Die Literatur spiegelt dieses Erkenntnis wieder, denn mehrere Arbeitsgruppen konnten belegen, dass die Einnahme von Zoledronat das ONJ-Risiko erhöht⁴³. Zoledronat hat von den BPs der dritten Generation die höchste Potenz. Dies sichert den gewünschten klinischen Effekt, bedingt aber eventuell auch mehr Nebenwirkungen^{42,75}. Aus onkologischer Sicht muss dennoch für die am häufigsten betroffenen Patienten unter Zoledronat-Therapie festgehalten werden, dass die Mortalität unter einer Zoledronat-Behandlung signifikant vermindert wird. Dies ist nicht nur auf die skelettale Wirkung zurückzuführen, sondern auch auf die anti-Tumor und anti-Metastasen Eigenschaften einiger BPs, besonders des Zoledronats^{6,80,81}.

Im Artikel 2 der Dissertation wurde weiterhin untersucht, ob Patienten mit bestimmten Tumorerkrankungen ein höheres Risiko für eine ONJ haben als andere⁶⁴. Sicherlich spielt auch hier die Lebenserwartung bei den einzelnen Tumorerkrankungen eine Rolle. Aber interessanterweise stellte sich heraus, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen, Patienten mit einem Multiplem Myelom deutlich häufiger eine Kiefernekrose erlitten, als man es von unseren epidemiologischen Daten der Versorgungsforschung erwartet hätte⁶⁴. Dies stimmt mit den Erkenntnissen anderer weitgehend überein. Wang et. al. und andere fanden unter Patienten mit Multiplem Myelom die höchste Rate an ONJ im Vergleich zu z.B. Brustkrebs und Prostatakrebs^{43,44}.

Verschiedene Ursachen für ein erhöhtes ONJ-Risiko in dieser Untergruppe werden diskutiert. Die 5-Jahres Überlebensrate (5-JÜR) liegt beim Multiplen Myelom mit ~40% für beide Geschlechter deutlich niedriger als z.B. beim Brustkrebs (5-JÜR=87%) oder beim Prostatakrebs (5-JÜR=93%)⁷⁰. Mit Beginn der i.v. BP Therapie konnten unsere Daten aus Artikel 2 jedoch zeigen, dass das Überleben von Patienten mit Multiplem Myelom gegenüber solchen mit metastasierten soliden Tumoren zumindest bei Männern besser ist. Die Bisphosphonate werden also tendenziell länger verabreicht⁶⁴ und können somit wahrscheinlicher eine ONJ mit bedingen. Aber auch Ko-Medikationen seitens der Chemotherapie werden als mitwirkende Verursacher diskutiert. Die Chemotherapie bei Patienten mit Multiplen Myelom beinhaltet standardmäßig Steroide und häufig Thalidomid, ein Immunmodulator und Hemmer der Angiogenese⁸². Für Patienten mit Thalidomid-Therapie konnte von Zervas et. al. ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ONJ belegt werden⁵⁰, obwohl eine frühere kleinere Studie dies nicht bestätigte⁴⁷. Des Weiteren ist das Multiple Myelom eine hämatologische Erkrankung, die mit einer Dysfunktion des Immunsystems einhergeht (Pratt et al.). Es ist also davon auszugehen, dass medikamentöse sowie endogene Faktoren die Entstehung einer Kiefernekrose bei diesen Patienten begünstigen können.

Die Bedeutung eventueller Ko-Medikationen wird nicht nur beim Multiplen Myelom in der Literatur diskutiert. Auch die Chemotherapeutika-Gabe allgemein wurde bereits von einigen Autoren als Risikofaktor für eine Kiefernekrose benannt⁸³. Jedoch zeigte eine Studie bei Frauen mit Stage II/III Brustkrebs unter i.v. Zoledronat-Therapie eindrücklich, dass die Kausalität zur Entstehung einer Kiefernekrose doch unmittelbar beim eingenommenen BP zu liegen scheint und nicht etwa bei den Chemotherapeutika⁵³. Im Artikel 3 der Dissertation wird der Aspekt der Ko-Medikation bei der Untergruppe der Osteoporotiker mit aufgearbeitet³⁴. Auch in dieser Patientengruppe zeigte sich laut unserem Register, dass, z.B. bedingt durch Begleiterkrankungen wie COPD oder Rheuma, zirka 24% der Osteoporotiker einem Steroidkonsum ausgesetzt waren im Vorfeld zu ihrer Kiefernekrose³⁴. Eine Verringerung der allgemeinen Immunabwehr fördert die Entstehung von entzündlichen Prozessen und nimmt dem durch BP-Einbau veränderten Knochen weitere Möglichkeiten, sich gegen Reize in Nähe der keimbesiedelten Mundflora zu wehren^{20,34,84}. Wilkinson et al. konnten nur eine nicht-signifikante Häufung von Steroid-Einnahmen bei Patienten mit Kiefernekrosen feststellen⁵². Andere belegten die Einnahme von Prednison mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine ONJ³⁸.

