

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer

Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Prävention der BON in der zahnärztlichen Praxis

Schlüsselwörter: Osteoporose, Skelettmetastasen, Risikofaktoren, Therapieresistenz, Prävention

**CHRISTINE DANNEMANN,
KLAUS W. GRÄTZ,
ROGER A. ZWAHLEN**

Klinik und Poliklinik für Kiefer- und
Gesichtschirurgie
UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenzadresse

Christine Dannemann
Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 24
8091 Zürich
Tel. 0044 255 5062
Fax. 0044 255 4179
Mail: christine.dannemann@usz.ch



Bild oben: Osteonekrose des Unterkiefers nach Implantatinsertion

Image en haut: Ostéonécrose du maxillaire inférieur après insertion de l'implant

Zusammenfassung Seit vier Jahren wird in der Literatur vermehrt über die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BON) berichtet. Zunehmend erreicht diese Problematik auch die breite Öffentlichkeit mit der Folge, dass immer mehr Patienten und Behandler verunsichert sind im Umgang mit dieser Gruppe von Medikamenten. Bisphosphonate werden heute hauptsächlich zur Therapie der Osteoporose und zur Therapie von Patienten mit tumorinduzierter Hypercalcämie und Skelettmetastasen eingesetzt.

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über den bisherigen Wissensstand dieser Erkrankung. Es wird ein kurzer Überblick über die Gruppe der Bisphosphonate und ihre Wirkungsweise gegeben. Mögliche ätiologische Risikofaktoren werden dargestellt. Des Weiteren werden das klinische Erscheinungsbild, Symptome und notwendige diagnostische Verfahren erläutert und Leitlinien präsentiert, wie und wann in der zahnärztlichen Praxis aktive Prävention betrieben werden kann und sollte.

Einleitung

Bisphosphonate, eine Gruppe von Medikamenten, die seit gut 35 Jahren in der Therapie von Erkrankungen mit unerwünscht hoher Knochenresorption eingesetzt werden, sind in den letzten vier Jahren wegen der Assoziation mit einer neuen Art der Kieferosteonekrose in die Schlagzeilen geraten (MARX 2003).

Bis heute wurden zahlreiche Erfahrungs- und Fallberichte über die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (BON) der Kiefer veröffentlicht (MARX ET AL. 2005; MIGLIORATI ET AL. 2005; ZERVAS ET AL. 2006). Evidenzbasierte Daten fehlen jedoch bisher. Eine wichtige Voraussetzung für die Datensammlung und das Finden von evidenzbasierten, wirksamen Therapie- und Präventionsmassnahmen ist die umfassende Aufklärung aller Behandler über die Erkrankung. Die Tatsache, dass Bisphosphonate meist vom Hausarzt, vom Onkologen oder einem anderen Spezialisten verschrieben werden, die Nekrose jedoch im Behandlungsgebiet der Zahnärzte auftritt, erschwert den Umgang mit dieser Erkrankung.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über den gegenwärtigen Wissensstand der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer. Des Weiteren werden Leitlinien für Zahnärzte in der täglichen Praxis zur Erfassung von Risikopatienten und zur Prävention vorgestellt.

Allgemeines

Grundsätzlich werden Bisphosphonate zur Therapie von Erkrankungen mit einer unerwünscht hohen Knochenresorption eingesetzt (RODAN 1997; SEEMAN ET AL. 1995). Sie lagern sich in den Knochen ein und hemmen dort über eine Reaktionskaskade die Funktion der Osteoklasten (SCHINDELER & LITTLE 2006). Hauptindikationsgebiete sind maligne Knochenerkrankungen, z. B. Skelettmetastasen beim Mamma- und Prostatakarzinom oder das multiple Myelom. Zudem wurde eine direkte antitumoröse Wirkung dieser Medikamente bei malignen Erkrankungen nachgewiesen (VAN DER PLUIJM ET AL. 1995).

Seit einigen Jahren werden Bisphosphonate sehr erfolgreich zur Therapie der Osteoporose eingesetzt. Tabelle I gibt einen Überblick über die am häufigsten angewendeten Bisphosphonate und ihre Applikationsformen (Tab. I). Bisphosphonate verbessern die mechanische Stabilität von normalem und heilendem Knochen (BILSTON ET AL. 2002). Neben den konventionellen Einsatzgebieten werden ständig neue Indikationsge-

biete für die Verabreichung von Bisphosphonaten publiziert (ASTRAND ET AL. 2006; KIM ET AL. 2006). Neue Einsatzgebiete sind z. B. die Distractionsosteogenese, die Osseointegration von Implantaten oder die Therapie von Parodontitiden (DUARTE ET AL. 2006; SHIBATA ET AL. 2004).

