



## **Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation**

Gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), der Arbeitsgemeinschaft (AG) Kieferchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

### **Einleitung**

Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich beim multiplen Myelom und bei ossärer Metastasierung solider Tumoren, aber auch bei Osteoporose und anderen Knochenstoffwechselstörungen eingesetzt. Rasch progrediente Erkrankungsverläufe können mit Erfolg behandelt werden [Rosen et al. 2004, Saad et al. 2004]. Chemisch ähneln die BP dem Pyrophosphat, das u.a. als endogener Regulator der Knochenmineralisation Bedeutung hat. Im Gegensatz zu dessen Phosphor-Sauerstoff-Phosphor-Bindung (P-O-P-Bindung) weisen alle BP eine gegenüber enzymatischer Spaltung und saurer Hydrolyse resistente Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor-Bindung (P-C-P-Bindung) im Zentrum der Strukturformel auf [Rogers et al. 2000]. Sie vermindern vor allem die osteoklastäre Resorption und erzielen damit eine positive Gewebebilanz im Knochen. BP werden kovalent an den Hydroxylapatit des Knochens gebunden, die Halbwertszeit kann je nach Medikament zwischen wenigen Monaten und Jahren betragen.

BP werden intravenös oder oral verabreicht. Das Nebenwirkungsprofil wird seit Jahren als günstig beurteilt (orale BP: Gastrointestinale Beschwerden; parenterale BP: Akute-Phase-Reaktion, selten nephrotoxische Nebenwirkungen u.a. [Diel et al. 2005]).

### **Kiefernekrose (ONJ)**

2003 erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen (osteonecrosis of the jaw = ONJ) unter BP-Medikation [Carter & Goss 2003, Marx 2003, Migliorati 2003]. Bei den Patienten mit meist onkologischen Erkrankungen waren häufig zahnärztliche oder kieferchirurgische Maßnahmen der ONJ vorausgegangen. Vor diesem Hintergrund stellte die Pharma-Industrie in einem „Letter to the Editor“ den kausalen Zusammenhang zwischen BP und ONJ in Frage [Tarassoff & Csermak 2003]. Hinsichtlich der komplexen pharmakologischen Wirkungsweisen [Schmid 2005] und der Hypothesen zur ONJ-Pathogenese [Grötz & Diel 2005] sei auf die Literatur verwiesen.



Eine retrospektive Übersichtsarbeit [Ruggiero et al. 2004] berichtete 2004 von 63 Patienten mit ONJ aus einem Beobachtungszeitraum von nur 34 Monaten. Patienten mit primären Kopf-Hals-Malignomen, Zustand nach Kopf-Hals-Bestrahlung und dem Nachweis von Kiefermetastasen wurden nicht berücksichtigt, so dass wichtige, potentielle kausale Co-Faktoren einer Kiefernekrose ausgeschlossen waren. Unter diesen strengen Einschlusskriterien fanden sich 44 % Patienten mit multiplem Myelom und 32 % Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom sowie Erkrankte mit Prostata-Karzinom (5 %) und anderen Tumoren (6 %). Allerdings litten 13 % der betroffenen Patienten an keiner onkologischen Erkrankung, sondern erhielten BPs wegen einer Osteoporose. Alle Patienten hatten ein Amino-BP erhalten (Pamidronat, Zoledronat bei TU-Patienten, Alendronat, Risedronat bei Osteoporose). Nicht bei allen Patienten konnte eine Keimkontamination des Knochens (dentogene Infektionen) oder eine kieferbezügliche Weichteilknochenwunde (Zahnextraktionen, Kieferoperationen) nachvollzogen werden.

Seither häufen sich Fallsammlungen, so dass der Eindruck einer progredienten Erkrankungshäufigkeit entsteht [Hoefert & Eufinger 2004, Carter et al. 2005, Melo & Obeid 2005, Purcell & Boyd 2005].

In einer aktuellen Literaturübersicht berichten Abu-Id et al. (2006) über 422 betroffene Patienten (349 Patienten aus der Literatur, 54 Fälle einer Umfrage und 19 behandelte Fälle). Dabei sind die geläufigen Grundleiden (multiples Myelom, metastasiertes Mamma- bzw. Prostata-Karzinom und andere maligne Tumoren), aber auch Osteoporose und Morbus Paget vertreten. Bei 38 von 73 gut dokumentierten Patienten (54 Fälle der Umfrage und weitere 19 Fälle) war der Osteonekrose eine Zahnentfernung oder eine sonstige chirurgische Maßnahme in der Mundhöhle vorausgegangen. Spontan aufgetretene Nekrosen fanden sich bei 10 von 73 Patienten in bezahnten, bei 25 von 73 Patienten in unbezahnten Kieferabschnitten.