Im Artikel 4 der Dissertation lag der Fokus auf den nahezu 1000 Tumorpatienten des Registers. Hier sollten vor allem Risikofaktoren erörtert werden, die das frühere Auftreten einer ONJ begünstigen⁶⁶. Wie bereits von anderen Autoren beschrieben, zeigten auch unsere Daten, dass die Anwendung von Zoledronat deutlich früher zu einer Kiefernekrose führt als die Pamidronat-Applikation^{25,47}. Die intravenöse Behandlung mit Ibandronat bei Tumorpatienten ist im angelsächsischen Raum weniger verbreitet und daher seltener studiert⁸⁵. Aus unseren Daten ergab sich jedoch überraschend, dass Ibandronat eine ähnliche Potenz wie Zoledronat hat, zumindest in Bezug auf die zeitliche Entwicklung einer ONJ. Ibandronat-Benutzer hatten die kürzeste mediane Einnahmedauer und tendenziell sogar eine kürzere Kiefernekrosen-freie Therapiedauer als Patienten, die Zoledronat erhalten hatten. Da die biologische Potenz von Zoledronat circa doppelt so hoch ist wie die von Ibandronat, stellt dies ein Paradoxon dar.

Gegebenenfalls liegt eine Erklärung hierfür in der stärkeren Eiweißbindung von Ibandronat. Dies führt zu einer um das 10-fache verlängerten Eliminationshalbwertszeit als bei Zoledronat⁸⁶. Zirkuliert Ibandronat länger im Blut, ist gegebenenfalls eine extraossäre Speicherung z.B. in Makrophagen oder in Weichteilorganen wahrscheinlicher. Somit verschiebt sich der Wirkungsbereich von Ibandronat eventuell mehr als bei Zoledronat zu den extraossären Effekten hin, wie z.B. der Reduktion von Immunabwehr und Angiogenese wie in der Einleitung beschrieben. Auch die Erkenntnis, dass sich Ibandronat weniger stark als Zoledronat an das Hydroxylapatit des Knochens bindet⁸⁷, könnte die Hypothese zu einer erweiterten extraossären Wirkung des Ibandronats stützen. Ergebnisse aus der Forschungsgruppe um Frieder Bauss legen jedoch nahe, dass der systemische Wirkungseffekt von Zoledronat größer ist als der von Ibandronat⁸⁸.

Ein weiteres interessantes Ergebnis der BP-Analyse war, dass die sequentielle Einnahme von zwei verschiedenen BPs die Gesamteinnahmedauer vor Entstehen einer ONJ signifikant verlängerte. Dies wurde bisher nur von wenigen Autoren untersucht, aber im Ergebnis decken sich die Beobachtungen^{47,56,89}. Da aktuell die Art und Dauer der (adjuvanten) BP-Therapie diskutiert wird, sind diese Erkenntnisse relevant^{35,90}. Eventuell werden zukünftige Leitlinien einen Wechsel des verabreichten BPs empfehlen oder die Dosierungsintervalle nach einer gewissen Zeitspanne verlängern⁹¹⁻⁹³. Systemische Risikofaktoren wie z.B. Alter und Geschlecht wurden bisher kontrovers diskutiert²⁵. Bei der Analyse der Tumorpatienten zur zeitlichen Dynamik konnte unsererseits gezeigt werden, dass das Lebensalter zumindest ein früheres Auftreten von Kiefernekrosen nicht beeinflusst. Unsere epidemiologischen Ergebnisse aus Artikel 2 zeigen,

dass Frauen überproportional häufig eine Kiefernekrose erleiden. Wir konnten aber auch belegen, dass dies höchstwahrscheinlich durch deren bessere Lebenserwartung unter BP-Therapie bedingt ist ⁶⁴. Frauen werden somit länger mit i.v. BPs behandelt und daher sind höhere kumulative Inzidenzen einer ONJ zu erwarten. Bei Patienten mit Nierenkrebs trat die Kiefernekrose bei Männern deutlich signifikant früher auf.

