

**Aus der Abteilung für  
Umwelt- und Medizinische Wissenschaften, Zentrum für  
interdisziplinäre Zahnmedizin der  
Donau-Universität Krems, Österreich**

**Bisphosphonate und dentale Implantate in der  
Fachliteratur -  
eine Literaturrecherche  
Ergebnisse der Marburger Studie**

Masterthese zur Erlangung des  
„Master of Science Implantologie“ (MSc)

Vorgelegt  
2009

Von:

**Dr. Bardul Recani**

**aus Marburg**

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Dr. Ch. Foitzik

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Literaturübersicht .....</b>	<b>8</b>
2.1. Auswirkungen der Bisphosphonattherapie auf den Kieferknochen und die umgebenden Weichteile.....	8
2.1.1. Häufig betroffene Patienten.....	8
2.1.2. Struktur und Wirksamkeitsbeziehung der Bisphosphonate .....	9
2.1.3. Osteonekrose-Hypothese zur Ätiopathologie .....	9
2. 2. Risikofaktoren im Mund-/Kieferbereich .....	10
2. 3. Allgemeine Risikofaktoren.....	10
2. 4. Diagnostische Hinweise .....	11
<b>3. Material .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Methode und Patienten .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. Patientencharakteristika .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1.2. Patientengut.....</b>	<b>13</b>
<b>4. 1. 3. Patientenaufklärung .....</b>	<b>14</b>
<b>4. 2. Vorbehandlung und konsiliarische Mitbeurteilung .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Chirurgisches Vorgehen .....</b>	<b>15</b>
5.1. Patientenfall 1 .....	15
5.1.1. Implantatplanung, Insertion und Dokumentation Fall 1 .....	15
5.1.2. Implantatfreilegung und Dokumentation.....	17
5.1.3. Postoperative Nebenwirkungen .....	17
5.1.4. Histologische Untersuchung.....	19

<b>5. 2. Allgemeine und spezielle Anamnese, Dokumentation Fall 2 .....</b>	<b>19</b>
<b>5.2.1. Implantatplanung und Insertion .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2.2. Histologische Untersuchung.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2.3. Implantatfreilegung und Dokumentation.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Diskussion.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Zusammenfassung .....</b>	<b>31</b>
<b>10. Summary .....</b>	<b>33</b>
<b>11. Literatur .....</b>	<b>34</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>45</b>
<b>14. Lebenslauf.....</b>	<b>46</b>

## Liste der verwendeten Abkürzungen

BP	Bisphosphonate
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
GBR	guided bone regeneration
k.A.	keine Angabe
KEM	Knochenersatzmaterial
OK	Oberkiefer
UK	Unterkiefer
FZT	Frontzahntrauma
WR	Wurzelrest

## 1. Einleitung

Bisphosphonate sind eine Gruppe osteotroper Medikamente, die in den letzten 30 Jahren für diagnostische und therapeutische Zwecke bei Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten z.B. beim multiplen Myelom und bei ossärer Metastasierung solider Tumoren, aber auch bei Osteoporose und Knochenstoffwechselstörungen entwickelt wurden. Rasch progrediente Erkrankungsverläufe können mit Erfolg behandelt werden [Rosen et al.2004, Saad et al. 2004]. Die Entwicklung neuer potenter Bisphosphonate ermöglichte eine breite Anwendung dieser Substanzgruppe in der Medizin, vor allem in der Osteologie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Hämatologie und Onkologie. Die Bisphosphonate stellen heute hinsichtlich Indikationsbreite, Wirkstärke und einfacher Anwendbarkeit einen Durchbruch in der Behandlung von Knochenkrankheiten dar. Behandelt werden alle Osteopathien mit absolutem oder relativem Überwiegen der Osteoklastentätigkeit und diesen Gruppe umfasst in der Tat etwa 90 % aller Knochenkrankheiten.

Neue Einsatzbereiche der Bisphosphonaten sind die Verhütung von Metastasen (adjuvanter Ansatz) und die Beeinflussen des Immun/Stromasystems. Die chemische Struktur der Bisphosphonate bietet viele Synthese-Variationen. Bisphosphonate sind Analoga des physiologisch vorkommenden Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der zentralen P-O-P Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird P-C-P Bindung. Dies macht sie resistent gegenüber Hitze und enzymatischer Spaltung. Die pharmakologisch eingesetzten Bisphosphonaten sind nach genauer chemischer Nomenklatur „geminale Bisphosphonate“, da beide Phosphatbindungen am gleichen Kohlenstoffatom lokalisiert sind. Jedes der zahlreichen Bisphosphonaten hat sein eigenes Wirkungspotential und charakteristisches Wirkungsprofil. Daher muss jede Substanz hinsichtlich der Anwendung als auch der Toxikologie für sich betrachten werden. Dies gilt vor allem bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschädigung und Kiefernekrose.

Nach der aliphatischen Seitenkette werden die Bisphosphonaten in 3 chemische Gruppen geteilt:

Alkylbisphosphonate (BP ohne Stickstoffsubstitution)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etidronat</li> <li>• Clodronat</li> <li>• Tiludrinat</li> </ul>
Aminobisphosphonate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pamidronat</li> <li>• Alendronat</li> <li>• Neridronat</li> </ul>
Heterozyklisch substituierte BP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olpadronat</li> <li>• Ibandronat (Pyridin-Ringe)</li> <li>• Zoledronat (Imidazol-Ring)</li> </ul>

Bisher liegen nur einzelne Literaturdaten als Hinweise 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 [Stark und Epker 1995]. Bis wann vor einer geplanten BP-Therapie unkritisch eine Implantatinserterion erfolgen 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. Besonderes kritisch ist die Indikation bei Zustand nach einer BP-ONJ zu sehen. Da das Risiko dieser Patienten als sehr hoch eingeschätzt werden muss, ist zurzeit von einer Implantation grundsätzlich abzuraten. Zu den Indikationen, eine kaufunktionelle Rehabilitation nach ausgeheilter BP-ONJ anzustreben und ggf. Druckstellen durch tegumental gelagerten Zahnersatz zu vermeiden, stehen weder Literatur-Daten noch klinische Erfahrungen zur Verfügung [Empfehlung der DGZMK].

Selbst langjährig erfahrene Implantologen vermeiden eine Implantatinserterionen bei dieser Patientengruppe. Sollte dennoch die Indikation zur einen Implantologischen

Lösung bestehen, werden hohe Anforderungen an den Implantologen gestellt, da die Einheilung beim Patienten unter Bisphosphonattherapie besondere Risiken birgt.

Um die Gefahr eines Implantatverlustes bei diesem Patientenkreis zu minimieren, ist eine genaue Kenntnis der pathophysiologischen Vorgänge im Knochengewebe und der hieraus resultierenden spezifischen Risiken unabdingbar. Auf der Basis der bisher veröffentlichten Erfahrungsberichte soll die vorliegende Masterthese daher einen Beitrag zur Beantwortung folgender Fragen leisten.

- Ist eine Implantatinsertion eine absolute oder relative Kontraindikation bei Patienten unter Bisphosphonattherapie?
- Welche Ursachen führen zu einem Implantatverlust bei diesen Patienten?
- Welche Maßnahmen können ergriffen werden, um die Wundheilung respektive Osseointegration des Weich- bzw. Hartgewebes zu verbessern und einem Implantatverlust vorzubeugen?

Um auf diese Fragen Antworten zu finden, wurde unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Dr. A. Neff, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer, und Gesichtschirurgie, Philipps Universität Marburg, eine Arbeitsgruppe formiert.

Seit Jahren werden zahlreiche Patienten in der Klinik für MKG-Chirurgie Marburg unter BP-Therapie bereits behandelt. Im Jahr 2007 wurde das Hessische Referenzzentrum für Osteochemonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonattherapie ins Leben gerufen. Im Rahmen dessen folgten zahlreiche interdisziplinär orientierte konsiliarische Mitbeurteilungen und Behandlungen. Eine zentrale Fragestellung war stets die Option auf baldige Implantation.

Zielsetzung des Hessischen Referenzzentrums ist es, im Verbund mit weiteren Kooperationspartnern eine zentrale Anlaufstelle für Patienten mit dem Verdacht oder Diagnose „Osteochemonekrose des Kiefers unter BP-Therapie“ zu sein.

Tabelle 1:

<b>Hessisches Referenzzentrum für Osteochemonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonate-Therapie, Universität Marburg</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Prof. Dr. med. Peyman Hadji</b> (Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie)</li><li>• <b>Prof. Dr. med. dent. Reiner Mengel</b> (Abteilung für Parodontologie)</li><li>• <b>Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Neff</b> (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer, und Gesichtschirurgie)</li></ul>

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Auswirkungen der Bisphosphonattherapie auf den Kieferknochen und die umgebenden Weichteile**

#### **2.1.1. Häufig betroffene Patienten**

Nahezu 425.000 Patienten erkranken jedes Jahr in Deutschland an verschiedenen Formen des Krebses. In diesen Zahlen sind jährlich 55.000 Fälle von Brustkrebs enthalten. Brustkrebs stellt die häufigste Krebserkrankung der Frau dar und ist für 25% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Bei Männern ist der Prostatakrebs mit ca. 49.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebsform (Quelle Robert-Koch-Institut, Jahr 2002). Die Inzidenz der Malignome hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom, das multiple Myelom/Plasmozytom, wie auch andere Tumore metastasieren besonders häufig in das Skelettsystem. Neben den häufig betroffenen Wirbelkörpern und dem Becken sind in seltenen Fällen auch Rippen-, Schädel- und Extremitätenknochen betroffen. Hierbei kann es zu Schädigungen des Knochenmarks sowie durch weitergehende pathologische Veränderungen des Knochenstoffwechsels zu bedrohlichen Hyperkalzämien kommen. Knochenmetastasen schwächen den Knochen durch strukturelle Veränderungen und führen häufig zu Folgeereignissen wie Knochenschmerzen und Knochenbrüchen. Die Behandlung von Knochenmetastasen beinhaltet neben operativen Interventionsmöglichkeiten eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie, eine antihormonelle Therapie oder eine zielgerichtete Bisphosphonattherapie. Bei der „Volkskrankheit“ Osteoporose kommt es aufgrund einer Östrogen-mangelbedingten Dysbalance von Osteoklasten und Osteoblasten zu einem verstärkten postmenopausalen Knochenabbau, der Verbindung mit einer Reihe von Faktoren zu einem erhöhtem Frakturrisiko führt. Die in Deutschland am häufigsten angewendete medikamentöse Therapie der nicht steroidinduzierten Osteoporose ist die Bisphosphonat-Therapie.

