

S3-Leitlinie (Langversion)

Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)

AWMF-Registernummer: 083-026

Stand: Juli 2016

Gültig bis: Juli 2021

Federführende Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG PARO)
- Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien e.V. (DGPro)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

- Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKi)
- Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
- Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa (BDIZ EDI)
- Bundeszahnärztekammer (BZÄK)
- Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin (DGÄZ)
- Deutsche Gesellschaft für Computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ)
- Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie (DGZI)
- Freier Verband Deutscher Zahnärzte (FVDZ)
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)
- Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)

publiziert
bei:

Autoren:

Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz (Leitlinienkoordinator)
Prof. Dr. Dr. Christian Walter (federführender Autor der Leitlinie)
Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas
Prof. Dr. Dr. Stefan Haßfeld
Prof. Dr. Dr. Robert Sader
Dr. Martin Ullner

Methodische Begleitung:

Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF)
Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Jahr der Erstellung: Juli 2016
vorliegende Aktualisierung/ Stand: Juli 2016
gültig bis: Juli 2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

1.2 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI)



Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde (DGZMK)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Implantologie gefördert.

1.4 Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Implantologie

Rischkamp 37 F

30659 Hannover

<https://www.dginet.de/web/dgi/leitlinien>

1.5 Zitierweise

Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate) Langversion 1.0, 2016, AWMF Registernummer: 083-026, <http://www.dginet.de/web.dgi/leitlinien> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden. **Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.** In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms der DGZMK und der DGI

Die Deutsche Gesellschaft für Implantologie und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde haben sich u.a. des Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Weiterführung wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Zahnmedizin zu fördern und zu unterstützen. Grundlage dieser Bestrebung sind medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse der Fachgesellschaften der DGZMK, der DGI, dem Konsens medizinischer Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk zur Leitlinienerstellung der AWMF. Leitlinien bedürfen einer regelmäßigen Aktualisierung, um auf dem neuesten Stand des medizinischen Wissens zu sein. Die Umsetzung der AWMF-Regularien soll Basis zur Entwicklung qualitativ hochwertiger zahnmedizinischer Leitlinien sein. Leitlinien dienen der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Zahnmedizin und sollen gezielt in der täglichen Routine Anwendung finden. Ziel ist es einen therapeutischen Korridor für den praktisch tätigen Implantologen zu formulieren, in dem Bereiche soliden und abgesicherten Wissens beschrieben werden und andererseits Bereiche

offen gehalten werden, in denen bislang noch keine definitive Stellungnahmen formuliert werden kann, da die wissenschaftliche Datenlage unzureichend ist.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die S3-Leitlinie Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate). Neben Leitlinie wird es folgende ergänzende Dokumente geben:

- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie,
- Wissenschaftliche Publikation in dem englischsprachigen wissenschaftlichen Journal der Deutschen Gesellschaft für Implantologie International Journal of Implant Dentistry¹ inklusive der Evidenztabellen.

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Deutsche Gesellschaft für Implantologie (www.dginet.de/web/dgi/leitlinien),
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (www.dgzmk.de/zahnaerzte/wissenschaft-forschung/leitlinien.html),
- AWMF (www.leitlinien.net).

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Redaktion und Koordination

Prof. Dr. Dr. Christian Walter, Mainz

Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden

¹ Walter C., Al-Nawas B., Wolff T, Schiegnitz E., Grötz KA; Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review; International Journal of Implant Dentistry 2016(2):9; DOI: 10.1186/s40729-016-0041-7

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Plenum und in einer Arbeitsgruppe während einer Konsensuskonferenz am 9.-10.09.2015 in Aerzen, auf der insgesamt 4 Leitlinienthemen beraten und verabschiedet wurden. In Tabelle 1 sind die an der Konsensuskonferenz beteiligten Fachgesellschaften und sonstige Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter bzw. Experten (Plenum) aufgeführt.

