

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

Indizes

Antiresorptive Medikamente, Bisphosphonate, Denosumab, Osteonekrosen, medikamentenassoziierte Kiefernekrosen

Zusammenfassung

Antiresorptive Medikamente werden schon seit vielen Jahren eingesetzt. Die mit ihnen verbundenen möglichen Komplikationen, besonders die Osteonekrose des Kiefers, sind bekannt. Der Beitrag gibt einen Überblick über die Manifestation, Prävention, Prophylaxe, Einteilung und Therapie von medikamentenassoziierten Osteonekrosen des Kiefers.

Einleitung

Mit dem Begriff „antiresorptive Medikamente“ werden im Wesentlichen zwei Substanzgruppen bezeichnet, die einen progressiven (pathologischen) Knochenabbau hemmen sollen: Bisphosphonate und Denosumab. Bei den Substanzen ist gemeinsam, dass sie vor allem die Aktivität der Osteoklasten signifikant reduzieren und somit erfolgreich zur Prophylaxe bzw. Therapie der Osteoporose oder zur Reduktion der Ausbreitung von Knochenmetastasen eingesetzt werden können. Da besonders Mamma-, Prostata-, Nierenzell- und Lungenkarzinome zu Knochenmetastasierungen neigen, gelangen die antiresorptiven Medikamente hier standardmäßig mit guten Resultaten zur Anwendung^{12,34,41,43}. Ebenso werden antiresorptive Medikamente erfolgreich beim multiplen Myelom, beim Morbus *Paget* und bei der Osteogenesis imperfecta verabreicht^{14,18}.

Neben dem therapeutischen Effekt können beim Einsatz von antiresorptiven Medikamenten Nebenwirkungen in Form von Osteonekrosen des Kiefers auftreten. Per definitionem handelt es sich hierbei um einen seit mehr als 8 Wochen freiliegenden Knochen, der unter Ausschluss einer Radiotherapie in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer antiresorptiven Therapie steht³⁵.



Fabio Saccardin
Zahnarzt

Andreas Filippi
Prof. Dr. med. dent.

Sebastian Kühl
Priv.-Doz. Dr. med. dent.

Klinik für Zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,
Mund- und Kieferheilkunde
Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel
Hebelstrasse 3
4056 Basel
Schweiz
E-Mail: fabio.saccardin@unibas.ch

ORALE MEDIZIN

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

Die genaue Ursache hierfür ist immer noch nicht bekannt, was sich in der teils unterschiedlichen Nomenklatur der Osteonekrosen widerspiegelt: In den Erstbeschreibungen verwendeten die Autoren den Ausdruck „bisphosphonatbezogene Osteonekrose“, der später durch „bisphosphonatinduzierte Osteonekrose des Kiefers“ ersetzt wurde. Mittlerweile hat sich im englischen Sprachgebrauch vor allem der Begriff „medication-related osteonecrosis of the jaws“ (MRONJ) etabliert, wodurch die auf Denosumab zurückzuführenden Osteonekrosen ebenfalls Berücksichtigung finden^{1,10,11,27}.

Neben klinisch unauffälligen Verläufen können die Nekrosen ein nicht unerhebliches Ausmaß an Größe annehmen und starke Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten durch z. B. Kieferfrakturen oder schmerzhafte, eitrige Infektionen zur Folge haben. Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, einen Überblick über die oralmedizinischen Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers im Zusammenhang mit antiresorptiven Medikamenten zu geben.

Pathogenese und Wirkungsweise antiresorptiver Medikamente: Begriffsbestimmung

Bisphosphonate sind Medikamente, die zu den Pyrophosphat-Analoga gehören und in zwei Kategorien unterteilt werden: Aminobisphosphonate (Aledronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Zoledronat) und Nicht-Aminobisphosphonate (Etidronat, Clodronat, Tiludronat), auch Alkylbisphosphonate genannt³¹. Diphos-