### **2.1.2. Struktur und Wirksamkeitsbeziehung der Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind Analoga des physiologisch vorkommenden organischen Pyrophosphats. Die P-C-P-Struktur der Bisphosphonate ermöglicht die Änderungen beider Seitenketten am Kohlenstoffatom oder durch eine Veresterung der Phosphatgruppen eine Vielzahl von Varianten, die eine außerordentlichen hohe Affinität zur Mineralsubstanz des aufweisen. Der antiresorptive Effekt einer Bisphosphonattherapie ist in seiner spezifischen effektiven Hemmung der Osteoklasten begründet. Die Effektivität der Bisphosphonate ist in einer großen Anzahl von Studien zur Osteoporose und zur Behandlung von Knochenmetastasen bei unterschiedlichen Tumorentitäten eindeutig nachgewiesen. So führt eine Behandlung zu einer deutlichen (in den meisten Studien ca. 50%) Reduktion des Frakturrisikos bei bestehender Osteoporose und zu einer signifikanten Erhöhung des progressionsfreien Überlebens, die mit einer Schmerzreduktion bei Tumorpatienten einhergeht. In den vergangenen Jahren steht eine große Anzahl unterschiedlicher BP zur Behandlung der Osteoporose und Knochenmetastasen zur Verfügung. Die Nebenwirkungen der BP bei oraler Therapie beschränken sich bei 2-10% der Patienten auf gastrointestinale Beschwerden. Bei oraler, besonders aber bei i.v. BP-Therapie können bei ca. 10-20% der Patienten, insbesondere bei der Erstapplikation, eine Akutphasereaktion mit Grippeähnlichen Beschwerden wie Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen auftreten. Neben den außerordentlich seltenen Hyperkalzämien sind bei bis zu 10% der Patientinnen auch renale Nebenwirkungen mit einem Anstieg der Retentionswerte beschrieben worden.

### **2.1.3. Osteonekrose-Hypothese zur Ätiopathologie**

Entscheidend für die Ausbildung einer Osteonekrose des Kiefers ist wahrscheinlich das Vorhandensein eines Bisphosphonats in hoher Dosierung, verbunden mit einer komplexen Konstellation übriger Faktoren, wie zum Beispiel Tumorerkrankung und Chemotherapie mit konsekutiv reduzierter Immunabwehr, Chemotherapie mit einer stärkeren antiangiogenen Wirkung im Bereich der Gingiva (Thalidomid beim multiplen Myelom, Eibenpräparate beim Mammakarzinom) und Kortisontherapie (Reduktion der Immunabwehr, Induktion der Osteoblasten- und Osteozytenapoptose).



**Abb. 1: Osteonekrose des Unterkiefers nach Implantatinsertion**

(Christine Dannemann, Klaus W. Grätz, Roger A. Zwahlen)

## **2. 2. Risikofaktoren im Mund-/Kieferbereich**

- mangelnde Mundhygiene
- Zahnchirurgische Eingriffe wie eine Zahnextraktion, ein Trauma, dentale Eingriffe oder eine Zahnprothese
- Lokale Infektion wie eine Parodontitis oder eine infektiöse Erkrankung

## **2. 3. Allgemeine Risikofaktoren**

- Corticoidsteroid – Therapie
- Beeinträchtigung der lokalen Perfusion wie Kuagulopathien, Gefäßerkrankungen, oder
- vasokonstriktorische Anästhetika
- Strahlentherapie von Kopf oder Hals
- Chemotherapie
- Alkoholmissbrauch/Nikotinabusus
- schlechter Ernährungszustand

## **2. 4. Diagnostische Hinweise**

Symptome der Osteonekrose des Kiefers sind unter anderem Schmerzen, Schwellung oder Infektion des Zahnfleisches, eine schlechte Heilung des Zahnfleisches nach Verletzungen, die Lockerung von Zähnen, Taubheit oder dumpfer Druck im Kiefer sowie eitriger Ausfluss. Beim Verdacht auf eine Kieferosteonekrose wird empfohlen, die Befunde der Röntgenaufnahmen der vermeidlich betroffenen Kieferregionen mit dem behandelnden Zahnarzt und einem Mund-/Kiefer-/Gesichts-Chirurgen zu diskutieren.

Der klinische Erstbefund bei Verdacht auf Kieferosteonekrose kann zeigen:

- chronische Infektion des Kieferknochens
- chronische Infektionen des Zahnfleisches
- verzögerte oder fehlende Heilung der Alveole nach Zahnextraktion
- freilegender Kieferknochen mit oder ohne Schmerzen

### **3. Material**

Zunächst wurde eine Literaturrecherche in der weltweit größten medizinischen Datenbank MEDLINE über den Zugang PubMed durchgeführt. Als relevante Schlagwörter wurden gewählt: bisphosphonate and therapy, dental implants, osseointegration, implant loss, osteochemonecrosis, osteomyelitis.

Wir identifizierten mehrere Patienten über 1 Jahr, welche eine implantologische Versorgung in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philipps Universität Marburg wünschten. An alle Patienten wurde ein Fragebogen zur Bisphosphonattherapie gesandt. Es gingen von 5 Patienten Antworten ein. Daraus ging hervor, dass diese oral oder intravenös Bisphosphonate zum genannten Zeitpunkt erhalten. Alle Patienten wurden kontaktiert und über die Risiken einer bisphosphonatassoziierten Osteonekrose des Kiefers infolge der geplanten Implantatinsertion informiert.

## 4. Methode und Patienten

Wir differenzierten zwischen jenen Patienten, welche die BP intravenös erhielten und jenen die sie oral zu sich nahmen.

Im Rahmen unserer Implantatsprechstunde wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten fünf Patienten unter BP-Therapie vorgestellt, welche aufgrund einer der vorn genannten Krankheitsentitäten einer BP-Therapie zugeführt worden waren. Der Wunsch nach einer Implantatversorgung in Sinne einer Rehabilitation einer unterbrochenen Zahnreihe bzw. Freundsituation oder Retention von totalem Zahnersatz.

### 4.1. Patientencharakteristika

Bei allen Patienten (5 ♀ : 1 ♂) folgte eine intensive Untersuchung, Diagnostik und schriftliche Aufklärung über die jeweils durchzuführenden chirurgischen Behandlungsmaßnahmen.

#### 4.1.2. Patientengut

Das Patientenkollektiv umfasste 5 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Universität Marburg, davon 4 weibliche und 1 männlich im Alter von 55 bis 76 Jahren bei Untersuchung.

Patient	Alter	Allgemeine Erkrankungen	BP-Therapie indizierende Erkrankung	Präparat, Verabreichungsform	Parodontalbefund
H-G, A; ♂	76	FZT, Z.n. Fahrradunfall	Prostata- Ca	Per os (Fosamax®)	Unauffällig
A-H, B; ♀	61	postmenopaus. Osteoporose	Mamma- Ca	i.v. (Zometa®)	Unauffällig
Ch, A; ♀	71	k.A.	Mamma-Ca	i.v. (Zometa®)	Parodontopathie Grad II Knochenresorption
K, H; ♀	65	k.A.	Osteoporose	Per os (Actonel®)	Parodontopathie Grad II-III, Starke Knochenresorption
R, G; ♀	58	Leberzirrhose Z.n. dreimaliger Lebertransplantation, Immunsuppression	Osteoporose	Per os (Bonviva®)	Unauffällig

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika

### **4.1.3. Patientenaufklärung**

Immer häufiger sind Implantatversorgung der Rechtlinien Überprüfung ausgesetzt. Bekanntlich stellt der ärztliche Eingriff tatbestandsmäßig immer eine Körperverletzung im Sinne des §223 StGB dar [2], dessen Rechtswidrigkeit jedoch durch die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten entfallen kann [3]. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten unter BP-Therapie in die Risikogruppe fallen, wurde ein über das übliche Maß deutlich hinausgehendes ausführliches prä-OP Aufklärungsgespräch durchgeführt. Bei der speziellen Aufklärung ist neben der geplanten Implantatsregion, der Implantatanzahl und dem verwendeten Implantatsystem auch die später geplante prothetische Versorgung schriftlich zu fixieren. Weiterhin müssen die möglicherweise eintretenden Risiken und Komplikationen festgehalten werden. Zusätzlich ist generell über die Gefahr eines Misserfolges im Sinne eines Implantatverlustes und Grunderkrankungsassoziierter Komplikationen (hier im engeren Sinne der Gefahr einer BP-ONJ) zu informieren. Auf weitere durchzuführende Maßnahmen wurde, wie Einbringen von Knochenersatzmaterialien und Membran, hingewiesen.