Insgesamt verdichtet sich anhand der Fallsammlungen der Eindruck, dass ein relevantes Risiko für eine BP-assoziierte ONJ bei Patienten besteht, die wegen einer malignen Grunderkrankung in hoher Dosis, über längeren Zeitraum eine intravenöse BP-Medikation erhalten [Bamias et al. 2005].

Auch wenn kein direkter Vergleich mit Bisphosphonaten möglich ist, fanden sich doch ähnliche Kiefernekrosen bereits im 19. und 20. Jahrhundert bei Arbeitern in Fabriken, die über längere Zeit bei der Herstellung der Zündholzköpfe Dämpfe von gelbem und weißem Phosphor eingeatmet hatten [Hellstein & Marek 2005]. Diese Kiefernekrosen führten zu Knocheneiterungen mit intra- und extraoralen Fistelbildungen. Der Geruch und die Unfähigkeit, normal zu essen, isolierte die Betroffenen sozial, und in 20 – 50 % der Erkrankten führte die Kiefernekrose, teilweise durch Suizid, zum Tod [Miles 1972]. Das Verbot des gelben Phosphors bei der Zündholzherstellung 1912 führte zur Ausrottung der „Phossy Jaw“ genannten Erkrankung und damit zum Auslöschung einer Berufskrankheit.

### **Kofaktoren**

Die Pathogenese der BP-ONJ ist noch unklar. Dennoch bestehen Hinweise auf ein multifaktorielles Geschehen, ähnlich wie bei der Osteoradionekrose. Die Kombination von BP-Medikation mit

- enossaler Infektion / Keimbesiedlung (dentogene Infektionen),
- Weichteil-Knochen-Wunden (Extraktionen, chir. Eingriffe, spontane Zahnverluste, Druckstellen, Mikrotrauma),
- Kopf-Hals-Strahlentherapie (primäre Osteoradionekrose möglich),
- Knochendestruktion durch enossale Metastasen,
- systemischer Chemotherapie,
- immunsuppressiver Therapie und/oder
- Cortison-Langzeittherapie

in verschiedenen Konstellationen, muss als Risiko unterschiedlicher Ausprägung angesehen werden. Die Strahlentherapie von Kiefermetastasen unter BP-Medikation stellt z.B. ein besonders hohes Risiko dar [Grötz et al., Strahlenther Onkol eingereicht]. Das individuelle Risikoprofil wird neben den genannten Kofaktoren nachhaltig durch Applikations-Art (i.v. versus oral), Dosis, Therapiedauer und BP-Typ beeinflusst [Bamias et al. 2005].

### **Diagnostik:**

Die BP-assoziierte ONJ ähnelt klinisch und radiologisch der Osteoradionekrose [Grötz 2001, Abu-Id et al. 2006]. Auch hier ist der langfristig freiliegende Knochen ohne Tendenz zur

Sekundärheilung das Leitsymptom. Auffällig bei der BP-assoziierten ONJ ist der meist stark ausgeprägte Foetor ex ore, der auf eine Superinfektion hindeuten kann.

Im Röntgenbild können pathologische Veränderungen vollständig fehlen. Auffällig ist der radiologische und intraoperative Befund der „persistierenden Alveolen“: Auch Monate nach Zahnentfernung oder spontanem Zahnverlust bleiben die Kortikaliswandungen der Alveolen erhalten, ohne einerseits eine knöcherne Durchbauung und andererseits eine durch progrediente Osteolyse fortschreitende Destruktion zu zeigen [Grötz & Al-Nawas JOMS im Druck]. Da BP die Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten reduzieren, resultiert ein insgesamt vermindertes bone remodeling, so dass das Sistieren reparativer und resorptiver Vorgänge in der Alveole dadurch plausibel nachvollziehbar ist. Daneben zeigen sich oft Parodontalspalt-Verbreiterungen. Gegebenenfalls sind weiterführende diagnostische Maßnahmen wie CT, MRT oder eine szintigraphische Untersuchung angezeigt.