Patienten mit Nierentumoren sind in Bezug auf Kiefernekrosen unter BP-Therapie bisher kaum untersucht worden, obwohl sie laut unseren Daten im Artikel 4 über 4% der betroffenen Patienten ausmachen ⁶⁶. Die 5-JÜR ist deutlich geringer als bei den sonst betroffenen soliden Tumorerkrankungen und für Männer schlechter als bei Frauen ^{70,94}. Bei den Patienten unseres Registers zeigten die mit Nierentumoren ein signifikant früheres Auftreten der ONJ, im Median bereits nach 13,5 Monaten. Daher sollte diese Untergruppe als Hoch-Risiko-Patienten für eine ONJ angesehen werden. Mit schwindender Nierenfunktion, steigt die Retentionsrate der BPs ⁹, und somit eventuell ihre biochemische Wirkdauer. Eine Arbeitsgruppe sieht den Einsatz von BPs in diesem Patienten-Klientel ohnehin kritisch, da auch andere, z.B. nephrotoxische Nebenwirkungen häufiger zu Lebensqualität einschränkenden Komplikationen führen ^{8,95}. Passend zur obigen Hypothese, dass Amino-BPs im sauren Milieu eine größere zytotoxische Wirkung entfalten ⁷⁵, ist das tendenziell frühere Auftreten einer Kiefernekrose bei Patienten mit Nierentumoren eventuell bedingt durch häufigere metabolische Azidosen im Rahmen von einer Nierenfunktionseinschränkung oder gar einem akuten Nierenversagen. Da Nierenfunktionseinschränkungen auch symptomhaft bei anderen malignen Erkrankungen auftreten können ⁹⁶, gilt es im Hinblick auf das Risiko einer ONJ umso mehr, die Kontraindikation für BP-Infusionen bei schweren Niereninsuffizienzen ¹⁸ zu beachten.

Die Tatsache, dass Männer mit Nierentumoren unter i.v. BP-Therapie signifikant früher an einer Kiefernekrose erkranken, könnte folgenden Grund haben. Männer werden signifikant häufiger im fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostiziert ⁹⁷. Es ist also anzunehmen, dass sie häufiger Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, die den Dosis-abhängigen Effekt der BP verstärken. Fortgeschrittene Nierentumore bedingen auch häufigere Metastasierung in die Nebenniere ⁹⁸, so dass auch hormonelle Veränderungen eine Rolle spielen könnten. Untermauert werden könnte diese Hypothese durch die Tatsache, dass der Überlebensvorteil für Frauen mit Nierentumoren postmenopausal deutlich abnimmt ⁹⁷.

Die Besonderheit dieser Dissertation ist, dass erstmalig ein prospektiv geführtes Register mit einer hohen Fallzahl (N=1229) analysiert werden konnte. Es handelt sich hierbei um echte klinische Fälle mit einer Vielfalt an anamnestischen Informationen. Daraus konnten mehrere Informationen zum Krankheitsbild dieser zu Beginn der Dissertation unbekanntes Nebenwirkung gewonnen werden. Unsere epidemiologische Analyse zur Versorgung der Bevölkerung mit BPs half dabei, die zu erwartende Größenordnung an betroffenen Patienten einzuschätzen. Die von uns erhobenen Daten zur Lebenserwartung und üblichen Therapiedauer der BP-behandelten Patienten sind unabdingbar bei einer Arzneimittelnebenwirkung, die von zeitlichen bzw. kumulativen Einflüssen abhängig ist.

Insgesamt konnten Erkenntnisse zu (Früh-)Symptomen, potentiellen zahnärztlichen Triggern, der idealen Behandlungsform, möglicherweise gravierenden Begleiterkrankungen und deren Medikation erlangt werden. Außerdem konnten aufgrund der hohen Fallzahlen auch direkte vergleichende Untersuchungen durchgeführt werden. Dies war den meisten publizierten Fallserien bisher nicht möglich. So konnten vor allem in Bezug auf die zeitliche Komponente, relevante Aussagen zur Potenz der einzelnen BPs und dem Einfluss der zugrunde liegenden Krankheiten auf das frühere Auftreten einer Kiefernekrose getroffen werden.