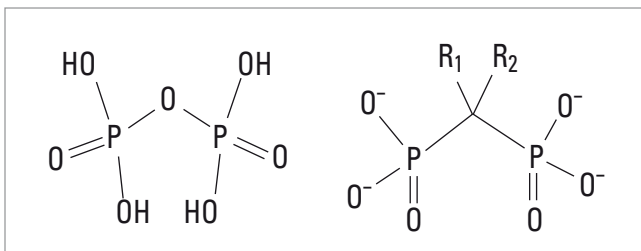


Abb. 1 Molekulare Struktur der hydrolysierbaren Diphosphonate (links) und der nicht hydrolysierbaren Bisphosphonate (rechts)

phonate kommen ubiquitär z. B. in Nahrungsmitteln oder Zahnpasten als Konservierungsmittel zum Einsatz. Aufgrund ihrer chemischen P-O-P-Bindung können sie hydrolytisch gespalten werden und haben somit keine größeren Nebenwirkungen. Bei medikamentös verwendeten Bisphosphonaten wird der Sauerstoff durch Kohlenstoff substituiert, so dass es nicht mehr durch die enzymatische ATP-Hydrolyse abgebaut werden kann, was die sehr lange Halbwertszeit von bis zu 11 Jahren erklärt^{7,22}. An dem zentralen Kohlenstoffatom der P-C-P-Bindung lagern sich die beiden Seitenketten R₁ und R₂ an (Abb. 1). Bei der R₁-Seitenkette handelt es sich um eine Hydroxy-Gruppe, bei der R₂-Kette um die Basis-kette. Durch die R₂-Kette unterscheiden sich die Bisphosphonate in ihren biochemischen und biologischen Eigenschaften^{21,39}. Stickstoffhaltige R₂-Ketten erhöhen die Knochentoxizität sowie die Potenz eines Bisphosphonats⁴⁰ und damit auch die Gefahr der Entstehung von Osteonekrosen.

Bisphosphonate haben vor allem eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit im Bereich von Resorptionslakunen. Nach Anlagerung der Bisphosphonate an die Knochenoberfläche werden sie von den Osteoklasten im Zuge der resorptiven Tätigkeit aufgenommen und reduzieren unmittelbar deren Aktivität^{28,33}. Zusätzlich wird die Apoptoserate der Osteoklasten erhöht²⁵. Beides führt in der Summe dazu, dass die knöcherne Resorption deutlich eingeschränkt wird („antiresorptive Therapie“). Aufgrund der nicht eintretenden Resorption bleibt der Knochen sehr viel länger als physiologisch vorgesehen erhalten. Bedingt durch die verlängerte Lebenszeit von Osteozyten wird zusätzliche mineralische Matrix in den Knochen eingelagert. Eine daraus resultierende Hypermineralisation ist ein Zeichen der Bisphosphonattoxizität und kann sich radiologisch in Form einer Sklerosierung der Lamina dura darstellen² (Abb. 2).

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten ist Denosumab (Handelsnamen: Prolia und Xgeva) ein monoklonales Antikörperpräparat. Osteoklasten werden im Wesentlichen durch das Protein RANKL („receptor activator of NF-κB ligand“) aktiviert. RANKL lagert sich am RANK-Rezeptor auf osteoklastäre Vorläuferzellen an und stimuliert dessen Differenzierung und Aktivität