### **Behandlungsempfehlungen**

Das Betreuungskonzept umfasst die Prophylaxe vor und die Prävention/Früherkennung während/nach einer BP-Therapie sowie die Behandlung der manifesten BP-assoziierten ONJ. Wichtig ist nochmals der Hinweis, dass das individuelle Risiko einer BP-assoziierte ONJ abhängig ist von der jeweiligen BP-Medikation (Typ, Applikations-Art, Dosierung, Medikations-Dauer), von der Grunderkrankung und von etwaigen Kofaktoren. Insofern gelten die nachfolgenden Empfehlungen in erster Linie für Patienten mit einem relevanten Risiko (intravenöse, hochdosierte, langfristige BP-Medikation bei maligner Grunderkrankung).

#### **1. Prophylaxe vor Bisphosphonat-Medikation:**

Solange die Pathogenese der BP-assoziierten ONJ nicht weiter geklärt ist, sollten alle Patienten vor BP-Therapie klinisch und röntgenologisch untersucht und chronisch entzündliche Prozesse im intraoralen Schleimhaut- und Kieferbereich saniert werden. Der BP-verordnende Arzt überweist hierzu an einen Zahnarzt und/oder MKG-Chirurgen [Grötz & Diel 2005]. Dieser evaluiert das individuelle Risikoprofil unter Berücksichtigung der o.g. Kriterien, führt eine Röntgenuntersuchung durch (um auch versteckte, enossale Befunde zu erfassen) und legt einen Sanierungsplan fest, der folgende Inhalte berücksichtigen soll:

- a. Beratung und Aufklärung über das Risiko einer Kiefernekrose unter und nach Bisphosphonat-Therapie.
- b. Sanierung potentieller entzündlicher Prozesse im Kiefer- und Mundhöhlenbereich.
- c. Glätten scharfer Knochenkanten.
- d. Restaurative Maßnahmen an erhaltungswürdigen Zähnen.
- e. Intensivierung der Mundhygiene.
- f. Überprüfung des tegumental getragenen Zahnersatzes auf das Risiko von Druckstellen.
- g. Einbinden in ein kontinuierliches Recall.

Invasive prophylaktische Maßnahmen, insbesondere prophylaktische Zahntfernungen sollten dabei Patienten mit hohem Risikoprofil vorbehalten bleiben.

Für den Zahnerhalt ist bei der BP-Medikation zu beachten, dass wichtige Unterschiede zum Patienten vor Strahlentherapie bestehen: Es liegen keine Hinweise auf eine raschere Progredienz konventioneller Karies (als Pendant zur „Strahlenkaries“), eine pharmakogene Xerostomie (als Pendant zur Radioxerostomie) oder eine erhöhte Vulnerabilität der Mukosa (als Pendant zur Strahlenfibrose) vor. Auch die Pathogenese der Osteoradionekrose und der BP-assoziierten ONJ unterscheiden sich grundlegend. Die Entscheidung zur Zahntfernung unterliegt deshalb anderen Kriterien, als bei der präradiotherapeutischen Zahnsanierung [DGZMK-Stellungnahme 2002]. Prognostisch entscheidend sind nicht kariöse Läsionen an Prädilektionsstellen (Zahnhal, Schneidekanten), sondern der Parodontalzustand. Während sich 1 - 2 Jahre nach einer Strahlentherapie die parodontale Keimflora weitgehend normalisiert hat [Al-Nawas & Grötz 2006] werden von Patienten mit BP-assoziiierter ONJ anamnestisch gehäuft Spontanverluste oder Entfernungen gelockerter Zähne genannt. Vor Beginn einer BP-Medikation mit relevantem Risikoprofil sollten deshalb Zähne mit nicht in absehbarer Zeit sanierbaren parodontalen Schädigungen entfernt werden.