### **4. 2. Vorbehandlung und konsiliarische Mitbeurteilung**

Patientenfall 3 und 4 wurden von einer implantologischen Versorgung ausgeschlossen. Gründe dafür waren eine generalisierte Form einer Parodontopathie und einer in der Folge auftretenden starken Knochenresorption in der Horizontalen und Vertikalen Richtung. Prä Implantationem wäre eine Knochenaugmentation indiziert und somit eine primäre Implantatinsertionen kontraindiziert gewesen. Eventuelle Donorregion sollte der Beckenkamm (kranial der Crista iliaca anterior superior) sein. Die Patienten 3 und 4 wurden darüber aufgeklärt, dass ein Knochenaufbau und eine anschließende Implantatinsertionen aufgrund eines erhöhten Risikos und Misserfolgs nicht zu empfehlen sei. Bei dem Patienten 5 handelte es um eine an einer Leberzirrhose. Bei dieser dreimalig lebertransplantierten und stark immunsupprimierten wurde eine Implantatinsertion ebenfalls nicht empfohlen. Bei allen Patienten lief parallel eine BP-Therapie mit den unter Tabelle 2 genannten Präparaten.

## 5. Chirurgisches Vorgehen

### 5.1. Patientenfall 1

#### 5.1.1. Implantatplanung, Insertion und Dokumentation Fall 1

Bei Patientenfall 1 es handelte um ein FZT infolge eines Fahrradunfalls, wobei die Krone in regio 21 frakturierte [Abb. 1, 2]. Nach Bildgebung wurde festgestellt, dass der Wurzelrest 21 nicht erhaltungswürdig war. Als Zahnersatz wurde dem Patienten eine Einzelzahnimplantatversorgung empfohlen.

Nach ausführlicher Aufklärung und der Risikoabwägung eines eventuellen Misserfolgs wünschte der Patient trotz erhöhten Risikos, eine Implantainsertion. Es wurde zunächst der Wurzelrest regio 21 entfernt und eine Sofortimplantation mit einem Bränemark-Implantat durchgeführt [Abb. 3, 4, 5]. Als Knochenersatzmaterial wurde bei dem Eingriff (Cerasorb M) verwendet. Eine seit drei Jahren laufende BP-Therapie wurde für den Zeitraum der Behandlung ausgesetzt [Abb. 6].



Abb.1: Rö-Aufnahme, Erstbefund



Abb. 2: Wurzelrest regio 21 in situ

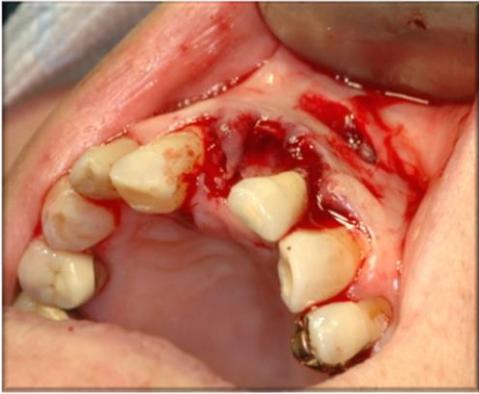


Abb. 3: Wurzelrestentfernung



Abb. 4: Entfernter Wurzelrest 21

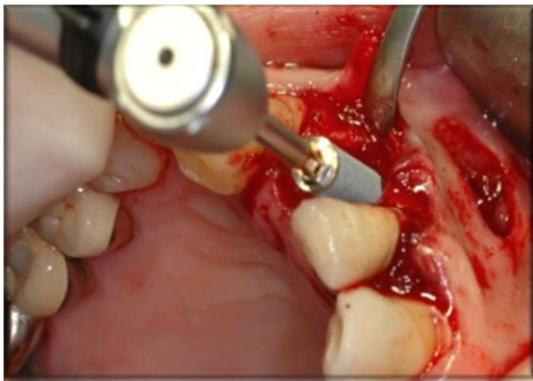


Abb. 5: Implantatinsertion

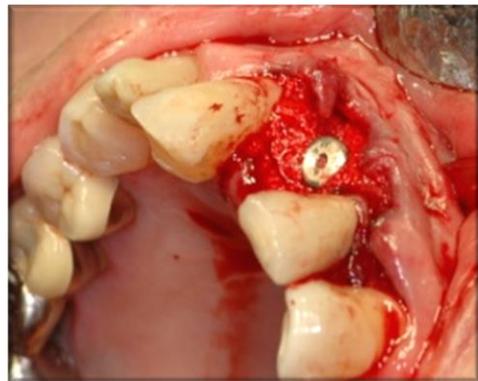


Abb. 6: Verschlusskappe in situ; Knochen-  
augmentation mit Cerasorb M



Abb. 7: Wundverschluss



Abb. 8: Z.n. Implantatinsertion



Abb. 9: Rö-ZF Kontrolle; Prä Implantat    Abb. 10: Implantatfreilegung  
Freilegung

### 5.1.2. Implantatfreilegung und Dokumentation

Nach 4 Monaten wurde die Implantatfreilegung durchgeführt und dokumentiert. Das Implantat war sehr gut Osseointegriert, aber im Bereich des Implantathalses waren rund 3-5mm tiefe Knochenresorption zu erkennen (Abb. 9, 10).

Dabei wurde der Patient über den aktuellen Zustand informiert. Es wurde sodann eine erneute Knochenaugmentation mit Cerasorb M durchgeführt und mit einer Vicrylmembran (Resorbierbare Membran) abgedeckt (Abb. 11-15).

### 5.1.3. Postoperative Nebenwirkungen

Bei dem Patienten wurde nach einer Woche eine kleine Dehiszenz beobachtet, die durch Lokalbehandlung mittels Solcoseryl-Adhäsivsalbe kontrolliert werden konnte. Es kam zu einer schnellen Granulation der Epithelränder und zum Verschluss der Dehiszenz. Danach war die Wundheilung unkompliziert. Bereits nach 10 Tagen konnte die Nahtentfernung durchgeführt werden.



Abb.11: KEM (Cerasorb M)



Abb.12: GBR mit Cerasorb

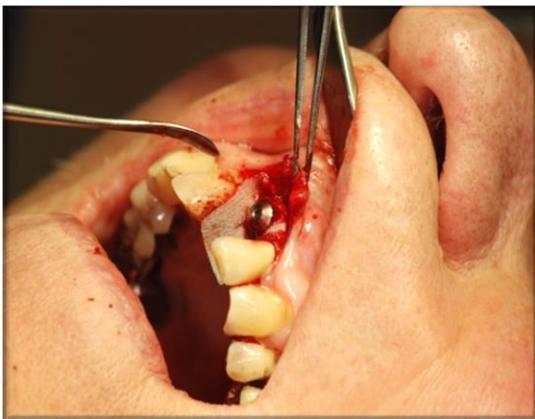


Abb. 13: Resorbierbare Membran



Abb. 14: Membran in situ



Abb. 15: Wundverschluss



Abb. 16: Rö-Kontrolle; Z.n. Implantat Freilegung

#### 5.1.4. Histologische Untersuchung

Bei Implantatfreilegung wurde ein Stück Knochen entnommen und zwar im Bereich des Implantatshalses zur pathohistologischen Untersuchung.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch erkennt man in HE- und PAS-Färbung ein Partikel Knochengewebe von lamellärem Aufbau und angefärbten Osteozytenkernen. Kein Nachweis einer Knochennekrose. Anhaftend kleine Partikel des Weichteilgewebes. Auch im Markraum eine leichte Faservermehrung. Fokal frische Einblutungen. Kein Nachweis einer eitrigen Entzündung [Abb. 17, 18].

Diagnose:

Vitales Knochengewebe mit geringer Markraumfibrose. Kein Nachweis einer Entzündung.

(Histologischer Befund, Institut für Pathologie der Universitätsklinikum Marburg).

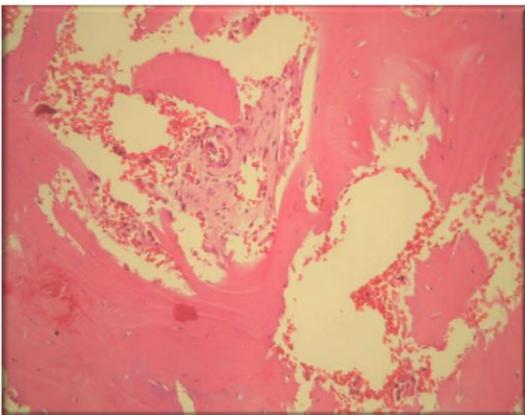


Abb. 17: Markraumfibrose

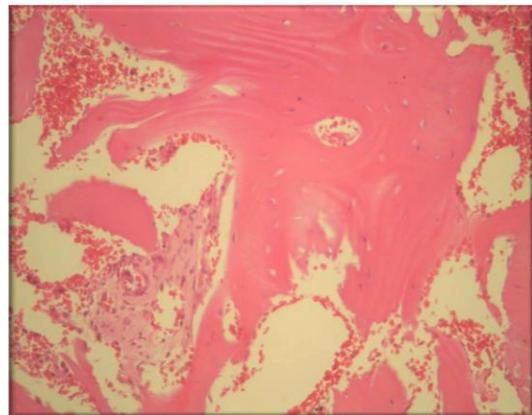


Abb. 18: Vitales Knochengewebe

#### 5. 2. Allgemeine und spezielle Anamnese, Dokumentation Fall 2

Bei dem Patientenfall 2 handelt es um eine Patientin mit BP Therapie bei Z.n. Mamma-CA, postmenopausaler Osteoporose, Z.n. Mediateilinfarkt links mit persistierender Hemiparese rechts vor 8 Jahren. Aufgrund einer postmenopausalen Osteoporose wurde eine Therapie mit Bisphosphonaten, sowie Supplementierung von Calcium und Vitamin D eingeleitet. Bonviva 3 mg i.v. (im drei Monatsrhythmus).