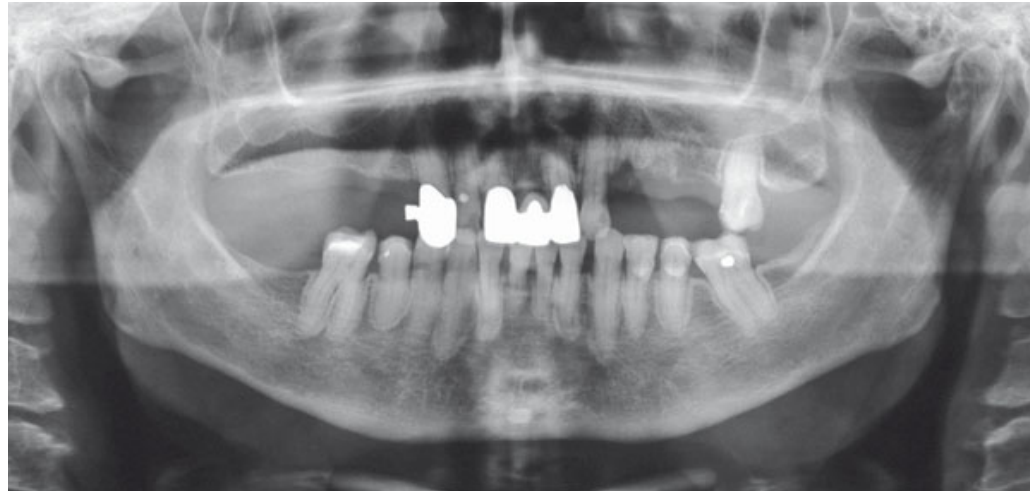


Abb. 2 Sklerosierung der Lamina dura



Abb. 3 Nicht heilende Extraktionsalveole bei einer 72-jährigen Patientin mit Denosumab-Medikation (Xgeva) 6 Monate nach Räumung in der Oberkieferfront

positiv. Die Denosumab-Antikörper sind Gegenspieler von RANKL und haben hierzu eine hohe Bindungsaffinität. Werden diese Antikörper nun verordnet, wird die Stimulierung der Osteoklasten über die Bindung an RANKL reduziert. Die Folge ist eine geringere osteoklastäre Aktivität. Die Ausbreitung von Metastasen findet im Wesentlichen durch eine vermehrte Produktion von RANKL statt, wodurch die Osteoklasten den für das Tumorwachstum notwendigen Raum im Knochen schaffen. Durch das Binden von RANKL mit Hilfe von Denosumab kann folglich die Ausbreitung der Knochenmetastasen reduziert werden^{23,48}.

Sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab führen somit zu einer reduzierten osteoklastären Aktivität. Während der osteoklastären Tätigkeit werden BMP, ILG1 und ILG2 aus dem resorbierten Knochen freigesetzt. Diese Substanzen stimulieren wiederum die Knochenneubildung im Sinne einer positiven Rückkopplung. Sind die Osteoklasten nun aufgrund der antiresorptiven Therapie inaktiviert, so kann weder nekrotischer Knochen abgebaut werden noch im Umkehrschluss die Knochenregeneration ausreichend oder deutlich verzögert einsetzen. Nicht selten beobachtet man demzufolge nach Zahnextraktionen nicht heilende Alveolen im Röntgenbild² (Abb. 3).

ORALE MEDIZIN

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

Manifestation der Osteonekrosen und Einteilung nach Größe

Osteonekrosen des Kiefers können mit folgenden klinischen Symptomen verbunden sein: Foetor ex ore, Zahnlockerungen, Kieferkammfistel (Abb. 4), Schwellung, Exsudation, Pusaustritt, Schmerzen und spon-

tane Sensibilitätsstörungen der Unterlippen (*Vincent-Syndrom*)^{26,29,36,38} (Tab. 1). Bis heute sind außer den Kiefern keine anderen exponierten Knochenareale des Skeletts beschrieben worden. Als Ursache wird diskutiert, dass die hohe Remodellierungsrate des Alveolar-kamms, vor allem im Bereich der Lamina dura, zu einer erhöhten Akkumulation der Bisphosphonate führt⁹.

Tab. 1 Stadieneinteilung einer Osteonekrose nach Symptomen sowie ihrem klinischen und radiologischen Erscheinungsbild laut AAOMS-Leitlinie³⁷