Die Zahnsanierung sollte bei Hochrisiko-Patienten vor Beginn einer BP-Behandlung abgeschlossen sein. Wünschenswert wäre hier ein Intervall zwischen Sanierung und Beginn der BP-Therapie von 14 Tagen, allerdings gibt es hierzu wenige belastbare Daten in der Literatur. Nach Bamias et al. (2005) betrug die Inzidenz der BP-ONJ bei einer Therapiedauer von 4 bis 12 Mo. 1,5 % gegenüber 7,7 % bei 37 bis 48 Mo.. Unter 4 Mo. Therapiedauer

wurde keine Manifestation beobachtet. Da das Eintreten etwaiger Therapiefolgen verzögerter auftreten wird, als bei einer Kopf-Hals-Strahlentherapie, ist das Zeitintervall zwischen Zahn-/Mundhöhlensanierung und Therapiebeginn nicht so streng zu sehen.

## **2. Prävention und Früherkennung unter laufender Bisphosphonat-Therapie**

Patienten mit einer BP-Medikation sollten sich regelmäßig alle 6 Monate bei ihrem Hauszahnarzt vorstellen. Bei Beschwerden, insbesondere bei Druckstellen durch einen tegumental getragenen Zahnersatz oder bei progredienter Zahnlockerung, muss frühzeitig der Hauszahnarzt aufgesucht werden.

Bei der Prävention sollte der konservativen gegenüber der operativen Therapie (insbesondere bei Parodontopathien) der Vorzug gegeben werden. Notwendige chirurgische Eingriffe sollten aber nicht verzögert werden und bei Hochrisiko-Patienten unter den gleichen Kautelen erfolgen, wie nach einer tumortherapeutischen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Folgende Empfehlungen können hierzu gegeben werden:

- a. langfristige Fortführung des Recalls (mindestens alle 3 Monate, insbesondere vor wiederholter BP-Infusion oder bei Bedarf);
- b. eingehende Instruktion und Sensibilisierung der Patienten, so dass entsprechende Symptome zeitnah einer gezielten Diagnostik und Therapie zugeführt werden;
- c. konservative Sanierung von potentiell infektgefährdeten Veränderungen:
  - konservative Therapie inklusive einer individuell angepassten intensiven Mundpflege und vorsichtiger Zahnreinigung.
  - frühzeitige exakte endodontische Therapie bei avitalen Zähnen.
- d. falls Operationen erforderlich:

Eingriffe grundsätzlich durch einen MKG-Chirurgen, Oralchirurgen oder einen mit dem Krankheitsbild vertrauten Zahnarzt unter folgenden Kautelen:

  - möglichst atraumatische Operationstechnik,
  - systemische antiinfektive Prophylaxe (z.B. oral Amoxicillin 3 x 750 mg/d oder Amoxicillin + Clavulansäure 3 x 625 mg/d; bei Penicillinallergie: Clindamycin 4 x 300 mg/d bis 4 x 600 mg/d oder Clarithromycin 2 x 250 mg/d) bis zum Abschluss der primären Wundheilung (Nahtentfernung ab dem 10. postoperativen Tag, ggf nach individuellem Risikoprofil auch später),

- keine Sekundärheilungen, wie bei dentoalveolären Eingriffen sonst häufig üblich (Zahnextraktionen!!), sondern plastische Deckung der Wundareale,
- ggf. epiperiostal präparierte Lappen für die plastische Deckung zur Vermeidung einer weitergehenden Minderung der periostalen Nutrition des Kieferknochens [Wagner et al. 1986].

### **3. Therapie der BP-assoziierten Osteonekrose**

Die ONJ ist schwierig zu therapieren, der Therapieverlauf ungewiss. Bei kleinen Befunden kann ein Therapieversuch mit lokaler Revision und / oder langfristiger offener Nachbehandlung unternommen werden. Führt dies nicht zum Erfolg führt oder liegen ausgedehnte Befunden vor, ist eine Knochenresektion erforderlich. Als Empfehlungen hierfür gelten derzeit:

- a. Therapie durch eine chirurgische Einrichtung mit der Möglichkeit zur Behandlung unter Allgemeinnarkose, stationärer Betreuung und parenteraler, antiinfektiver Therapie, wobei die jeweilige Therapie-Indikation vom Behandler abgewogen wird;
- b. schonende, aber vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens – soweit intraoperativ erkennbar – und (obligatorisch!) histologische Aufarbeitung (auch zum Metastasen- und Rezidiv-Ausschluss);
- c. sichere plastische Deckung unter spannungsfreier Mobilisierung ausreichender Weichgewebe oder – falls erforderlich – Lappenplastik;
- d. mechanische Schonung des Operationsgebietes (flüssige bis passierte Kost, ggf. nasogastrale Ernährungssonde oder PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie));
- e. da Bisphosphonate über Jahre an den Hydroxylapatit des Knochens gebunden bleiben können, gibt es nach dem heutigen Wissensstand keine Evidenz für eine Unterbrechung der Bisphosphonattherapie.