Densitometrie mit ärztlicher Beurteilung-Befund: postmenopausale Osteoporose (ohne Fraktur), bei sehr eingeschränkter Mobilität nach Schlaganfall. Skelettszintigraphie: Kein Nachweis ossärer Filiae.

### 5.2.1. Implantatplanung und Insertion

Die Patientin stellte sich in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philipps-Universität Marburg mit dem Wunsch des Lückenschlusses der unterbrochenen Zahnreihe regio 45, 46. Mit der Patientin wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt. Trotz des erhöhten Risikos wünschte die Patientin eine implantologische Versorgung. Implantatplanung [Abb. 18, 19]

Auf Grund der bekannten Therapie mit Bisphosphonaten wurde mit dem Trepanbohrer eine Knochenentnahme durchgeführt, [Abb. 22, 23] diese wurde zur histologischen Untersuchung zum Ausschluss einer evtl. Knochennekrose eingesandt. Es folgte eine typische Implantatbettpräparation zur Aufnahme der Implantate [Abb. 24, 25, 26]. Es wurden IQ-Nect Implantate verwendet. Aufgrund einer Knocheninsuffizienz im Bereich des Implantathalses regio 46, wurde ein Knochenstück von regio 47 [Abb. 26, 27, 28] mittels Diamantscheibe entnommen und im Bereich des Implantathalses reg. 46 augmentiert. Das augmentierte Knochenstück wurde mittels zwei Pins und den Bohrspänen fixiert [Abb. 29, 30, 31, 32]. Anschließend Wundverschluss mit Monocryl 5-0 [Abb. 33]. Nach der Operation wurde eine Röntgenkontrolle veranlasst [Abb. 34] sowie eine entsprechende Antibiotikum Therapie mit Isocillin 1,2 Mega. Der Patientin wurde ein Kühlbeutel zur Schwellungsprophylaxe mitgegeben und eine Wiedervorstellung zur Nahtentfernung in sieben Tagen vereinbart.