Geschichte

Interessanterweise gab es im 19. Jahrhundert eine Erkrankung mit erstaunlichen Parallelen. Im Jahre 1830 wurden die ersten Phosphorzündhölzer unter Verwendung des weissen oder gelben Phosphors hergestellt. Bereits im Jahre 1838 wurde der erste Fall der sogenannten «Phosphornekrose» bekannt. Klinisch fielen die Patienten durch Zahnverluste, massive Schmerzen und persistierende Infekte, Abszesse und Fistelungen der Kiefer auf. Viele Arbeiter in der Zündholzproduktion verloren in dieser Zeit ihren Kiefer, nicht wenige starben an den Folgen der Erkrankung. Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bis heute nicht bekannt. Im Jahre 1906 wurde die Herstellung von Zündhölzern mit weissem bzw. gelbem Phosphor im Berner Abkommen verboten (KARBE 1976; REITAN 1987).

Inzidenz und Ätiologie

Evidenzbasierte Daten zur Inzidenz der BON fehlen bisher. Mehrere Studien weisen auf eine Inzidenz von 2 bis 9% hin (BAMIAS ET AL. 2005; DURIE ET AL. 2005; MAVROKOKKI ET AL. 2007). Anhand bisher veröffentlichter Daten und eigener klinischer Erfahrungen zeigt sich deutlich, dass es sich um einen multifaktorellen Entstehungsprozess handelt (Abb. 1). Der erste, wichtige Faktor ist die Grunderkrankung des Patienten. Besonders Patienten mit einer malignen Grunderkrankung sind gefährdet für die Entstehung der Osteonekrose im Kieferbereich. Insbesondere Patienten mit multiplem Myelom scheinen Hochrisikopatienten zu sein (MARX ET AL. 2005). Der zweite Risikofaktor ist das Präparat selbst. Die Potenz des Präparates, die Applikationsform und die Dauer der Bisphosphonattherapie stehen in Korrelation mit dem Auftreten der Kieferosteonekrose. In ihrem systematischen Review aus dem Jahre 2006 schreiben WOO ET AL. der Potenz des Medikamentes ein besonderes Risiko zu (MIGLIORATI ET AL. 2006; WOO ET AL. 2006). Das höchste Risiko haben, wie bisherige Fallberichte zeigen, demnach Patienten, die mit der hochpotenten Zoledronsäure therapiert werden. Ein geringeres Risiko hingegen haben Patien-

Tab. I Überblick über häufig verschriebene Amino-Bisphosphonate, ihre Indikationen und Applikationsformen

Handelsname	Wirkstoff	Einsatzgebiet	Anwendungsform
Zometa® (Novartis AG)	Zoledronsäure	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hypercalcämie	4 mg in 100 ml NaCl über 15 min i.v. Frequenz: 1/Monat
Aredia® (Novartis AG)	Pamidronat	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hypercalcämie	90 mg in 250 ml NaCl über 2 Stunden i.v. Frequenz: 1/Monat
Foamax® (Merck AG)	Alendronat	Osteoporose	Wochentablette 70 mg oder täglich 10-mg-Tablette
Actonel® (Sanofi-aventis)	Risedronat	Osteoporose Morbus Paget	5-mg-Tablette 1/Tag oder 35-mg-Wochentablette
Fosavance® (Merck AG)	Alendronat	Osteoporose	70-mg-Wochentablette
Bonviva® (Roche Pharma)	Ibandronat	Osteoporose	150-mg-Tablette Frequenz: 1/Monat



Abb. 1 Darstellung der Risikofaktoren für die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer.