Stadium	Symptome	Klinischer Befund	Röntgenologischer Befund
0	<ul style="list-style-type: none"> • Odontalgie mit fehlender odontogener Ätiologie • Dumpfe Schmerzen im Kieferknochen, die bis in die Kiefergelenkregion ausstrahlen • Kieferhöhlenschmerzen, die mit einer Entzündung und Verdickung der Kieferhöhlenwand assoziiert sind • Veränderung der Neurosensorik 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch keine Anzeichen von nekrotischen Knochenarealen • Zahnverlust, der sich nicht durch eine chronische Parodontitis erklären lässt • Periapikale oder parodontale Fistel, die sich nicht durch eine kariesassoziierte Pulpanekrose, ein Trauma oder eine bestehende Restauration erklären lässt 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust oder Resorption des Alveolar-knochens, der bzw. die nicht einer chronischen Parodontitis zuzuordnen ist • Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur und fehlende Knochenneubildung in einer Extraktionsalveole • Bilder einer Osteosklerose des Alveolar-knochens oder des umliegenden Knochens • Verdickung oder Verschattung der Lamina dura, Sklerose und verminderter Desmodontalspalt
1		<ul style="list-style-type: none"> • Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren asymptomatisch sind und keine Anzeichen einer Infektion zeigen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kann sich wie das Stadium 0 präsentieren
2		<ul style="list-style-type: none"> • Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren schmerzen und eine Rötung um den freiliegenden Knochen mit oder ohne Pusaustritt zeigen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kann sich wie das Stadium 0 präsentieren
3		<ul style="list-style-type: none"> • Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren schmerzen und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> – Freiliegender nekrotischer Knochen, der sich über den Alveolarknochen (d. h. Unterrand und Ramus im Unterkiefer, Kieferhöhle, Jochbein im Oberkiefer) ausbreitet – pathologische Fraktur – extraorale Fistel – Mund-Antrum-Verbindung – Osteolyse, die sich bis zum unteren Rand des Unterkiefers oder zum Sinusboden ausbreitet 	



Tab. 2 Stadien und deren Behandlungsstrategien gemäß AAOMS-Leitlinie³⁷

Stadium der Osteonekrose	Behandlungsstrategie
Risikopatienten: Keine nekrotischen Knochenareale beim Patienten ersichtlich, welche mit einer oralen oder intravenösen Bisphosphonattherapie in Verbindung gebracht werden können	<ul style="list-style-type: none"> Keine Behandlung notwendig Patientenaufklärung
Stadium 0: Keine klinischen Anzeichen von nekrotischen Knochenarealen, aber unspezifische klinische Befunde, radiologische Veränderungen und Symptome	<ul style="list-style-type: none"> Systemisches Management einschließlich der Verwendung von Schmerzmitteln und Antibiotika
Stadium 1: Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren asymptomatisch sind und keine Anzeichen einer Infektion zeigen	<ul style="list-style-type: none"> Antibakterielle Mundspülung Klinische Nachsorge alle 3 Monate Patientenaufklärung und Evaluation der Bisphosphonatindikation
Stadium 2: Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren aufgrund der Infektion schmerzen und eine Rötung um den freiliegenden Knochen mit oder ohne Pusaustritt zeigen	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatische Behandlung mit Antibiotika (per os) Orale antibakterielle Mundspülung Schmerztherapie Chirurgisches Debridement der Weichteil-irritationen zur Infektionslinderung
Stadium 3: Freiliegende und nekrotische Knochenareale oder Fisteln, die beim Sondieren schmerzen und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> Freiliegender nekrotischer Knochen, der sich über den Alveolarknochen (d. h. Unterrand und Ramus im Unterkiefer, Kieferhöhle, Jochbein im Oberkiefer) ausbreitet pathologische Fraktur extraorale Fistel Mund-Antrum-Verbindung Osteolyse, die sich bis zum unteren Rand des Unterkiefers oder Sinusbodens ausbreitet 	<ul style="list-style-type: none"> Antibakterielle Mundspülung Antibiotika- und Schmerztherapie Chirurgisches Debridement oder Resektion zur längerfristigen Infektions- und Schmerzlinderung

Die Osteonekrosen des Kiefers können sich im Sinne eines Sequesters darstellen (Abb. 5a und b), teilweise aber auch nicht erkennbar sein (Tab. 1, Abb. 6a und b). Prinzipiell favorisiert man eher eine dreidimensionale Aufnahme in Form einer DVT, da das Ausmaß einer Osteonekrose in der Panoramaschichtaufnahme nicht selten unterschätzt wird^{3,4,46}. Die amerikanische Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (AAOMS) propagiert eine Einteilung der Osteonekrosen des Kiefers nach Größe in vier Stadien (0 bis 3), welche einen unmittelbaren Einfluss auf die entsprechende Therapieempfehlung hat³⁷ (Tab. 1 und 2).