Abb. 18: OPT Implantatplanung



Abb.19: Bohrschablone

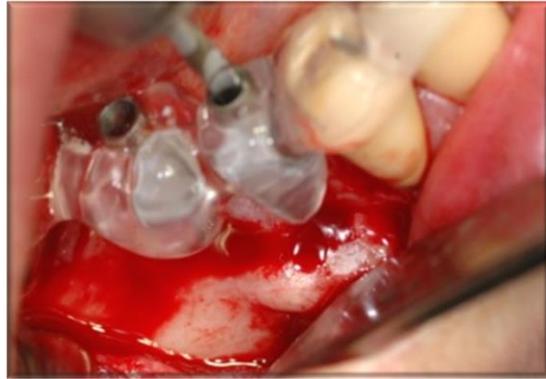


Abb. 20: Bohrschablone in situ



Abb. 21: Alveolarkamm Schnittführung



Abb. 22: Knochenentnahme mit Trepanbohrer

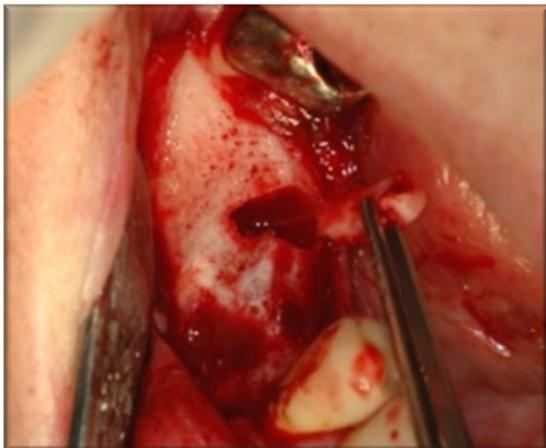


Abb. 23: Knochenentnahme



Abb. 24: Vorbereitung des Implantatbetts



Abb. 25: Implantatinsertion

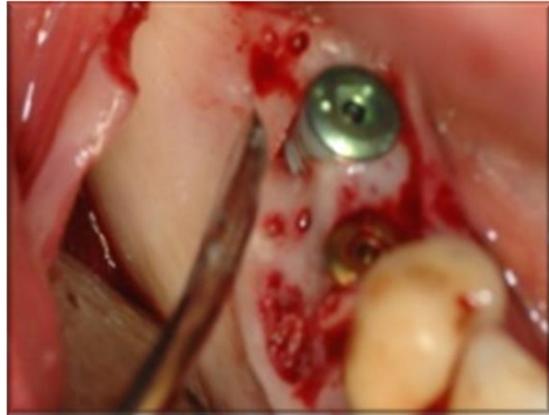


Abb. 26: Laterale Knochenstück  
Anpassung; Entnahme regio 47

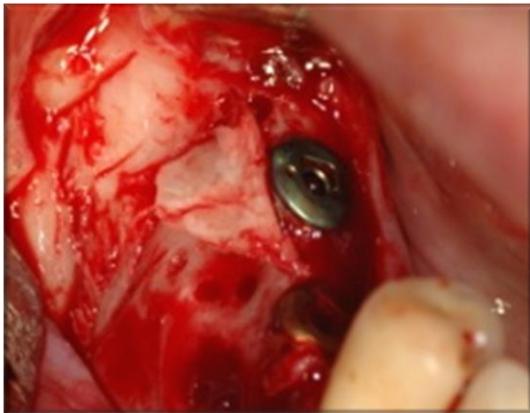


Abb. 27: Knochenaugmentat

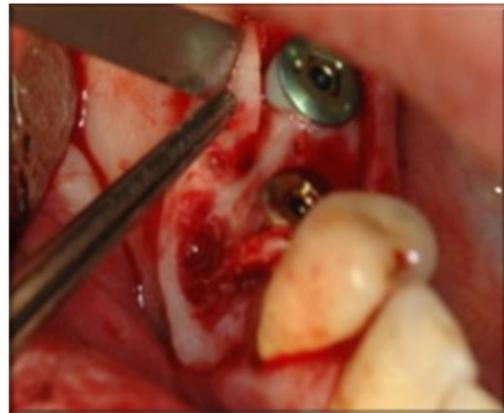


Abb. 28: Knochenaugmentation mittels  
Nagel-Pins

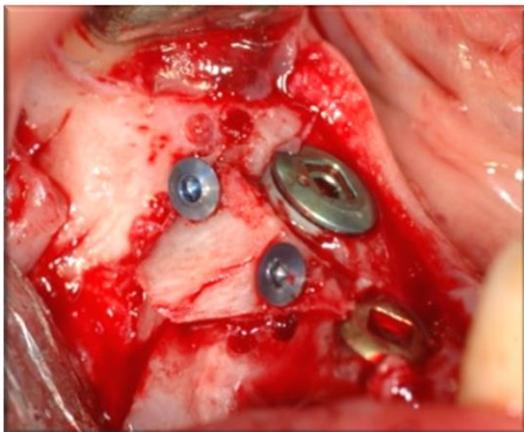


Abb. 29 Befestigung des Knochenstück  
mittels Nagel-Pins



Abb. 30 Befestigung des Knochenstücks  
mittels Nagel-Pins

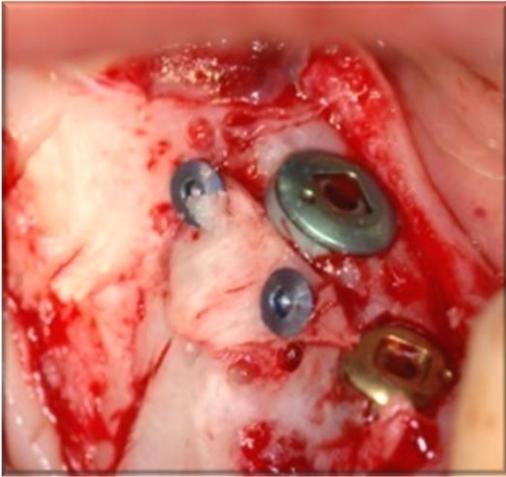


Abb. 31: Befestigung des Knochenstücks

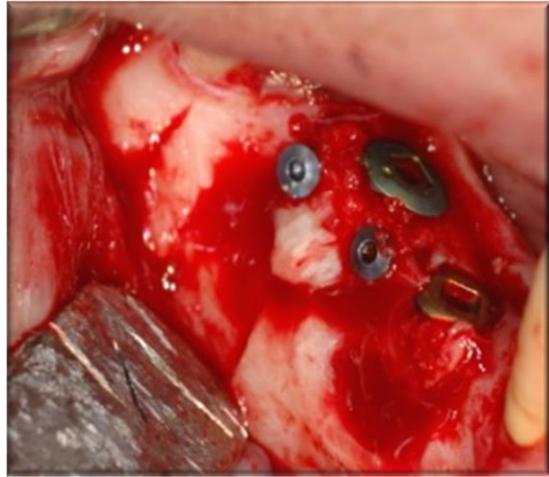


Abb. 32: Befestigung des Knochenstücks mittels Nagel-Pins



Abb. 33: Wundverschluss

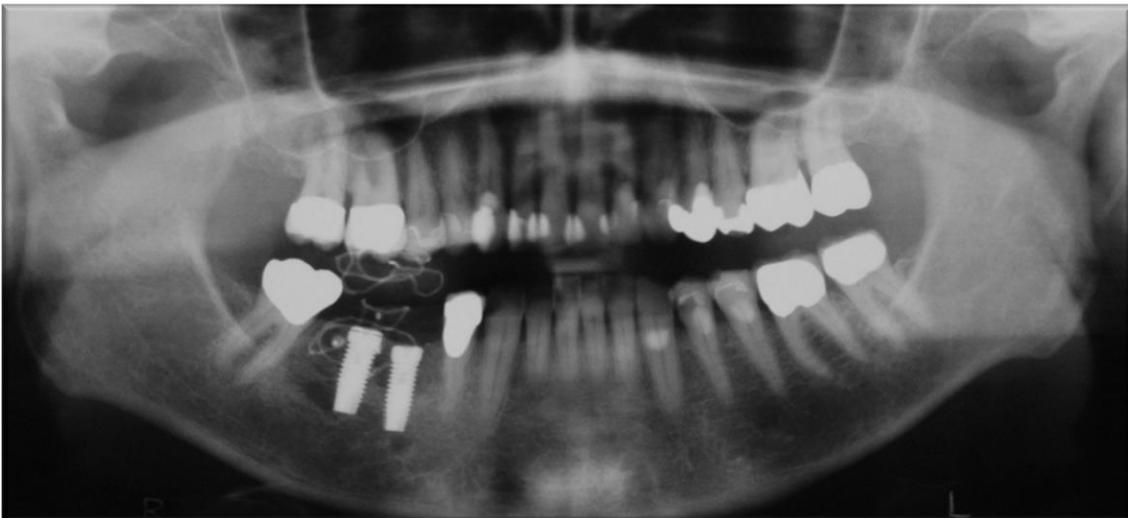


Abb. 34 Post OP Röntgenkontrolle (OPG)

### 5.2.2. Histologische Untersuchung

Material/Lokalisation: PE Knochen, UK regio 46

Makroskopischer Befund: Ein 0,7x0,3x0,3 cm großes knochenhartes Gewebestück.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch erkennt man in HE-, EVG- und Eisen-Färbung lamellär aufgebautes Knochengewebe mit angefärbten Osteozytenkernen. Im Markraum sieht man kleiner Nester der Hämatopoese, ansonsten einzelne hyperämische Gefäße und leichtes Ödem. Fokal ist der Markraum leicht faservermehrert. Kein Nachweis eine eitrigen Entzündung oder einer Knochennekrose. Die Eisenfärbung fällt negativ aus.

[Abb. 36-38]

Diagnose:

Vitales Knochengewebe mit fokaler leichter Markraumfibrose. Kein Nachweis einer Fremdkörperreaktion oder eitrigen Entzündung.

(Histologischer Befund, Institut für Pathologie Universitätsklinikum Marburg)

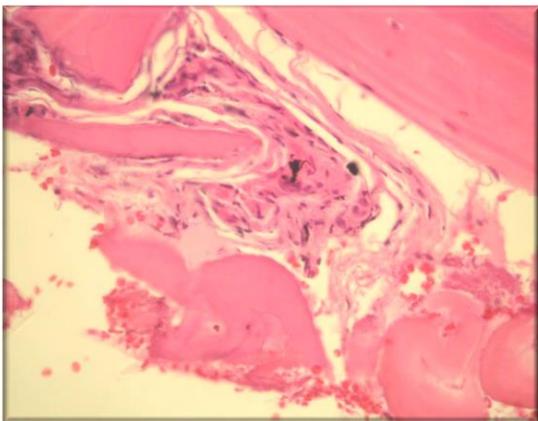


Abb. 36: Fokale + FKR

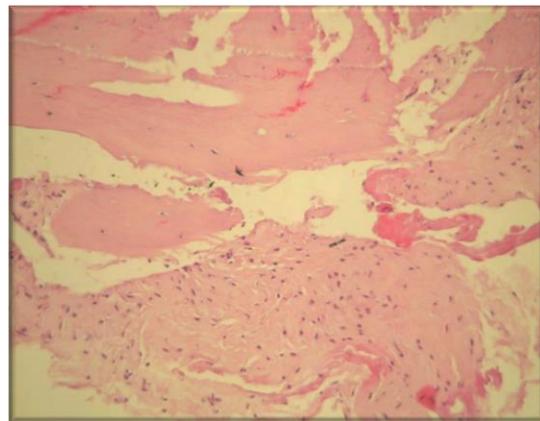


Abb. 37: Vitales Knochengewebe

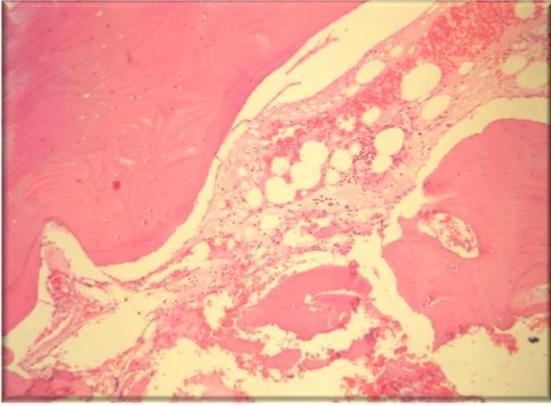


Abb. 38: Markraumfibrose

### 5.2.3. Implantatfreilegung und Dokumentation

Nach fünf Monaten wurden die Implantate freigelegt und dokumentiert. Die Implantate waren optimal osseointegriert und das Knochenaugmentat sehr gut angewachsen [Abb. 39, 40, 41]. Bei dem Freilegungseingriff wurden weiterhin zwei Pins entfernt [Abb. 42] und die Gingivaformer eingesetzt. Anschließender Wundverschluss mit Monocryl 5-0 [Abb.43]. Nach der Operation wurde eine Röntgenkontrolle veranlasst [Abb. 44] sowie eine entsprechende Antibiotikum Therapie mit Isocillin 1,2 Mega. Der Patientin wurde ein Kühlbeutel zur Schwellungsprophylaxe mitgegeben und eine Wiedervorstellung zur Nahtentfernung in sieben Tagen vereinbart. [Abb. 45, 46]



Abb. 39: Implantatfreilegung



Abb. 40: Implantatfreilegung

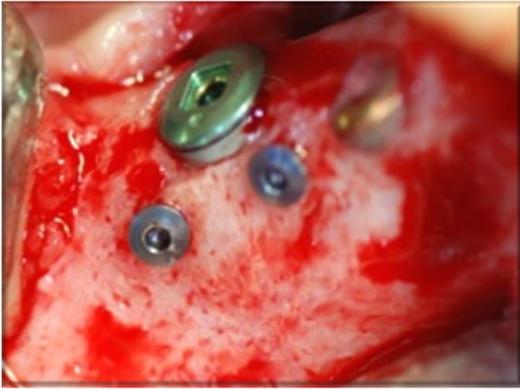


Abb. 41: Osseointegration des Knochen-  
augmentats

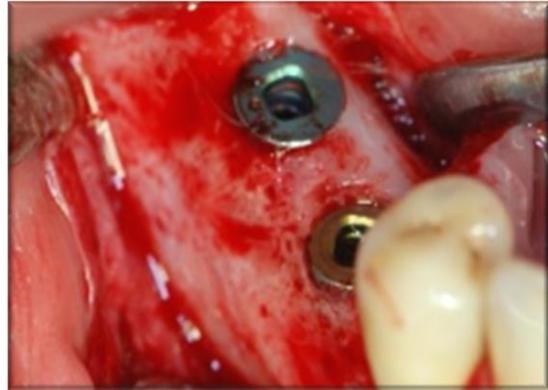


Abb. 42: Implantate in regio 45, 46



Abb. 43: Anpassung von Gingivaformer,  
Wundverschluss

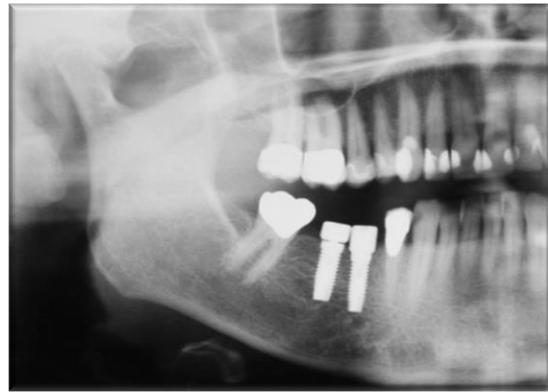


Abb. 44: Post OP Rö-Kontrolle

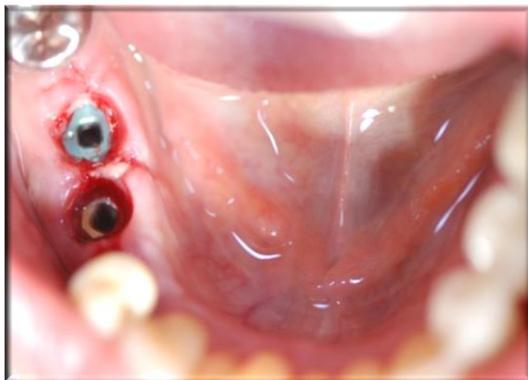


Abb. 45: Reizlos Wundverhältnisse



Abb. 46: Gingivaformer in situ

## **6. Ergebnisse**

Bei der Darstellung der Untersuchungsergebnisse wurde auf eine statistische Auswertung auf Grund der geringen Patientenzahl verzichtet. Der Bericht bezieht sich vorwiegend auf die Darstellung der klinischen Untersuchungsergebnisse und auf die subjektive Einschätzung der Patienten. Es gibt bei keinem der Patienten, die in der Klinik untersucht bzw. behandelt wurden und jenen, die telefonisch oder per e-mail davon berichteten, Symptome zu haben, einen Nachweis einer BP-assoziierten Osteochemonekrose des Kiefers. Von den 3 Implantaten, integrierten sich alle vollständig und entsprechen den Kriterien einer erfolgreichen Implantatbehandlung. Die Implantat-Erfolgsraten waren für Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie und jenen, die keinen oralen oder intravenösen BP Therapie erhalten hatten, vergleichbar.