ten mit oraler Bisphosphonat-Therapie (JEFFCOAT 2006). Die durchschnittliche Therapiedauer der Patienten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des UniversitätsSpitals Zürich betrug unter Zoledronsäuretherapie bis zum Auftreten der Osteonekrose 31 Monate. Die Therapiedauer der Patienten mit Pamidronat/Zoledronsäure und Pamidronat alleine betrug 40 Monate. Die Therapiedauer der Patienten mit Osteoporose und Alendronat bis zum Auftreten der Nekrose des Kieferknochens betrug zwischen fünf und sieben Jahre (DANNEMANN ET AL. 2007). Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer scheint somit die Komplikation einer «Dauer- oder Langzeittherapie» mit Bisphosphonaten zu sein (MIGLIORATI ET AL. 2006). Die genauen Auswirkungen einer langfristigen Bisphosphonat-Therapie auf den Knochen sind bisher unbekannt. Einige Autoren beschreiben bei Langzeittherapie einen hoch mineralisierten Knochen, dessen Umbaufähigkeit massiv eingeschränkt ist (KOMATSUBARA ET AL. 2004; ODVINA ET AL. 2005). Im Gegensatz dazu hat die Kurzzeittherapie offensichtlich einen positiven Einfluss auf die Knochenregeneration (AMANAT ET AL. 2005).

Die beiden letzten Faktoren betreffen vor allem den lokalen, intraoralen Bereich. Die Osteonekrose entsteht in der Regel nach einer vorhergehenden dentalen Therapie, es werden aber auch «spontan» auftretende Nekrosen beschrieben (MARX ET AL. 2005; RUGGIERO ET AL. 2004). Im Gegensatz dazu wiesen alle in unserer Klinik erfassten Patienten eine lokale Ursache für einen Kontakt oder eine mögliche Invasion von intraoralen Erregern in das Knochengewebe auf (DANNEMANN ET AL. 2007). Ursachen waren nicht nur, wie häufig beschrieben, Zahnextraktionen oder sonstige operative Therapien, sondern auch Prothesendruckstellen und Wurzelkanalbehandlungen. Das Erscheinungsbild und die klinischen Symptome der Osteonekrose korrelierten jeweils mit der Lokalisation des vorhergehenden Traumas.

Symptomatik und klinisches Erscheinungsbild

Die Symptomatik der Erkrankung ist nicht sehr spezifisch. Je nach Ausdehnung der Nekrose kann der Zustand von asymptomatisch bis hin zu massiven Schmerzen mit Verlust der Sensibilität, meist des N. alveolaris inferior, reichen. Weitere Symptome sind Zeichen einer begleitenden Infektion, z. B. Rötung, putride Sekretion oder eine Schwellung bis hin zur Manifestation eines Logenabszesses.

Auch das klinische Erscheinungsbild der manifesten Erkrankung kann sich von einer schlecht heilenden Extraktionsalveole über ein kleines Areal freiliegenden Knochens bis hin zu einer massiven Nekrose des kompletten Kiefers oder einem ausgeprägten Weichteilinfekt erstrecken. Die grosse Mehrzahl der Patienten zeigt das typisch klinische Erscheinungsbild des exponierten «Bisphosphonat-Knochens», eines freiliegenden, gelb-bräunlichen, harten Knochens mit meist rauer Oberfläche, der sich ohne Schmerzen oder Blutung bei Sondierung



Abb. 2 Freiliegender Knochen, rechte Molarenregion, lingual, sechs Monate nach Extraktion des Zahnes 47 bei einem Patienten mit Prostatakarzinom und l.-v.-Bisphosphonattherapie seit drei Jahren.

erweist. Typische Lokalisationen sind Extraktionsalveolen, der Alveolarkamm im zahnlosen Kiefer oder der Unterkiefer lingualseits im Seitenzahnggebiet (Abb. 2).

Leitlinien zur Diagnostik, Prävention und Therapie

Zur Diagnostik gibt eine sorgfältige Erhebung der Anamnese wichtige erste Hinweise. Eine Therapie zur «Stärkung des Knochens» in der Medikamentenanamnese, eine onkologische Grunderkrankung mit vorhergehender Therapie und Immunsuppression oder die Einnahme oraler Bisphosphonate über einen Zeitraum von vielen Jahren bei z. B. schwerer Osteoporose können Hinweis auf einen möglichen Hochrisikopatienten sein. Weitere Hinweise sind ein dentaler Infekt in der Vorgeschichte, eine vorhergehende dentale Therapie oder ein lokales Trauma.