Abb. 4 Zwei Kieferkammfisteln mit Pusaustritt Regio 23

ORALE MEDIZIN

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

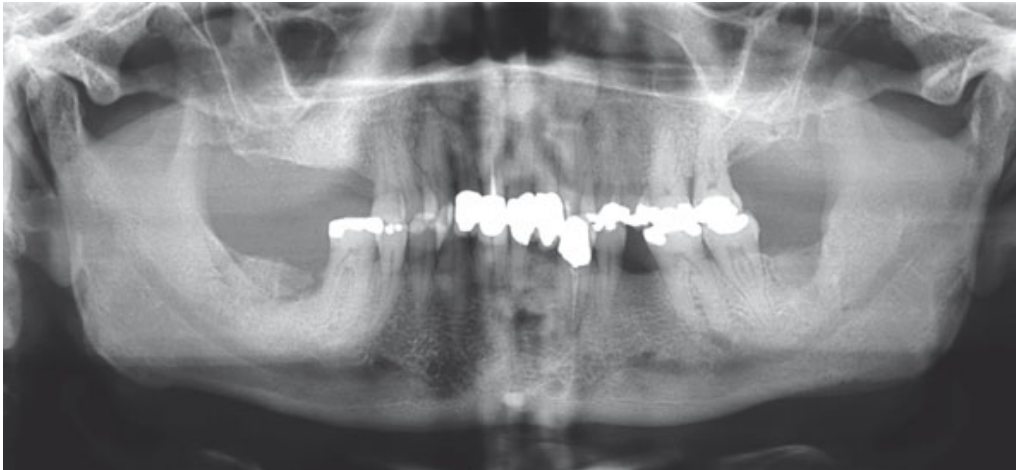


Abb. 5a Knochen-sequester Regio 47/48 in der Panoramaschichtaufnahme

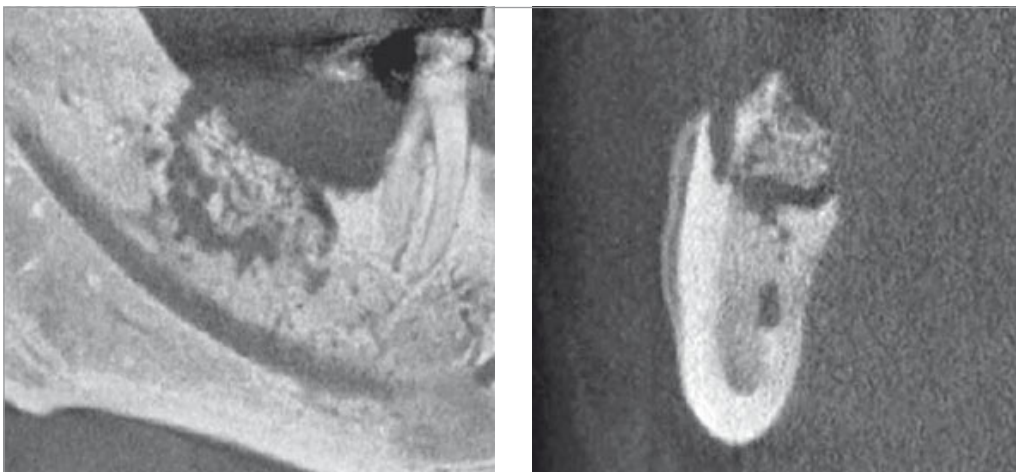


Abb. 5b DVT derselben Situation. Im Vergleich zur Panoramaschichtaufnahme ist der Sequester besser abgrenzbar

Therapie der Osteonekrosen des Kiefers

Im Hinblick auf die Therapie zeigt sich prinzipiell ein Unterschied zwischen den Empfehlungen der AAOMS und der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)^{15,37}. Während die amerikanische Leitlinie sich bis zum Stadium 2 für ein konservatives Vorgehen mit Chlorhexidinspülungen und fakultativer Antibiotikagabe ausspricht (Tab. 2), werden in der AWMF-Leitlinie eine operative Behandlung (Osteotomie und primärer Wundverschluss) und eine perioperative Antibiotikagabe bereits früher (entsprechend Stadium 1 AAOMS) als primäre Therapie empfohlen. Prinzipiell sollten im Rahmen von chirur-