## 7. Diskussion

In den letzten Jahren hat sich die dentale Implantation als Standardverfahren zum Ersatz verlorener Zähne etabliert, daher kann die Patientenselektierung auch auf Personen ohne/mit optimale Grundvoraussetzung ausgedehnt werden. So werden zunehmend auch Patienten unter BP-Therapie, bei denen im Rahmen der Therapie ihrer Grunderkrankung den Implantationserfolg beeinträchtigende Bedingungen bestehen, enossale Implantate eingesetzt. Aus diesem Grund war ein Ziel der vorliegenden Untersuchung, die bisher in der Literatur veröffentlichten Erfahrungsberichte zur dentalen Implantation bei Patienten mit BP-Therapie auszuwerten.

Nach einer Einheilzeit von 150 Tagen waren alle an der vorliegenden Studie beteiligten Implantate ankylotisch im Sinne einer Osseointegration fest im Knochen verankert und zeigten klinisch keinerlei Anzeichen einer periimplantären Infektion. Auch bei der röntgenologischen Überprüfung fanden sich an keinem Implantat durchgehende periimplantäre Aufhellungen. Da alle inserierten Implantate in prothetisch akzeptablen Positionen standen, konnten sie mit entsprechenden Suprastrukturen versorgt werden. Anhand histologischer Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass eine Osseointegration auch bei Patienten mit BP-Therapie möglich ist. Die BP-Therapie scheint keine absolute Kontraindikation für das Einsetzen dentaler Implantate darzustellen.

Die mikroradiographische Untersuchung der periimplantären Strukturen ergab eine stabile kortikale Integration bis an den Implantathals. Dieses Ergebnis zeigt eine gute Osseointegration trotz der diskussionswürdigen Implantation. In näherer Zukunft dürfte diesbezüglich eine detaillierte Aussage möglich sein, insbesondere wenn eine höhere Anzahl an Implantaten mikroradiographisch untersucht ist, da dann die digitale Auswertung der jeweiligen Knochendichte mit exakten Zahlenwerten belegt werden kann.

Bisher liegen keine gesicherten Daten vor, ob das Risikoprofil zur Entwicklung einer BP-ONJ durch dentale Implantate beeinflusst wird. Die Inkorporation dentaler Implantate

während einer aktiven BP-ONJ ist kontraindiziert. Auch ist die Indikation zur Implantation nach ausgeheilter BP-ONJ kritisch zu sehen.

Welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden um einem Implantatverlust vorzubeugen? Patienten mit Behandlungsbedürftigen oralen Erkrankungen sollten rechtzeitig vorgestellt und sorgfältig saniert werden. Die Oralhygiene sollte auf höchsten Niveau gehalten werden. Regelmäßige Kontrollen sind zu dringend empfehlen, da sich durch regelmäßige Kontrollen rechtzeitig intervenieren und somit unter Umständen ein Teil der nekrotischen Läsionen zu vermeiden lässt.

Die beschriebenen Einzelfälle zeigen, dass Kiefernekrosen nicht gezwungenermaßen post implantationem auftreten müssen. Jedoch müssen diese Beobachtungen mit weiteren ausstehenden Forschungsergebnissen kritisch in Zusammenhang gebracht werden. Epidemiologische Daten werden zudem weiteren Aufschluss über den Zusammenhang dieser klinischen Erscheinungen mit der Therapie der Grunderkrankungen der Betroffenen in der Regel multimorbiden Patienten bringen, die in der Regel mannigfaltig medikamentös therapiert sind und somit mehrere medizinische Risikofaktoren aufweisen. Mit den Onkologen sollten die Prioritäten in der Therapie dieser Risikopatienten diskutiert werden. Weitere Untersuchungen sind sicherlich notwendig, um zu klären, inwieweit BP zu Knochennekrosen führen können und welche Kofaktoren gegebenenfalls vorliegen müssen. Eine spezielle „Bisphosphonatsprechstunde“, wie z.B. in der Marburger Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie etabliert, ist geeignet, um den onkologischen, orthopädischen und zahnärztlichen Kollegen eine Hilfestellung zu geben und weitere mögliche Fälle zu erfassen.

## **8. Schlussfolgerungen**

Die Richtlinien zur Behandlung von Zahnimplantaten unter intravenöser Bisphosphonatbehandlung, sollten, aber müssen nicht unterschiedlich sein als für Patienten, die Präparate dieser Medikamentengruppe zu sich nehmen. In dieser Studie trat unter oraler Bisphosphonattherapie keine signifikante Beeinträchtigung des Implantatserfolgs auf. Die Implantatchirurgie bei Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhalten, führte nicht zu einer bisphosphonatassoziierten Osteonekrose des Kiefers. Nichtsdestotrotz existieren ausreichend Nachweis dafür, dass es sich empfiehlt alle Patienten, die sich einer Implantation unterziehen, nach einer Bisphosphonattherapie, einschließlich der eingenommenen Medikamente, der Dosis sowie zur Länge der Behandlung zu befragen, die vor dem chirurgischen Eingriff vollzogen wurde.

Für Patienten mit einer oralem Bisphosphonattherapie von 3 Jahren und Patienten mit einer begleitenden Behandlung mittels Prednison sollten zusätzliche Tests und alternative Behandlungspositionen Berücksichtigung finden.

## 9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die bisher veröffentlichten Ergebnisse klinischer Studien und Erfahrungsberichte zum Implantatüberleben bei Patienten mit BP-Therapie ausgewertet. Die Überlebensquoten dentaler Implantate bei diesem Patientenkreis liegen geringfügig unter denjenigen Patienten die sich keiner BP-Therapie haben unterziehen müssen, bleiben aber in einem klinisch akzeptablen Bereich.

Bisher existieren keine randomisierten klinischen Studien, die einen besonderen Vor- oder Nachteil einer speziellen Therapie belegen. Für die Implantatverankerung und die Implantatverträglichkeit an der Grenzfläche Implantatoberfläche/Osseointegration, angrenzendes Gewebe hat die Dentalimplantatoberfläche eine große Bedeutung. Durch eine Veränderung der Dentalimplantatoberfläche kann der Heilungsprozess beschleunigt werden. Zur Oberflächenbehandlung und Oberflächenstrukturierung werden verschiedenste Methoden verwendet, z.B. Titanium in Medicine, Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications Series: Engineering Materials, Brünette, D.M.; Tengvall, P.; Textor, M.; Thomsen, P. (Eds.); und die darin genannten Referenzen.

Neue Ansätze sind pharmazeutische Modifikationen der Oberfläche, um die Osseointegration des Dentalimplantates zu beschleunigen und/oder die Regeneration des umliegenden Hart und/oder Weichgewebes zu fördern oder zu stimulieren, beispielweise mit Wachstumsfaktoren. Andere für pharmazeutische Oberflächemedikation interessante Medikamentengruppen sind Pharmazeutika, die zur systemischen Behandlung von Osteoporose entwickelt wurden, wie beispielsweise Calcitonin, Strontiumranelat und verschiedene Bisphosphonate. Weiterhin gibt es Arbeiten, welche die chemische Modifikation von Dentaloberfläche beschreiben, um eine bessere Anbindung des Knochens an die Dentalimplantatoberfläche zu erzielen (z.B. D. Buser, N. Brogini, M. Wieland, R. Schenk, A. Denzer, D. Cochran, B. Hoffmann, A. Lussi, S. Steinemann, J.Dent.Res.83 (7): 529 – 533, 2004).

Chronische apikale oder parodontale Läsionen bei Patienten unter BP-Therapie stellen bis heute absolute Kontraindikationen für eine Implantatinsertionen dar. Was das Für

und Wieder von Augmentationen, der Art des Augmentationsmaterials oder die Membrananwendung per se betrifft, so imponieren eher konträre Meinungen, viele Fragen sind nicht ausreichend geklärt und es bedarf hier weiter klinischer Studien.

## 10. Summary

**PURPOSE:** The purpose of this study was, perform to the base of the reports of experience published up to now a contribution to the answer the following question. Is an implant insertion an absolute or relative contraindication with patients under Bisphosphonate therapy? Patients, the verbal BP therapy take, are no more threatened of the implant, or bone Augmentation failure as other patients.

**PATIENT and METHODS:** We differentiated between those patients who received the BP intravenous and took that the moral to themselves. A questionnaire was sent to all patients to the bisphosphonate therapy. The patient's group enclosed 5 patients of it 4 female and 1 manly at the age of 55 to 76 years with investigation. All patients were contacted and informed about the risks bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaw as a result of the planned implant insertion.

**RESULTS:** From 3 implants, everything integrated them completely and corresponds to the criteria of a successful implant treatment. The implant-successful rates were for patients with oral bisphosphonate therapy and those who had received no oral or intravenous therapy BP, comparably.

**CONCLUSION:** Up to now in the present investigation they became results of clinical studies and reports of experience publish to the implant survival with patients with BP therapy evaluated. The guidelines to the treatment of dental implants under intravenous Bisphosphonate treatment, should go, but must not be different than for patients who take preparations of this drug group to themselves. In this study no significant interference of the implant success appeared under oral Bisphosphonate therapy. That's why was a purpose of the present investigation to evaluate the reports of experience published up to now in the literature to the dental implantation with patients with BP therapy.