Die Durchführung einer Panoramaschichtaufnahme ist im Hinblick auf weitere präventive und therapeutische Massnahmen sinnvoll, zeigt jedoch in den wenigsten Fällen die vollständige Ausdehnung der ossären Nekrose und der entzündlichen Veränderung des Knochens und der Weichteile (Abb. 3). Zur Darstellung der Ausdehnung der Läsion und des begleitenden Infektes ist die Durchführung eines Computertomogrammes bzw. Kernspintomogrammes notwendig.

Zur definitiven Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss einer Metastase der Primärerkrankung sollte eine Knochenbiopsie zur pathohistologischen Befunderhebung durchgeführt werden. (HANSEN, KUNKEL ET AL. 2006) beschrieben 2006 das pathohistologische Erscheinungsbild der Erkrankung. Auffällig war in allen untersuchten Fällen eine Kolonisierung des nek-

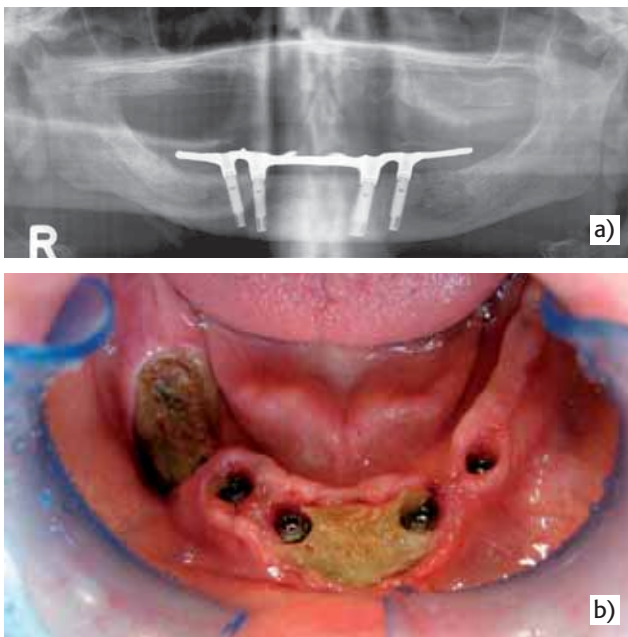


Abb. 3 Panoramaschichtaufnahme (a) und klinisches Bild (b) nach Implantation im Bereich der UK-Front. Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom und Therapie mit Zometa® seit ca. 26 Monaten.

rotischen Knochens mit *Actinomyces species* (HALD ET AL. 2006). Auch bei allen pathohistologisch untersuchten Fällen unserer Klinik lag eine Kolonisation des Knochens mit *Actinomyces* vor. Dies lässt auf eine Beteiligung dieses physiologisch in der Mundhöhle vorkommenden Erregers schliessen (DANNEMANN ET AL. 2007).

Eine genaue Aufschlüsselung der beteiligten Erreger kann mit einer zusätzlich durchgeführten mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden.

Leitlinien zur Prävention

Ein spezifisches Merkmal der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers ist die Therapieresistenz und bisher das Fehlen effektiver Therapiestrategien. Ein wichtiger Ansatz ist daher die aktive Prävention. Für die zahnärztliche Praxis bedeutet die Entdeckung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer eine neue Gruppe Risikopatienten. Der Zahnarzt ist der einzige Behandler, der eine aktive Prävention dieser Erkrankung betreiben und bei Auftreten klinischer Symptome eine frühzeitige Diagnostik in die Wege leiten kann. Damit kann die Entstehung und Exazerbation der Erkrankung

rechtzeitig verhindert werden. Im Dezember 2005 veröffentlichten Migliorati et al. eine Leitlinie zur Prävention und Therapie der BON (MIGLIORATI ET AL. 2005). Im Januar 2006 plädierten Hellstein & Marek in einem ausführlichen Übersichtsartikel für die Prävention der Erkrankung (HELLSTEIN & MAREK 2005). Die internationale Literatur, in Ergänzung mit klinischen Erfahrungen aus der «Bisphosphonatsprechstunde» der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsospitals Zürich, waren Grundlage für die Erarbeitung dieser Leitlinien zur Prävention in der zahnärztlichen Praxis. An dieser Stelle soll nochmals erwähnt werden, dass alle bisher veröffentlichten Leitlinien und Empfehlungen nicht evidenzbasiert sind. Es handelt sich um empirische Empfehlungen, die auf klinischen Beobachtungen basieren.