Die Schwäche dieser Arbeit liegt in der hohen Zahl an inkompletten Datensätzen im Register. Fehlende Daten sind ein häufiges Problem beim Bezug von Informationen von Behörden des Pharmakovigilanz-Systems. Durch immensen Aufwand bei der persönlichen Rekrutierung von Fällen direkt über die behandelnden Ärzte, konnte die Anzahl der kompletten Datensätze erheblich gesteigert werden. Bei der Erhebung der epidemiologischen Daten konnten aufgrund der in Deutschland üblichen Fallpauschalen im Krankenhaus, nur die Verschreibungs-Häufigkeiten der ambulanten medizinischen Versorgung analysiert werden^{57,64}. Beim Vergleich der epidemiologischen Daten mit denen des Registers wurde davon ausgegangen, dass beide auf der gleichen Population basieren. Für das Register ist dies aber nicht gesichert; daher erfolgte eine Stratifizierung der Daten als Kompromiss. Es ist nicht davon auszugehen, dass 100% aller ONJ-Fälle aus Deutschland im Register erfasst worden sind⁷². Die genaue Dunkelziffer bleibt unklar.

Literaturverzeichnis

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Sep 2003;61(9):1115-1117.
2. Berenson JR, Lipton A. Use of bisphosphonates in patients with metastatic bone disease. *Oncology*. Nov 1998;12(11):1573-1579; discussion 1579-1581.
3. Menshutkin N. Über die Einwirkung des Chlorazetyls auf phosphorige Säure. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1865;133:317-320.
4. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. Jul 2011;49(1):2-19.
5. Francis MD, Russel RGG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals *in vitro* and pathological calcification *in vivo*. *Science*. 1969;165:1264-1266.
6. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. Aug 2014;15(9):997-1006.
7. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. Jul 12 1990;323(2):73-79.
8. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone*. Jul 2011;49(1):77-81.
9. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. Jul 2011;49(1):42-49.
10. Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *The Journal of clinical investigation*. Dec 1991;88(6):2095-2105.
11. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Molecular pharmacology*. May 2006;69(5):1624-1632.
12. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Oct 2008;22(5):831-847.
13. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone*. Sep 2006;39(3):443-452.
14. Tonti E, Jimenez de Oya N, Galliverti G, et al. Bisphosphonates target B cells to enhance humoral immune responses. *Cell reports*. Oct 31 2013;5(2):323-330.
15. Stresing V, Fournier PG, Bellahcene A, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis *in vivo* without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone*. Feb 2011;48(2):259-266.
16. Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. May 2003;4(5):284-292.
17. Baus F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anti-cancer drugs*. Feb 2005;16(2):107-118.
18. Rote Liste. www.rote-liste.de. Accessed 7 January 2015.
19. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259 ed. Berlin: de Gruyter GmbH & Co. KG; 2001.
20. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Nov 2005;63(11):1567-1575.
21. Dearden WF. Fragilitas addium amongst workers in Lucifer match factories. *British Medical Journal*. 1899;2:270.
22. Smith J. Case Report. *St Bart Hosp Rep*. 1865;1:101.

23. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. May 2014;52(5):392-395.
24. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. May 2004;62(5):527-534.
25. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. Feb 15 2008;44(9):857-869.
26. Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol*. Dec 2006;28(6):393-398.
27. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 20 2006;24(6):945-952.
28. Jung TI, von der Gablentz J, Hoffmeister B, et al. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22:S113.
29. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UD, Norman RG, Saxena D, Glickman RS. Osteonecrosis of the jaw onset times are based on the route of bisphosphonate therapy. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Mar 2013;71(3):513-519.
30. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent*. Feb 2014;6(1):e22-28.
31. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. Mar 2008;36(2):95-103.
32. Ruggiero SL, Dodson TB. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws- 2014 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Dec 2014;72(12):2381-2382.
33. AWMF. Leitlinienreport: BP-ONJ. 2012; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-091.html>. Accessed 7 January 2015.
34. Felsenberg D LS, Gabbert T, Hoffmeister B. Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten: Bisphosphonattherapie, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, initiale Interventionen und Empfehlungen. *Osteologie*. 2012;21(3):207-212.
35. Hadji P, Gnant M, Aapro M, Lipton A, Coleman R. Dosing of zoledronic acid throughout the treatment continuum in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. Aug 2011;79(2):175-188.
36. Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almazor ME. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. Nov 2012;20(11):2985-2998.
37. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. May 2009;67(5 Suppl):13-18.
38. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma

- patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Dec 2007;18(12):2015-2019.
39. Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. Jan 9 2009.
 40. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 20 2013;31(21):2685-2691.
 41. Shapiro CL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw in the adjuvant breast cancer setting: risks and perspective. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 20 2013;31(21):2648-2650.
 42. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. Jan 2014;15(1):114-122.
 43. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Feb 2011;1218:47-54.
 44. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Jul 2007;65(7):1328-1331.
 45. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. Jan 7 2012;379(9810):39-46.
 46. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *Journal of the American Dental Association*. Jan 2008;139(1):23-30.
 47. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 1 2005;23(34):8580-8587.
 48. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol*. 2007;46(5):664-668.
 49. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, et al. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Aerzteblatt*. 2006;103(46):3078-3081.
 50. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British journal of haematology*. Sep 2006;134(6):620-623.
 51. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. Apr 2008;66(4):625-631.
 52. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. Jul 4 2007;99(13):1016-1024.
 53. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2011;127(2):429-438.

54. Borromeo GL, Brand C, Clement JG, et al. A large case-control study reveals a positive association between bisphosphonate use and delayed dental healing and osteonecrosis of the jaw. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Jun 2014;29(6):1363-1368.
55. Bamias A, Dimopoulos MA. Thalidomide and immunomodulatory drugs in the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. Jan 2005;14(1):45-55.
56. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Jun 2008;23(6):826-836.
57. Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G. Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. Sep 2008;17(9):896-903.
58. Elsbeth Bonhoff Stiftung. 2014; www.elsbeth-bonhoff-stiftung.de. Accessed 1 October 2014.
59. BfArM. 2014; http://www.bfarm.de/DE/Service/Formulare/functions/Pharmakovigilanz/_node.html;jsessionid=1CA7095E164CAE953BEF82BF0217092D.1_cid332. Accessed 13 October 2014.
60. ZMK. Zentrum für Muskel- und Knochenforschung (ZMK). 2014; <http://www.charite.de/zmk/>. Accessed 28 November 2014, 2014.
61. EU-law. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. Available online at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf. 2014; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf. Accessed 27 June 2014.
62. Hadji P, Klein S, Gothe H, et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. Jan 2013;110(4):52-57.
63. Jung TI, von der Gablentz J, Hoffmeister B, et al. Effect of bisphosphonate treatment on the development of an osteonecrosis of the jaw. *Bone*. 2007;40(6):S143.
64. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Mar 2010;136(3):363-370.
65. Hadji P. BEST-Studie: Neueste Daten zur Volkskrankheit Osteoporose in Deutschland. Osteologie-Kongress, Basel2012.
66. Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D. Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141(4):749-758.
67. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. May 2009;67(5 Suppl):2-12.
68. Hoffmann T, John M, Kerschbaum T, et al. *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV) - Fourth German Oral Health Study*. Deutscher Zahnärzte Verlag; 2006.
69. Franco S, Miccoli S, Limongelli L, et al. New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the university of bari. *Int J Dent*. 2014;2014:935657.
70. RKI. Robert-Koch-Institut Krebsregisterdaten. 2010; http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html. Accessed 14 Oct 2014, 2014.

71. Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, Boeckhoff J, Hadji P. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther.* May 2012;50(5):315-322.
72. Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Jan 2014;72(1):76-82.
73. Bauss F, Pfister T, Papapoulos S. Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2008;26(4):406-408.
74. Ristow O, Gerngross C, Schwaiger M, et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *The British journal of oral & maxillofacial surgery.* Apr 2014;52(4):308-313.
75. Otto S, Pautke C, Opelz C, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Nov 2010;68(11):2837-2845.
76. Fogelman I, Bessent RG, Turner JG. The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. *J Nucl Med.* 1978;19:270-275.
77. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Jun 2006;64(6):917-923.
78. Migliorati CA. Low incidence of osteonecrosis of the jaw in postmenopausal women with osteoporosis taking zoledronic acid once yearly. *J Evid Based Dent Pract.* Mar 2009;9(1):13-15.
79. Hechmati G, Hauber AB, Arellano J, et al. Patients' preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* Jun 18 2014.
80. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer treatment reviews.* Aug 2008;34(5):453-475.
81. Bauss F, Bergstrom B. Preclinical and clinical efficacy of the bisphosphonate ibandronate in cancer treatment. *Current clinical pharmacology.* Jan 2008;3(1):1-10.
82. DKG. Deutsche Krebsgesellschaft - Multiples Myelom. 2014; <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/multiples-myelom-plasmozytom-morbus-kahler.html>. Accessed 21 November 2014.
83. Assaf AT, Smeets R, Riecke B, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies. *Anticancer research.* Sep 2013;33(9):3917-3924.
84. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw--a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Dec 2006;2(12):662-663.
85. FDA 2014. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed 09 September 2014.
86. Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *Journal of clinical pharmacology.* Sep 2004;44(9):951-965.
87. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* May 2006;38(5):617-627.
88. Luhe A, Kunkele KP, Haiker M, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA.* Jun 2008;22(4):899-909.

89. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *The New England journal of medicine*. Jul 7 2005;353(1):99-102; discussion 199-102.
90. Gnant M, Dubsy P, Hadji P. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2012;192:65-91.
91. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. Aug 2006;81(8):1047-1053.
92. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. Apr 5 2007;21(7):1545-1548.
93. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*. Jun 2013;14(7):663-670.
94. Gandaglia G, Ravi P, Abdollah F, et al. Contemporary incidence and mortality rates of kidney cancer in the United States. *Can Urol Assoc J*. Jul 2014;8(7-8):247-252.
95. McKay RR, Lin X, Perkins JJ, Heng DY, Simantov R, Choueiri TK. Prognostic Significance of Bone Metastases and Bisphosphonate Therapy in Patients with Renal Cell Carcinoma. *European urology*. Feb 26 2014.
96. Yun S, Walker CN, Vincelette ND, Anwer F. Acute renal failure and type B lactic acidosis as first manifestation of extranodal T-cell lymphoblastic lymphoma. *BMJ case reports*. 2014;2014.
97. Rampersaud EN, Klatter T, Bass G, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. Jan 2014;32(1):30 e39-13.
98. Matveev VB, Baronin AA. [Kidney cancer metastasis to the adrenal gland. Role of adrenalectomy]. *Urologiia*. May-Jun 2002(3):11-15.

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Tatjana I. Gabbert (geb. Jung) hatte folgenden Anteil an den aufgeführten Publikationen:

Publikation 1:

Falk Hoffmann, Tatjana I. Jung, Dieter Felsenberg, Gerd Glaeske: **Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany**; Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2008

Beitrag im Einzelnen:

Grundkonzept des Artikels, Auswahl der zu analysierenden Faktoren, Beurteilung der klinischen Relevanz, Literaturrecherche, Verfassen des Artikels zu 60%

Publikation 2:

Tatjana I. Jung, Falk Hoffmann, Gerd Glaeske, Dieter Felsenberg: **Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy**; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2010

Beitrag im Einzelnen:

Grundkonzept des Artikels, intensive Datenaufbereitung (Aufbau & Betreuung des Kiefernekrose-Registers), Auswahl der zu analysierenden Parameter, eigenständige Analyse des Charite-Datensatzes, klinische Interpretation aller Ergebnisse, Literaturrecherche, Verfassen des Artikels zu 75%

Publikation 3:

Dieter Felsenberg, Stefanie Lopez, Tatjana I. Gabbert, Bodo Hoffmeister: **Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten**, Osteologie, 2012

Beitrag im Einzelnen:

Identifizierung der Osteoporosepatienten, detaillierte Datenaufbereitung inkl. Begleitmedikationen/-erkrankungen (Betreuung des Kiefernekrose-Registers), Verfassen des Artikels zu 10%

Publikation 4:

Tatjana I. Gabbert, Bodo Hoffmeister, Dieter Felsenberg: **Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients**; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Grundkonzept des Artikels, intensive Datenaufbereitung (Betreuung des Kiefernekrose-Registers), Auswahl und eigenständige Analyse aller Parameter, klinische Interpretation, Literaturrecherche, Verfassen des Artikels zu 85%

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Aufgrund von Copyright-Lizenzen können die original Artikel hier nicht veröffentlicht werden, sind jedoch unter den unten angegebenen Quellen einsehbar.