gischen Eingriffen (wie z. B. Zahnextraktionen) bei Patienten unter antiresorptiver Therapie immer ein primärer Wundverschluss (Abb. 7) und eine perioperative Antibiotikagabe angestrebt werden. Letztere kann bis zur Nahtentfernung oder im Fall von Komplikationen auch darüber hinaus verordnet werden. Wenn der Patient Denosumab einnimmt, ist unter Umständen – sofern aus onkologischer Sicht vertretbar – bei gleichzeitiger konservativer Therapie und sehr kleinem Ausmaß der Nekrose (\leq Stadium 1 AAOMS) ein kurzfristiges Absetzen der Medikation erfolgreich. Initial können regelmäßige Spülungen und Verlaufskontrollen erfolgen, um neben einer Schmerzreduktion vor allem Spontanheilungen von progredienten und somit operativ zu therapierenden Fällen unterscheiden zu können.



Abb. 6a Panoramaschichtaufnahme ohne ersichtliche Osteonekrose des Kiefers

Abb. 6b Derselbe Patient wie in Abbildung 6a. Im Vergleich zur Panoramaschichtaufnahme sind klinische Anzeichen (Kieferkammfistel mit Pusaustritt) einer Osteonekrose des Kiefers zu erkennen

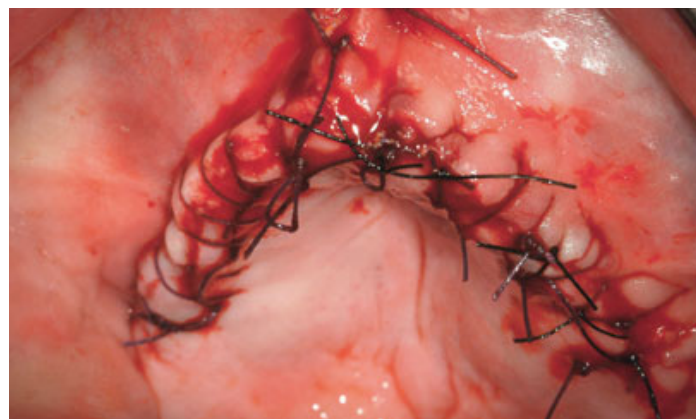


Abb. 7 Dichter primärer Wundverschluss nach Räumung im Oberkiefer

Risiko der Entstehung von Nekrosen

Prinzipiell kann laut der AWMF-Leitlinie zwischen drei Gruppen unterschieden werden:

1. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie zur Prophylaxe einer Osteoporose ist das Risiko am geringsten (Prävalenz: 0,1 %)²⁴.
2. Ein mittleres Risiko haben Patienten, bei denen antiresorptive Medikamente zur Therapie einer Osteoporose eingesetzt werden (Prävalenz: 1 %)¹⁷.
3. Das höchste Risiko für die Entstehung einer Osteonekrose weisen Patienten auf, bei denen antiresorptive Medikamente wegen ossärer Metastasen oder eines multiplen Myeloms zur Anwendung kommen (Prävalenz: 1 bis 19 %)⁵,⁴⁷,⁴⁹.

Antiresorptive Therapie und Implantate

Hier gibt es keine einheitlichen Leitlinien oder Empfehlungen. Prinzipiell ist bei oraler Einnahme zur Therapie einer Osteoporose das Risiko im Fall einer Implantation als eher gering einzustufen. Unabhängig von der individuellen Situation, Medikationsform und Dauer kann beispielsweise die knöcherne Heilung einer Extraktionsalveole im röntgenologischen Verlauf als hilfreiches Indiz zur Abschätzung des Risikos im Zusammenhang mit Implantaten angesehen werden (Abb. 8a bis c). Laborchemische Tests wie z. B. das Bestimmen des C-terminalen Polypeptids (CTX-Wert) werden als Indikator kontrovers diskutiert⁴⁴.