Die Voraussetzung für präventive Massnahmen ist, den Patienten als Risikopatienten für die Entstehung einer BON zu erkennen. Als erster Schritt muss daher die Frage nach einer Bisphosphonat-Therapie fester Bestandteil des Anamnesebogens sein. In vielen Fällen ist ein genaues Nachfragen nach Medikamenten «zur Stärkung des Knochens» notwendig, da eine grosse Zahl der Patienten nicht den genauen Wirkstoff ihrer Therapie kennt. Vor dem Ergreifen konkreter Massnahmen sollte dem Patienten ein Risikoprofil zugeordnet werden. Nicht jeder Patient mit einer Bisphosphonat-positiven Anamnese ist ein Hochrisikopatient für eine Osteonekrose der Kiefer. Der Algorithmus in Abbildung 4 dient als Hilfestellung, das Risiko eines Patienten einzuschätzen (Abb. 4).

Da das grösste Risiko der Entstehung einer BON beim direkten Kontakt von Erregern der Mundhöhle mit dem Knochen besteht, sollte als Basiskonzept der Betreuung eines Patienten vor oder während einer Bisphosphonat-Therapie angestrebt werden: ein gesundes Gebiss ohne Risiko für eine Erregerinvasion in den Kieferknochen, d. h. ein gesundes Parodont, Karies- und Fokusfreiheit oder eine passende, hygienisch einfach handhabbare prothetische Versorgung. Der Patient sollte ausführlich über das Risiko der Entstehung der Osteonekrose der Kiefer aufgeklärt, instruiert und in der Lage sein, eine optimale Mundhygiene betreiben zu können.

Leitlinien zur Primärprävention vor Beginn einer intravenösen Bisphosphonattherapie

Folgende Massnahmen werden vor Beginn einer geplanten intravenösen Bisphosphonat-Therapie bei maligner Grunderkrankung empfohlen:

- ausführliche Anamnese und genaue Befunderhebung
- Einschleusen in einen dentalhygienischen Recall. Instruktion zur bestmöglichen Mundhygiene
- parodontale Behandlung

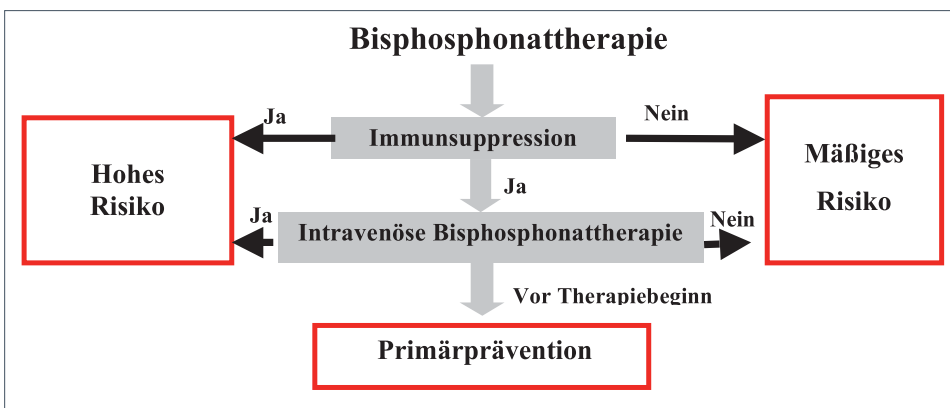


Abb. 4 Algorithmus zum Einschätzen des Risikos eines Patienten mit Bisphosphonat-Therapie.

- Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne
 - Sanierung aller möglichen Infektfoki mit konservierender Füllungs- bzw. endodontischer Therapie
 - fest sitzende Prothetik: möglichst hygienisch einfach zu reinigender supragingivaler Randschluss
 - Herausnehmbare Prothetik: Überprüfen der Passgenauigkeit und Beseitigen von Druckstellen
 - regelmässige Recallintervalle von drei bis sechs Monaten
- Ein wichtiger Grundsatz der zahnärztlichen Therapie eines Patienten vor geplanter Bisphosphonat-Therapie ist die vollständige Heilung von Weichgewebe und Knochen vor Beginn der ersten Bisphosphonat-Applikation.