Falk Hoffmann, Tatjana I. Jung, Dieter Felsenberg, Gerd Glaeske (2008): **Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany**; Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 17 (9): 896-903

URL: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1634>

Tatjana I. Jung, Falk Hoffmann, Gerd Glaeske, Dieter Felsenberg (2010): **Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy**; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology; 136 (3): 363–370

URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-009-0662-9>

Dieter Felsenberg, Stefanie Lopez, Tatjana I. Gabbert, Bodo Hoffmeister (2012): **Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten: Bisphosphonattherapie, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, initiale Interventionen und Empfehlungen**, Osteologie; 21 (3): 207-212

URL: " <http://www.schattauer.de/t3page/1214.html?manuscript=18211>

Tatjana I. Gabbert, Bodo Hoffmeister, Dieter Felsenberg (2015): **Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients**; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology; 141 (4): 749-58

URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1853-6>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

T.I. Gabbert, B. Hoffmeister, D. Felsenberg (2015): Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients; *J Cancer Res Clin Oncol*; 141(4):749-58

T.I. Gabbert, B. Metze, C. Bühner, L. Garten (2013): Use of social networking sites by parents of very low birth weight infants: experiences and the potential of a dedicated site; *Eur J Pediatrics*; 172:1671–1677

D. Felsenberg; S. Lopez; **T. Gabbert**; B. Hoffmeister (2012): Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten: Bisphosphonattherapie, Risikofaktoren, klinische Symptomatik, initiale Interventionen und Empfehlungen; *Osteologie*; 21 (3):207-212

T.I. Jung, F. Hoffmann, G. Glaeske, D. Felsenberg (2010): Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy; *J Cancer Res Clin Oncol*; 136 (3):363–370

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

I. Michaelis, A. Kwiet, U. Gast, A. Boshof, T. Antvorskov, **T.I. Jung**, J. Rittweger, D. Felsenberg (2008): Decline of Specific Peak Jumping Power with Age in Master Runners; *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*; 8 (1): 64-70

Kongressbeiträge (mit Tagungsband)

D. Felsenberg, B. Hoffmeister, **T. Jung**, S. Lopez-Schüler, O. Bock (2009): Osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis - A remarkable risk of bisphosphonate treatment? Bone 44: S235-S236

B. Hoffmeister, **T. Jung**, J. von der Gablentz, D. Felsenberg (2007): Osteonecrosis under bisphosphonate therapy—analysis of the German central register for jaw necroses; International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery; 36 (11): 1041-1042

T.I. Jung, J. von der Gablentz, B. Hoffmeister, S. Mundlos, P. Fratzl, M. Amling, M.J. Seibel, D. Felsenberg (2007): Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. Journal of Bone and Mineral Research 22: S113.

T.I. Jung, J. von der Gablentz, D. Felsenberg, B. Hoffmeister, S. Mundlos, M. Amling, P. Fratzl, M.J. Seibel (2007): Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy – a German register for patients with osteonecrosis of the jaw. Osteoporos Int 18: S5-S27

T.I. Jung, J. von der Gablentz, B. Hoffmeister, S. Mundlos, M. Amling, P. Fratzl, M.J. Seibel, D. Felsenberg (2007): Effect of Bisphosphonate intake on the development of an osteonecrosis of the jaw. Bone 40: S143

T.I. Jung, J. von der Gablentz, D. Felsenberg, B. Hoffmeister, S. Mundlos, M. Amling, P. Fratzl, M.J. Seibel (2007): Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy – a German register for patients with osteonecrosis of the jaw. Calcified Tissue Int 80: S1-S192

T.I. Jung, J. von der Gablentz, B. Hoffmeister, D. Felsenberg (2007): Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie – Analyse des deutschen Zentralregisters für Kiefernekrosen. Osteologie 16: S1-S64

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tatjana Irina Gabbert (geb. Jung), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Dieter Felsenberg, für seine langjährige Unterstützung meiner Dissertation und anderer Forschungsprojekte. Als persönlicher Mentor gelang es ihm, mich bereits zu Beginn des Studiums für die klinische Forschung zu begeistern und somit meinem Traum, der Arbeit an einem Universitätsklinikum, zu verwirklichen.

Meinen Eltern, Rainer und Irina Jung, danke ich für ihre liebevolle Unterstützung auf all meinen Lebenswegen. Sie sind meine größten Vorbilder.

Meinem Mann, Sven Gabbert, gebührt mein größter Dank. Er ist mein Ruhepol. Durch seine Liebe und Unterstützung kann ich meinem Arztberuf samt Forschung so nachkommen, daß wir selbst und unsere drei Kinder glücklich bleiben.