Diese umfangreicheren Eingriffe sollten immer mit dem betreuenden Onkologen besprochen und gegebenenfalls auf eine parallel laufende Tumor-Therapie abgestimmt werden.

### **4. Implantat-Versorgungen**

Bisher liegen nur einzelne Literaturdaten, als Hinweis auf ein erhöhtes Risikoprofil zur Entwicklung einer BP-ONJ durch dentale Implantate vor [Marx et al. 2005]. Ein Patient mit

bereits vor BP-Therapie inserierten Implantaten bedarf sicher einer intensivierten Nachsorge [Starck und Epker 1995]. Bis wann vor einer geplanten BP-Therapie unkritisch implantiert werden kann, ist unbekannt. Eine Implantation unter einer laufenden BP-Therapie ist in Abhängigkeit von dem bestehenden Risikoprofil (Grunderkrankung, Art, Dauer und Dosierung der Medikation, Cofaktoren u.a.) individuell abzuwägen. So lange alternativ suffiziente Versorgungsmöglichkeiten bestehen, sollte zur Zeit bei Hochrisiko-Patienten, die eine intravenöse BP-Gabe wegen einer malignen Grunderkrankung erhalten, auf Implantate verzichtet werden.

Da die Halbwertszeit der kovalent im Knochen gebundenen BP sehr lange ist, kann ein Zeitintervall zur unkritischen Implantation nach Absetzen einer BP-Therapie bei Hochrisiko-Patienten wahrscheinlich gar nicht angegeben werden.

Besonders kritisch ist die Indikation bei Zustand nach einer BP-ONJ zu sehen. Da das Risiko dieser Patienten als sehr hoch eingeschätzt werden muss, ist zur Zeit von einer Implantation grundsätzlich abzuraten. Zu den Indikationen, eine kaufunktionelle Rehabilitation nach ausgeheilten BP-ONJ anzustreben und ggf. Druckstellen durch tegumental gelagerten Zahnersatz zu vermeiden, stehen weder Literatur-Daten noch klinische Erfahrungen zur Verfügung.

### **Ausblick**

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind drei Anliegen besonders relevant: Die Tatsache, dass unter Bisphosphonattherapie schwer zu behandelnde Kiefernekrosen auftreten können, muss allen bekannt sein, die BP verordnen bzw. applizieren [Diel 2004].

Da sich die ONJ meist an einem anderen Organ(-system) manifestiert, als dem primären Therapieort, muss die Kommunikation zwischen BP-Verordnenden (häufig Onkologen) und Zahnärzten/MKG Chirurgen verbessert werden. Ziel muss die Etablierung einer langfristigen, peritherapeutischen Betreuung sein.

Forschungsvorhaben richten sich auf die Erforschung der Pathogenese und Ätiologie [Schwartz 2004]. Gleichzeitig ist es dringend erforderlich, anhand ausreichend großer



Kollektive verlässliche Daten zur Inzidenz der BP-assoziierten ONJ - auch bezogen auf relevante Subkollektive (ossäre Metastasen solider Tumore, Plasmocytom, Osteoporose) - zu erhalten. Die wenigen Literaturangaben [Bamias et al. 2005] verweisen auf Inzidenzen zwischen 1 % und 10 %. Bei hinreichender Datenlage zur Relevanz der einzelnen Co-Faktoren (BP-Typ, Dosis, Darreichungsform, Grunderkrankung, Begleitmedikation, weitere Therapien, Zahnstatus etc) kann zukünftig ggf. ein individuelles Risikoprofil definiert werden, das den Behandlungsbedarf bis hin zum Recall-Intervall festlegen lässt.