Leitlinien für Patienten mit mässigem Risiko

Zusätzlich zu den oben genannten Basispunkten werden folgende weitere Massnahmen empfohlen: Bei notwendiger invasiver Therapie sollte eine ausreichende antiinfektiöse Prophylaxe durchgeführt werden, d.h. zusätzlich zur Dentalhygiene sollte prä- und postoperativ eine lokale antiinfektiöse Begleitbehandlung mit bakteriziden Mundspüllösungen durchgeführt werden. Um einen verlängerten Erreger-Knochen-Kontakt zu vermeiden, wird bei notwendigen invasiven Eingriffen ein primär dichter Wundverschluss empfohlen. Zu einer invasiven dentalen Therapie gehört auch eine Wurzelkanalbehandlung. Diese sollte in möglichst erregerfreier, trockener Umgebung stattfinden. Anlegen eines Kofferdams und gründliche bakterizide Spülung des aufbereiteten Wurzelkanals werden empfohlen.

Leitlinien für Patienten mit hohem Risiko, d.h. maligner Grunderkrankung und intravenöser Bisphosphonat-Therapie

Zusätzlich zu den oben genannten Massnahmen sollte bei Patienten mit Immunsuppression und Therapie mit hochpotenten Bisphosphonaten auf elektive chirurgische Eingriffe in der Mundhöhle verzichtet werden. Die Insertion von Implantaten ist bei diesen Patienten obsolet (SCULLY ET AL. 2006). Im Falle einer notwendigen invasiven Therapie mit Gefahr des Kontaktes von Erregern der Mundhöhle mit dem Kieferknochen werden perioperativ systemische antiinfektiöse Massnahmen, d.h. die Gabe eines Antibiotikums (z.B. Amoxicillin mit Clavulansäure) empfohlen. Einen zusammenfassenden Überblick gibt Abbildung 5.

Therapie einer manifesten Osteonekrose

Grundsätzlich basiert die empirische Therapie der BON auf zwei Säulen. Auch bei Patienten mit einer manifesten Nekrose ist die Prävention die tragende Säule. Die zweite Säule ist die systemische antiinfektiöse Therapie. Zahlreiche Autoren, unter anderem die American Dental Association (MIGLIORATI ET AL. 2005) empfehlen ein möglichst konservatives Vorgehen. Bei allen in unserer Klinik therapierten Patienten konnte mit einer systemischen, antiinfektiösen Therapie eine vollständige Beschwerdefreiheit und Regredienz der neuralen Symptomatik erreicht werden.

Das zusätzliche Vorgehen, sei es chirurgisch oder konservativ, muss individuell entschieden werden.