ORALE MEDIZIN

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

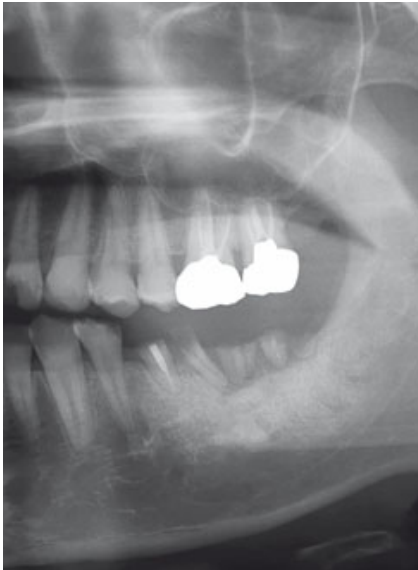


Abb. 8a Status nach multiplem Myelom mit Bisphosphonatherapie



Abb. 8b 1 Jahr nach Zahnextraktion: unauffällige Knochenheilung

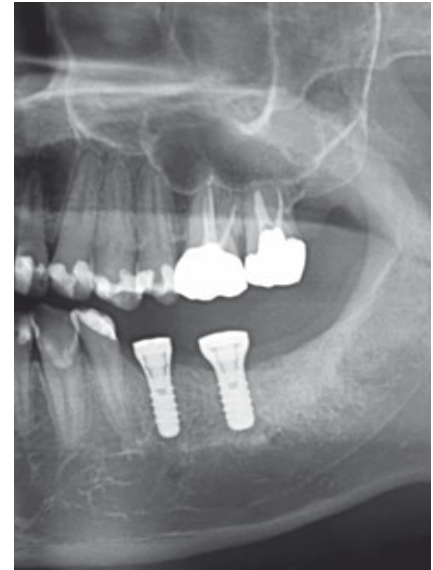


Abb. 8c 2 Monate nach Implantatinsertion

Prophylaxe der Osteonekrosen

Vor einer antiresorptiven Therapie sollte möglichst immer ein zahnärztliches Konsil durchgeführt werden, um potenzielle Risikofaktoren, die die Entstehung einer Osteonekrose des Kiefers begünstigen könnten, klinisch und röntgenologisch zu erfassen. Des Weiteren werden hierdurch die Patienten für die Problematik sensibilisiert, was sich positiv auf die Mundhygiene auswirken und eine gewisse Selbstbeobachtung fördern kann. Prätherapeutische Sanierungen, die der regulären zahnärztlichen Prophylaxe und Therapie entsprechen, gelten als Standard^{8,16,32}. Dazu gehören laut AWMF-Leitlinie folgende Maßnahmen¹⁵:

- Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen oder Implantaten;
- Entfernung von (teil-)retinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis;
- Elimination von Schlupfwinkelinfektionen;
- Beginn einer systematischen Parodontaltherapie;
- Beginn einer systematischen Periimplantitistherapie der erhaltungswürdigen Implantate (kann parallel zur Bisphosphonattherapie fortgesetzt werden);

- Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden;
- Wurzelspitzenresektionen bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis;
- Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelkanalbehandelter Zähne;
- Sanierung und Vermeidung von zukünftigen Keimeintrittspforten;
- Elimination von Druckstellen⁴⁷;
- Anpassung der Prothesenbasis;
- Glätten scharfer Knochenkanten, Entfernung von Exostosen und Tori bei zukünftig potenziellen Mukosaperforationen;
- Motivation und Instruktion zur effektiven Mundhygiene;
- Aufnahme von Risikopatienten ins Recallsystem.

Der Beginn einer Bisphosphonattherapie sollte jedoch durch die zahnärztliche Prophylaxe nicht unnötig hinausgezögert werden²⁴.



Prävention der Osteonekrosen

Bei einem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff gelten unabhängig von der Restdentition laut Leitlinie der AWMF folgende Empfehlungen:

- perioperative systemische Antibiotikagabe per os: 1 g Amoxicillin oder 0,6 mg Clindamycin 1-1-1, Beginn der Einnahme 1 Tag vor dem Eingriff bis zum Abklingen von klinischen Zeichen einer Keimbelastung³⁰;
- gewebeschonendes Arbeiten;
- Glätten scharfer Knochenkanten;
- primär plastische Deckung.