Tabelle 1: Häufig verwendete Bisphosphonate (BP):

Intravenös verabreichte BP (häufig bei Patienten mit malignen Erkrankungen)	Oral verordnete Bisphosphonate (häufig bei Osteoporose)
Zoledronat (Zometa <sup>®</sup> )	Ibandronat (Bonviva <sup>®</sup> )
Pamidronat (Aredia <sup>®</sup> )	Alendronat (Fosamax <sup>®</sup> )
Ibandronat (Bondronat <sup>®</sup> )	Risedronat (Actonel <sup>®</sup> )
	Tiludronat (Skelid <sup>®*</sup> )
	Clodronat (Ostac <sup>®</sup> , Bonefos <sup>®</sup> )
	Etidronat (Didronel <sup>®</sup> , Diphos <sup>®</sup> )

\* nicht zugelassen für Osteoporose, zugelassen für Morbus Paget

**Literatur:**

Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T. Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. MundKieferGesichtsChir 2006; 10: 73 - 81

Al-Nawas B, Duschner H, Grötz KA. Early cellular Alteration in Bone after Radiation Therapy and its Relation to Osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 1045

Al-Nawas B, Grötz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. Support Care Cancer 2006; 14: 291 – 6

Arikawa J, Mizushima J, Higaki Y, et al. Mandibular alveolar bone necrosis after trigeminal herpes zoster. Int J Dermatol 2004; 43: 136 – 7

Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34: 120 – 3

Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. J Clin Oncol 2005; 23: 8580 – 7

Carter G, Goss AN, Doecke C: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. Med J Aust 2005; 182:413-415

Carter GD, Gross AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J 2003; 48: 268

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). K.A. Grötz: Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung (gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme mit der DEGRO). Dtsch Zahnärztl Z 2002; 57: 509 – 11 u. Strahlenther Onkol 2003; 179: 275 – 8. www.dgzmk.de

Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. J Onkologie

- 2005; 5: 6 – 12
- Fournier P, Boissier S, Filleur S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538 – 44
- Grötz KA. Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Quintessenz Berlin 2001b
- Grötz KA, Diel IJ. Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Im Focus Onkologie* 2005; 8: 52 – 5
- Grötz KA, Walter C, Küttner C, Al-Nawas B. Zur Relevanz einer Bisphosphonat-Langzeittherapie bei der Strahlentherapie enossaler Kiefermetastasen. *Strahlenther Onkol* (eingereicht)
- Grötz KA, Al-Nawas. „Persisting alveolar sockets“ – A radiologic symptom of Bisphosphonat associated osteonecrosis of the jaw (BP-ONJ)? *J Oral Maxillofac Surg* (im Druck)
- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate chemonecrosis (Bisphossy jaw): Is this Phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682 – 9
- Hoefert S, Eufinger H. Mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten im Kieferbereich. *Zahnärztl Mittl* 2004; 19: 50 – 4
- Komatsubara S, Mori S, Mashiba T et al. Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 999 – 1005
- Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983b; 41: 351 – 7
- Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983a; 41: 283 – 8
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115 – 7
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment, *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567 – 75
- Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by Bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524 – 31
- Melo MD, Obeid G: Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005; 71: 111 – 3
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Incol* 2003; 22: 4253 – 4
- Miles, AE Phosphorous necrosis of the jaw “phossy jaw”, *Brit Dent J* 1972; 203 - 206
- Purcell PM, Boyd IW: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182: 417 – 8
- Reinholz GG, Getz B, Pederson L et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60: 6001 – 7
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Suppl Cancer* 2000; 88: 1961 – 78
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613 – 21
- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical Guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Practice* 2006; 2: 7 – 14
- Ruggiero SL, Mehrota B, Rosenberg TJ et al.. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527 – 34
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879 – 82



Schwartz HC: Osteonecrosis and Bisphosphonates. Correlation versus causation. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 763 – 4

Schmid P: Pharmakologie der Bisphosphonate. In: Schmid P, Possinger K (Hrsg.) Supportive Therapie von Knochenmetastasen. Uni-Med Verlag Bremen, London, Boston, 2. Auflage 2005, S. 78 – 90.

Stark WJ, Epker B. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis - a case report, Int J Oral Maxillofac Implants 1995; 10: 74 - 6

Studer G, Gratz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. Strahlenther Onkol 2004; 180: 233 – 240

Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: Risk factors in metastatic cancer patients. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1238 – 9

Wagner W, Kuffner HD, Hartmann U. Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Dtsch Zahnärztl Z 1986; 41: 440 – 3

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie.

Autoren K. A. Grötz, T. Kreusch

Version 1.0

DZZ 60 (10) 2006

© DGZMK