## 11. Literatur

1. Abu-Id MH, Acil Y, Gotschalk J, Kreusch T (2006), Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers . Mund Kiefer Gesichtschir 10:73-81.
2. Abu-Id M. H., Warnke P., Wiltfang J., Kreusch Th. Chirurgische Therapie der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose in Abhängigkeit vom Stadium I - III. Mund Kiefer Gesichtschir 10: 73-810
3. 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 65:369. (2007)
4. Agawala S, Jain D, Joshi VR, Sule A (2004) Efficacy of aledronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatology 30: 1-8
5. Al-Nawas B, (2002) Stellungnahme der DGZMK – Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlicher Praxis. Zahnärztlichen Mitteilungen 92: 32 – 36
6. Al-Nawas B, Duschner H, Grötz KA, Early cellular Alteration in Bone after Radiation therapy and its Relation to Osteoradionekrosis. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62; 1045
7. Albrektsson, T., Brånemark, P.-I., Hansson, H.A. & Lindström, J.: „Osseo-integrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone to-implant anchorage in man”, Acta Orthop Scand 52, 155 (1981)
8. Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., et. al: The long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. Int J Oral Maxillofac Implants 1:11, 1986

9. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 137: 1144, (2006)
10. Arikawa J, Mizushima J, Higaki Y et al.. Mandibular alveolar bone necrosis after trigeminal herpes zoster. Int J Dermatol 43, 136-137 (2004)
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004) „UAW-News“ – International Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten. Deutsche Ärzteblatt 31/32:B1843
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Aus der UAW-Datenbank“ Psychiatrische UAW unter Bisphosphonattherapie : Verwirrtheit nach Einnahme von Alendronsäure (Fosamax)
13. Bagan, J.V., Munillo, J., Jimenez, Y. et al: Avascular Jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases; J Oral Pathol Med 34, 120-123 (2005)
14. Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al.: Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. J Clin Oncol 23, 8580-8587 (2005)
15. Biassotto M., Chiandussi S., Dore F., et al. (2006) Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the Jaws. Acta Odontol Scand 64: 348-354
16. Bao-Thy Grant, Christopher Amenedo, Katherine Freeman, Richard A. Kraut: Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A review of 115 cases. 2008 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J 66:223-230, 2008.

17. Bartl, R., Tresckow, E. v., Bartl, Ch., Bisphosphonat- Manuel. Wirkungen – Indikationen – Strategien, ISBN 3-540-25362-9 Springer Berlin Heidelberg NewYork
18. Brian M. Bell,\* and Robert Bell †, Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. J Oral Maxillofac Surg 66:223-230, 2008
19. Brünette D. M.; Tengvall P.; Textor M.; World Intellectual Property Organization IP Services: Dental Implant and Production Method for Said Implant. WO 200704826420070503
20. Carter, G., Goss, AN., Doecke, C.; Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: A possible association. Med J Aust 182, 413-415 (2005)
21. Curi, M. M., Dib, L. L. (1997). Osteoradionekrosis of the Jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. J Oral Maxillofac Surg 55, 540-549
22. D. Hermes, P. Beier, K. Peters, Bisphosphonatassoziierte Nekrosen der Kiefer, Eine Interdisziplinäre Herausforderung. Onkologe 2008. 14:821-827
23. Damato K, Gralow J, Hoff A, Huryn J, Marx R, Ruggiero S, Schubert M, Toth B, Valero V. (2004) Empfehlungen eines Experten Gremiums zur Prävention, Diagnose und Behandlung einer Kieferosteonekrose. Nicht publiziert, als Manuskript vorliegend.
24. Degidi M, Piatelli A (2003) Immediately loaded bar-connected implants with an anodized surface inserted in the anterior mandible in a patient treated with diphosphonates for osteoporosis: a case report with a 12-month follow-up. Clin Implant Dent Relat Res 5(4):269-272
25. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) Grötz, KA.: Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung (gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme mit der DE-GRO).

DeutschZahnärztl Z. 57, 509-511 (2002) u. Strahlenther Onkol 179, 275-278 (2003).  
[www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de)

26. Diel I.J., Bergner R, Grötz KA: Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. J Onkologie 5, 6 -12 (2005)
27. Die DGZM, Die APW Fachgruppierungen Zahnärzte Aktuelle Pressemitteilungen Patienten Termine. Osteonekrosen des Kiefers und Bisphosphonat – Langzeittherapie- Einrichtung eines Zentralregisters.
28. E Thompson, C Shehy, M Barry, J Carey. Treating Osteoporosis: Do Bisphosphonates Really Increase the Risk of Osteonecrosis of the Jaw? Irish Medical Journal. June 2008 Volume 101 Number 6.
29. Epstein, J. B., Rea, G., Wong, F. L. W., Spinelli, J., Steveso-Moore, P. (1987). Osteonecrosis: Study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. Head Neck Surg 10, 48-51.
30. Eckert, S. E., Desjardins, R. P., Keller, E. E., Tolman, D. E. (1996). Endosseous implants in an irradiated tissue bed. J Prosthet Dent 76, 45-49
31. Esser, E., Wagner, W. (1997). Dental implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy. Int J Oral Maxillofac implants 12, 552-7.
32. Flockerzi V., (2005) Calciumstoffwechsel. In: Aktories K, Förstermann U., Hofmann F., Starke K., (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Begründet von Forth W., Henschler D., Rummel W., Urban&Fischer, München S 727-736
33. Ficarra G., Beninati F., Rubino I., Vannuchi A., Longo G., Toneli P., Pini Prato G.,(2005) Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 32: 1123-1128
34. Franzen L., Rosenquist J. B., Rosenquist K. I., Gustafson I., (1995). Oral implant rehabilitation of patients with oral malignancies treated with radiotherapy and

surgery without adjunctive hyperbaric oxygen. Int J Oral Maxillofac Implants 10, 183-187.

35. Grenberg MS (2004) Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 98:259-260
36. Grötz A. et al. Osteonekroses des Kiefers unter Bisphosphonat Langzeittherapie, Im Fokus Onkologie, 52-55 (3/2005)
37. Grötz KA. (2001) Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Quintessenz, Berlin
38. Grötz KA (2002) Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortheraeutischer Kopf – Hals-Bestrahlung (Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK und DEGRO). Deutsch Zahnärztliche Z. 57:509-11
39. Grötz, KA. Kreuzsch, T., DGZM Wissenschaftliche Stellungnahme, Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. DZZ 60 (10) 2006
40. Grötz KA., Walter C., Küttner C., Al-Nawas B., (2006) Zur Relevanz einer Bisphosphonat-Langzeittherapie bei der Strahlentherapie enossaler Kiefermetastasen, Strahlenther Onkol (eingereicht)
41. Grötz KA., Wahlman UW., Krummenauer F., Wagener J., Al-Nawas B., Kuffner H-D., Wagner W. (1999) Prognose und Prognosefaktoren enossaler Implantate im bestrahlten Kiefer. Mund Kiefer Gesichtschir 3:117-124
42. Grötz KA., Al-Nawas B., Kutzner J., et al. (2001) Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches: Einfluss der periradiotherapeutischen Betreuung. Dtsch Zahnärztl Z 56:43-46
43. Henry G. Bone, David Hosking, Jean-Pierre Devogelaer, Joseph R. Tucci, Ronald D. Emkey, Richard P. Tonino, Jose Adolfo Rodriguez-Portales, Robert W. Downs,

Yayanti Gupta, Arthur C. Santora, Uri A. Liberman, Experience to 10 years with Alendronate for osteoporosis in the Postmenopausal Women. Abstract.

44. Harrison J.S., Stratemann S., Redding S. W. (2003). Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 23, 223-229
45. Hellstein JW., Marek Cl., (2004) Bis-Phosphy jaw, Phosphy jaw, and the 21 th century: bisphosphonate associated complications of the jaws, *J Orall Maxillofac Surg* 62:1563-1565
46. Hoefert S., Eufinger H., (2004) mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. *ZM* 94 (19):2466-2469
47. Hoefert S., Eufinger H., (2005) Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9(4):233-238
48. Jeffcoat MK: Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int Oral Maxillofac Implants* 21:349,2006.
49. Jacobson M. (1988). Integration of titanium implants in irradiated bone: Histologic and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97, 337-340
50. Jemt T., Chai J., Harnett J., Heath M. R., Hutton J. E., Johns R. B. (1996). A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegration implants. *Int J oral Maxillofac Implants* 11, 291-298.
51. Implantate und Medikamente gegen Osteoporose, Bisphosphonate stören Heilungsprozeß Knochen. Erweiterung des Anamnesebogens empfohlen. Pressestelle BDIZ EDI basic.dent
52. Katz H: Endodontic implications of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *J Endod* 2005;31:831-834.

53. Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al.: Suppressed bone turnover by long-bisphosphonate treatment accumulates microdamages but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog nb. *J Bone Miner Res* 19, 999-1005 (2004)
54. Kos M, Luscak K, Godzinski J, Klempous J (2004) treatment of monostotics fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillofac Surg* 32: 10-15
55. Krekeler G.; Periimplantäre Entzündungen, in : "Implantologie. Praxis der Zahnheilkunde". Band 13, 293-305, Urban&Schwarzenberg (1996)
56. Luckmann SP., Hughes D., Coxon Fp et al. (1998) Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13:581-589
57. Lugassy G, Shaham R, Ben-Dor D, Nahlieli O (2004) Severe osteomyelitis of the Jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 117: 440-441
58. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
59. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V,: Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis osteopetrosis) of the Jaw: risk factors, recognition, prevention and treatment, *J Oral Maxillofac Surg* 63, 1567-1575 (2005)
60. Mashiba T., Tunner 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* 28, 524-231 (2001)
61. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy, *J Can Dent Assoc* 71, 111-113 (2005)

62. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM (2005b) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy, *Cancer* 104:83-93
63. Migliorati CA. (2003) Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 21:4253-4254
64. Migliorati CA (2005) Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 136:1658-1668
65. Miles AE.: Phosphorous necrosis of the Jaw "phosy jaw". *Brit Dent J* 203-206 (1972)
66. Moy P. K., Medina D., Shetty V., Aghaloo T.L. (2005). Dental implants failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20, 569-77
67. Murray C.G., Herson J., Daily T. E., Zimmerman S. (1980a). Radiation necrosis of the mandible: A 10 year study. Part I: Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 6, 543-548
68. Murray C. G., Herson J., Daily T.E., Zimmerman S., (1980b). Radiation necrosis of the mandible: A 10 year study. Part II: Dental factors; onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 6, 549-553
69. Niimi, A., Ueda, M., Keller, E. E., Worthington, P. (1998). Experience with osseointegration implants placed in irradiated tissues in Japan and the United States. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13, 407-11.
70. Oliver W,: Die Sofortimplantation ein realistischer Patientenwunsch?. Master of science Implantology Uni-Krems (2006)
71. Öhmell, L. O. Branemark, R., Nyman, J., Nilsson, P., Thomsen, P., (1997). Effects of irradiation on the biomechanics of osseointegration. An experimental in vivo study in rats. *Scand J Plast Reconts Surg Hand Surg* 31, 281-293.

72. Pautke C et al. In Vivo tetracycline labeling of bone – a intra-operative aid in the surgical Therapy of osteoradionecrosis of the mandible, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod 2006 Dec; 102(6):e10-3 Epub 2006 Sep 26
73. Pautke C et al. New advances in fluorescent labelling of teeth using seven different fluorochromes and spectral image analysis, JNAT 210(1),2007, 117-121
74. Pistner H, Piesold J (2006) Nur die Spitze des Eisbergs? – Kieferosteonekrosen nach Bisphosphonat-Therapie von Tumor und Osteonekrose-Patienten – Ärzteblatt Thür 17 (eingereicht)
75. Plotkin L. I., Weinstein R. S., Parfitt A. M., Roberson P. K., Manolagas S. C., Bellido T. (1990) Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest 98:689-705
76. Preiß JC, Domoff W, Hagmann F-G, Schmieder A(2004) Onkologie 2004/05. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, 12.Aufl.Zuckschwerdt, München
77. Purcell PM, Body IW (2005) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaw. Med J Aust 182:417-418
78. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al.: Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblast. Cancer Res 60, 6001-6007 (2000)
79. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al.: Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates . Suppl Cancer 88, 1961-1978 (2000)
80. Rosen LS, Gordon D, Tschekmedyan NS et al.. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patient with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, phase III.
81. Rothstein J. P. (2004) Cancer chemotherapy and oral care. Dent Today 23:86-91

82. Ruggiero SL et al. (2004) Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of bisphosphonate : a review of 63 cases. J Oral and Maxillofac Surg 62:527-534
83. 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
84. Sarathy AP, Bourgeois SL, Goodwell GG: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. J Endod 2005;31:759-763.16.
85. Savage AD (1996) Pamidronate reduce IL-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients. Blood 85:105
86. 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
87. Schön. R., Ohno, K., Kudo, M., Michi, K. I. (1996). Peri-implant tissue reaction in bone irradiated the fifth day after implantation in rabbits: Histologic and histomorphometric measurements. Int J Oral Maxillofac Implants 11, 228-238.
88. Schwarz-Arad, D., Samet, N., Manliger, A., (2002). Smoking and Complications endosseous dental implants. J Periodontol 73, 153-157
89. Schwarz HC: Osteonecrosis and Bisphosphonates. Correlation versus causation, J Oral Maxillofac Surg 62, 763-764 (2004)
90. Starck WJ, Epker B. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis – a case report, Int J Orall Maxillofac Implants 1995; 10: 74 – 6
91. Studer G., Gratz K. W., Glanzmann C: Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. Strahlenther Onkol 180, 233-240 (2004)

92. Tarasoff P., Csermak K.: Avascular necrosis of the jaws: Riskfactors in metastatic cancer Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1238-1239 (2003)
93. Tam CS, Reed R, Cruickshank B. Bone growth kinetics: I. Modifications of the Tetracycline labeling technique. *J Pathol* 1974 ; 113: 27-38
94. Ulrich P.: Schwierigkeiten und Probleme im Zusammenhang mit der Verwendung von Zahnimplantaten bei Patienten nach Radiotherapie im Kieferbereich. Master of science Implantology Uni-Krems (2006)
95. Vanucchi A. M., Ficcaro G., Antonioli E., Bosi A. (2005) Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br. J Hematol* 128: 738
96. Viale PH., Lin A. (2005) Exposed bone in oral cavities. *J Clin Oncol Nursing* 9(3): 355-357
97. Vogel F., Scholz H., Al-Nawas B., Elies W., Kresken M., Lode H., Müller O., Naber KG., Petersen E., Shah PM., Sörgel F., Stille W., Tauschnitz C., Trautmann M., Ullman U., Wacha H., Weidemann R., (2002) Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen: Empfehlungen einer expertenkommission der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 11:47-48
98. Wagner W, Kuffner HD, Hartmann U: Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärz Z* 41, 440-443 (1986)
99. Wang J., Godger NM., Pogrel MA. (2003) Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1104-1107
100. Yoneda T., Sasaki A., Dunstan., Williams PJ., Bauss F., De Clerck YA., Mundy Gr. (1997) Inhibition of osteolytic bone metastasis of breast cancer cells by combined treatment with the bisphosphonate ibandronate and tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase 2. *J Clin Invest* 99:2509-2517

## 12. Danksagung

Für die Vergabe und die sehr gute Betreuung dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Dr. Dr. Christian Foitzik.

Den Dozenten des Kurses Master of Science Implantologie der Universität Krems gilt mein besonderer Dank, da sie durch praxisnahe Vorlesungen viel Wissen vermittelt, alle denkbaren offenen Fragen beantwortet haben und den Ansporn lieferten, die eigene Leistung kritisch zu betrachten um nach ständigen Verbesserungen zu streben.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich beim Prof. Dr. Dr. Andreas Neff (Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philipps Universität Marburg) und Kollegen Dr. Michael Knitschke für die freundliche fachliche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit bedanken.

Für meinen täglichen Dienst am Patienten konnte ich dadurch das Therapiespektrum deutlich erweitern, die Behandlungsergebnisse verbessern, die Patientenzufriedenheit steigern und letztendlich Klinik/Praxisrenommee mehren.

## 13. Lebenslauf

**Zur Person:** **Dr. med. stom. Bardul Recani**

**geb. Sabani**

Fachzahnarzt Für Oralchirurgie

Geboren: 26. August 1967 in Recane

R. Mazedonien

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Wohnhaft: Spiegelslustweg 13

35039 Marburg

Z.Zt. Konrad-Celtis-Str. 78

81369 München

Familienstand: Verheiratet, Vater von zwei Kindern

### **Bisherige Tätigkeit:**

seit 10.2002: Wissenschaftlicher Assistent in der Klinik und Poliklinik

für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU  
Klinikum Innenstadt, Lindwurmstr. 2a, 80337 München

03.03.2005-16.04.2005 Hospitationszeit in der Klinik und Poliklinik für Mund-,  
Kiefer- und Gesichtschirurgie Klinikum der Universität  
zu Köln

01.05.2005 – 31.09.2007 Wissenschaftlicher Assistent in der Klinik und Poliklinik  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Klinikum  
rechts der Isar der TU-München, Ismaningerstrasse 22,  
81675 München

01.11.2007 - 31.12.2008 Wissenschaftlich Miterbeiter in der Klinik und Poliklinik  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philips-  
Universität Marburg.

Seit 01.04.2009

Niedergelassener Oralchirurg in München

### **Beruflicher Werdegang**

11.1997 - 10.1998

Umsetzung die Allgemeine Zahnärztliche Praxen in medizinisches Zentrum „Boris Kanceski“ Gostivar, R. Mazedonien

01.2000 - 08.2002

Angestellte Zahnarzt in private gesundheitliche Organisation der allgemeine Zahnheilkunde VIVA-DENT Gostivar, R. Mazedonien

### **Schulische und berufliche Ausbildung**

1974 - 1982

Grundschule „Goce Dellcev“ in Gostivar besucht

1982 - 1986

Gymnasium „Pance Poposki“ in Gostivar besucht

11/1986 - 11/1987

Ehemaligen jugoslawischen Armee gewesen

1988 - 1989

Fakultät für Technologie in Universität Prishtina

1990 - 1992

Zahnmedizinische Studium an der Universität in Sarajevo

1992 - 1997

Zahnmedizinische Studium an der Universität Sv. Kiril und Metodij in Skopje

09.10.1997

Diplom- „Doktor der Stomatologie“ an der Universität Sv. Kiril und Metodij Skopje

28.09.1998

Promotion – Universität Sv. Kiril und Metodij Skopje

14.04.2006

Erhalt die Berechtigung Fachzahnarzt für Oralchirurgie zu führen, BLZ Bayern

Seit 12/2006

Teilnahme zur Erlangung des Lehrgang Master für Implantologie an der Donau Universität-Krems