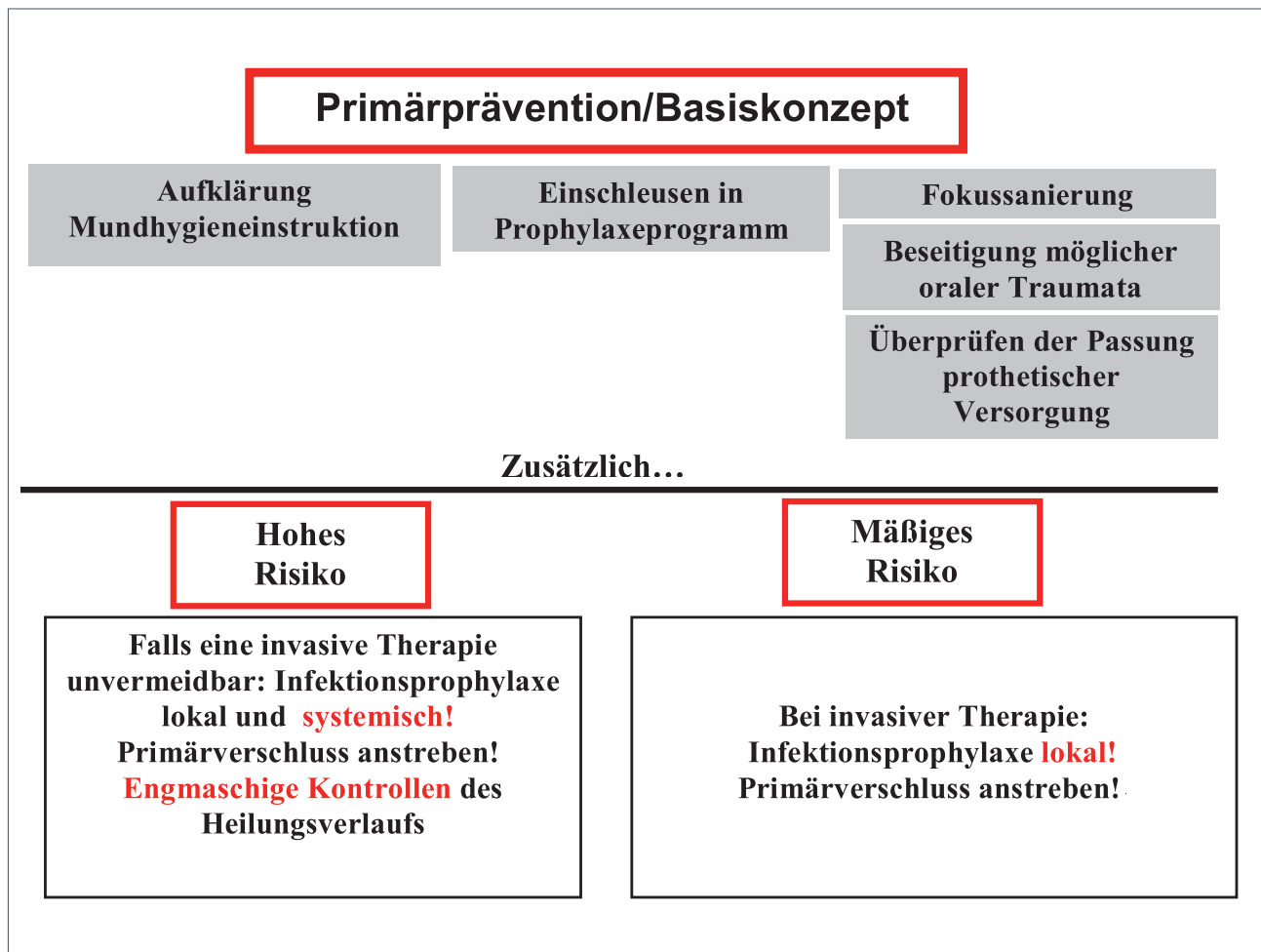


Abb.5 Schematische Darstellung der Präventionsleitlinien für Patienten mit Bisphosphonattherapie.

Für Patienten mit einem kleinen Areal freiliegenden Knochens in Form einer Extraktionsalveole sind eine antiinfektiöse Therapie sowie präventive Massnahmen zur Verhinderung eines Fortschreitens der Nekrose ausreichend. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass auch hier in manchen Fällen eine langsame Granulation stattfinden kann. Interessanterweise scheint bei Patienten mit oraler Bisphosphonat-Therapie bei Osteoporose eine Granulation des Weichgewebes mit Verschluss der Extraktionsalveole eher stattzufinden, als bei Patienten mit intravenöser Bisphosphonat-Therapie und Immunsuppression. Bei keinem der bisher behandelten Patienten trat jedoch eine Heilung des Knochens, d. h. ein Umbau und eine Neubildung, ein.

Abhängig von der Grunderkrankung, vorhergehender und zukünftigen Therapien und der Ausdehnung und Schwere der vorliegenden Osteonekrose sollte in einem spezialisierten Zentrum über eine individuelle Therapieoption entschieden werden.

Abstract

DANNEMANN C, GRÄTZ K W, ZWAHLEN R A: Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws – A paper for prevention and diagnostic for daily dental work (in German). Schweiz Monatschr Zahnmed 118: 113–118 (2007)

Since four years from now on more and more information about bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws is published not only in professional journals, but also in the mass media.

The result is a growing uncertainty of patients, but also professionals in dealing with this group of medication. Usually bisphosphonates are prescribed for treatment of severe osteoporosis, but also for treatment of metastatic bone disease and tumor induced hypercalcemia.

The following article gives information about bisphosphonates, bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws (BON) and potential risk factors. Additionally it shows the typical clinical picture, necessary diagnostic measures and informs about possible prevention strategies especially for dentists in daily practice.