Auch beim zahnlosen Patienten ist eine präventive Antibiotikagabe ratsam. Selbst 12 Monate nach einer Zahnextraktion können histologisch Zeichen einer Osteo-

myelitis nachgewiesen werden, so dass ein Risiko für eine kompliziert verlaufende Osteonekrose besteht^{20,42}. Studien zeigen, dass eine Reduktion der Bisphosphonatdosis auch die Nekrose-Ereignisraten senkt¹³. Die Wahl des Präparates und der Applikationsform (oral oder intravenös), der Behandlungszeitraum und die Anzahl der Infusionen haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung einer Osteonekrose^{6,19,24,45,47,50}.

Fazit

Antiresorptive Medikamente sind für viele Patienten von großem Nutzen. Beim Auftreten von Osteonekrosen des Kiefers sollten mit dem Krankheitsbild vertraute Kollegen konsultiert werden, insbesondere um eine Progredienz mit der Gefahr schwerwiegender Komplikationen zu vermeiden.

Literatur

1. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-376.
2. Arce K, Assael LA, Weissman JL et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):75-84.
3. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs* 2009;189:284-288.
4. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;63:71-77.
5. Bonomi M, Nortilli R, Molino A et al. Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis. *Med Oncol* 2010;27:224-229.
6. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-869.
7. Coxon FP, Thompson K, Roger MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:307-312.
8. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117-120.
9. Dixon RB, Trickler ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997;76:336.
10. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL et al. ADA Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the ADA Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2009;140:522.
11. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening N, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;15:527-537.
12. 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. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;141:749-758.
13. Gimsing P, Carlson K, Turesson I et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):973-982.
14. Grötz KA, Diel IJ. Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Im Focus Onkologie* 2005;8:52-55.
15. Grötz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. S3-Leitlinie. Stand: 4/12. AWMF online, Register Nr. 007/091. Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verlaengert.pdf. Abruf: 13.05.2015.
16. Haidar A, Jonler M, Folkmar TB, Lund L. Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:442-444.
17. Hines SL, Mincey B, Dentchev T et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603-609.
18. Hoefert S, Eufinger H. Kiefernekrose als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:233-238.



ORALE MEDIZIN

Antiresorptive Medikamente: Oralmedizinische Konsequenzen und Therapieansätze bei Osteonekrosen des Kiefers

19. 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. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-836.
20. Kassolis JD, Scheper M, Jham B, Reynolds MA. Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaws? *Bone* 2010; 47:127-130.
21. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-7834.
22. Lassiter KC, Porras AG, Denker A, Santhanagopal A, Daifotis A. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal half-lives of bisphosphonates. *Clin Drug Invest* 2005;25:107-114.
23. Liverani C, Mercatali L, Spadazzi C et al. CSF-1 blockade impairs breast cancer osteoclastogenic potential in co-culture systems. *Bone* 2014;66:214-222.
24. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-253.
25. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-589.
26. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
27. Marx RE. Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer – Ätiologie, Prävention, Behandlung. Berlin: Quintessenz, 2013.
28. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-1668.
29. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-514.
30. Montefusco V, Gay F, Spina F et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2156-2162.
31. Pfannmutter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT. Patienten unter Bisphosphonattherapie. Teil 1: Bisphosphonate – chemische Formel, Wirkungsmechanismus, Nebenwirkungen und Risikofaktoren. *Quintessenz* 2011;62: 795-801.
32. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137-145.
33. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88 (Suppl 12):2961-2978.
34. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan 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;100:2613-2621.
35. Ruggiero S, Grolow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Prac* 2006;2:7-14.
36. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
37. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-1956.
38. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.
39. Russell RG. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007;40 (Suppl 2):S21-S25.
40. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporosis Int* 1999;9(Suppl 2):S60-S80.
41. Saad F, Gleason DM, Murray R. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882.
42. Saia G, Blandamura S, Bettini G et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68: 797-804.
43. Samedì VM, Yusuf K, Yee W, Obald H, Al Awad EH. Neonatal hypercalcemia secondary to subcutaneous fat necrosis successfully treated with pamidronate: a case series and literature review. *AJP Rep* 2014;4:93-96.
44. Schwartz HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update and CTX. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:377.
45. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2009;31:202-206.
46. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009;15:88-92.
47. Vahntsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27:5356-5362.
48. Van den Wyngaert T, Wouters K, Huizing MT, Vermorken JB. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? *Support Care Cancer* 2011;19:2035-2040.
49. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 2010;8:11.
50. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-631.