Literatur

- AMANAT N, BROWN R, BILSTON L E, LITTLE D G: A single systemic dose of pamidronate improves bone mineral content and accelerates restoration of strength in a rat model of fracture repair. *J Orthop Res* 23: 1029–1034 (2005)
- ASTRAND J, HARDING A K, ASPENBERG P, TAGIL M: Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* 7: 63 (2006)
- BAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C, MOULOPOULOS L A, MELAKOPOULOS I, BOZAS G, KOUTSOUKOU V, GIKA D, ANAGNOSTOPOULOS A, PAPADIMITRIOU C, TERPOS E, DIMOPOULOS M A: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23: 8580–8587 (2005)
- BILSTON L E, LITTLE D G, SMITH N C, WILLIAMS P, BRIODY J: Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 17: 716–718 (2002)
- DANNEMANN C, GRÄTZ K W, RIENER M O, ZWAHLEN R A: Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone* 40: 828–834 (2007)
- DUARTE P M, GONCALVES P, CASATI M Z, DE TOLEDO S, SALLUM E A, NOCITI F H JR.: Estrogen and alendronate therapies may prevent the influence of estrogen deficiency on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontol Res* 41: 541–546 (2006)
- DURIE B G, KATZ M, CROWLEY J: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353: 99–102; discussion 99–102 (2005)
- HALD A, HANSEN R R, SORENSEN M W, DING M, KASSEM M, EBETINO F H, HEEGAARD A M: Anti-nociceptive effects of the bisphosphonate risedronate in a syngeneic mouse model of bone cancer pain. *Bone* 38: 51–51 (2006)
- HELLSTEIN J W, MAREK C L: Bisphosphonate osteonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63: 682–689 (2005)
- JEFFCOAT M K: Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21: 349–353 (2006)
- KARBE K H: [The early history of the battle against phosphonocrosis in Germany]. *Z Gesamte Hyg* 22: 447–454 (1976)
- KIM H K, SANDERS M, ATHAVALE S, BIAN H, BAUS F: Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone* 39: 205–212 (2006)
- KOMATSUBARA S, MORI S, MASHIBA T, LI J, NONAKA K, KAJI Y, AKIYAMA T, MIYAMOTO K, CAO Y, KAWANISHI J, NORIMATSU H: 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* 19: 999–1005 (2004)
- MARX R E: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115–1117 (2003)
- MARX R E, 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* 63: 1567–1575 (2005)
- MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B, GOSS A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 415–423 (2007)
- MIGLIORATI C A, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN P L, SIEGEL M A, WOO S B: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 136: 1658–1668 (2005)
- MIGLIORATI C A, SIEGEL M A, ELTING L S: Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 7: 508–514 (2006)
- ODVINA C V, ZERWEKH J E, RAO D S, MAALOUF N, GOTTSCHALK F A, PAK C Y: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1294–1301 (2005)
- REITAN K: [Phosphorus necrosis 100 years ago. A problem facing physicians and dentists]. *Nor Tannlaegeforen Tid* 97: 326–331 (1987)
- RODAN G A: Bone mass homeostasis and bisphosphonate action. *Bone* 20: 1–4 (1997)
- RUGGIERO S L, MEHROTRA B, ROSENBERG T J, ENGROFF S L: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527–534 (2004)
- SCHINDELER A, LITTLE D G: Osteoclasts but not osteoblasts are affected by bisphosphonate bound to a calcified substrate. *Bone* 38: 62–63 (2006)
- SCULLY C, MADRID C, BAGAN J: Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent* 15: 212–218 (2006)
- SEEMAN E, TSALAMANDRIS C, BASS S, PEARCE G: Present and future of osteoporosis therapy. *Bone* 17: 23–29 (1995)
- SHIBATA T, KOMATSU K, SHIMADA A, SHIMODA S, OIDA S, KAWASAKI K, CHIBA M: Effects of alendronate on restoration of biomechanical properties of periodontium in replanted rat molars. *J Periodontol Res* 39: 405–414 (2004)
- VAN DER PLUJM G, VAN BEEK E, LOWIK C, PAPAPOULOS S: Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone in vitro. *Bone* 17: 617–617 (1995)
- WOO S B, HELLSTEIN J W, KALMAR J R: Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144: 753–761 (2006)
- ZERVAS K, VERROU E, TELEIIOUDIS Z, VAHTSEVANOS K, BANTI A, MIHOU D, KRICKELIS D, TERPOS E: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134: 620–623 (2006)