Tabelle 1

Beteiligte Organisation	Fachgesellschaft und	Mandatsträger/ Experten
Anmeldende Fachgesellschaft(en):		
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)		_*
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI)		Prof. Dr. Kai H Bormann, Prof. Dr. German Gómez Román, Prof. Dr. Dr. Stefan Haßfeld, Priv.-Doz. Dr. Gerhard Iglhaut
AWMF-Gesellschaften:		
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)		Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Priv.-Doz. Dr. Dr. Michael Stiller, Prof. Dr. Dr. Wilfried Wagner, Dr. Jörg U Wiegner
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG PARO)		Priv.-Doz. Dr. Moritz Kepschull
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien e.V. (DGPro)		Priv.-Doz. Dr. Florentine Jahn, Priv.-Doz. Dr. Christian Mehl, Prof. Dr. Meike Stiesch
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO)		Christopher Lux
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen:		
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen, BDO		Dr. Markus Blume, Dr. Dr. Wolfgang Jakobs, Dr. Joachim Schmidt, Dr. Mathias Sommer, Dr. Martin Ullner
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin (DGÄZ)		Prof. Dr. Florian Breuer, Prof. Dr. Dr. Robert Sader, Dr. Markus Schlee
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		Klaus Bartsch
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa, BDIZ EDI		Christian Berger, Prof. Dr. Dr. Joachim Zöller
Deutsche Gesellschaft für Computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ)		Priv.-Doz. Dr. Lutz Ritter

Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, KZBV	Dr. Jörg Beck
Bundeszahnärztekammer, BZÄK	Dr. Jörg Beck
Freier Verband Deutscher Zahnärzte (FVDZ)	Dr. Thomas Wolf
Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKi)	Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann
Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie (DGZI)	Dr. Georg Bach, Prof. Dr. Herbert Deppe
* Dachgesellschaft vieler teilnehmender Fachgesellschaften und mit DGI assoziiert.	

Die Bearbeitung des Themas wurde durch eine Arbeitsgruppe vorbereitet. Die Mitglieder sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Arbeitsgruppe und deren Mitglieder

Arbeitsgruppenmitglieder
Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz (LL-Koordinator), Prof. Dr. Dr. Christian Walter (federführender Autor der LL), Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Prof. Dr. Dr. Stefan Haßfeld, Prof. Dr. Dr. Robert Sader, Dr. Martin Ullner

1.9.3 Beteiligte Experten ohne Mandat

Dr. Tim Wolff, Methodiker (Entwicklung der PICO-Frage, systematische Literaturrecherche; Key-Word-Entwicklung, Vorbereitung der Evidenztabellen, Teilerstellung des Methodik-Reports)

1.9.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde ohne Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Von vier angefragten Organisationen sagte eine die Teilnahme ab, von den anderen drei Organisationen erfolgte keine Rückmeldung.

1.9.5 Methodische Begleitung

Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF): Audit der Kleingruppen, Moderation

Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

1.9.6 Auftragnehmer der Leitliniengruppe

-

1.9.7 Weitere Begleitung

-

1.10 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 3

Abkürzung	Erläuterung
BP-ONJ	Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer
EK	Expertenkonsens
LL	Leitlinie
ONJ	Osteonekrose der Kiefer

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund der demographischen Entwicklung finden sich immer mehr Patienten unter Antiresorptivatherapie (Bisphosphonate, Denosumab). Eine wichtige Nebenwirkung stellt die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) dar, zu der eine S3-Leitlinie existiert, die Handlungsempfehlungen zur Osteonekrosevermeidung (Prophylaxe, Prävention, Früherkennung) sowie zur Osteonekrosediagnostik und -therapie bietet. Die kaufunktionelle Rehabilitation bei Zahnunterzahl bzw. Zahnverlust ist explizit nicht Thema der S3-Leitlinie. Deshalb ist es Thema dieser S3-Leitlinie, Handlungsempfehlungen zur Indikation von Zahnimplantate bei Patienten mit medikamentöser Behandlung durch Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate) als evidenz- und konsensbasiert Entscheidungshilfe zu bieten. Ziel ist die Indikationsfindung, in welchen Fällen ein Patient mit antiresorptiver Therapie von einer Implantat-getragenen Rehabilitation profitiert unter der Maßgabe der Verbesserung der Kaufunktion und Lebensqualität unter Berücksichtigung des individuellen Osteonekroserisikos.

2.1.2 Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich neben den betroffenen Patienten an Zahnärzte, Zahnärzte mit Tätigkeitsschwerpunkt Implantologie, Fachzahnärzte für Oralchirurgie, Fachärzte für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und Kostenträger.

Zum Zeitpunkt der Erstellung gibt es keine Ausnahmen von der Leitlinie.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung in wahrscheinlich 5 Jahren gültig. Vorgesehen sind kontinuierliche Aktualisierungen mit Änderung alter und Aufnahme neuer Empfehlungen. Bei akutem Änderungsbedarf können Amendements zur Leitlinie erstellt und publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für prospektive Aktualisierungen sind explizit gewünscht und können an das Leitliniensekretariat gerichtet werden:

Frau Dilek Kurtören

Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.

Wehrholz 11

34308 Bad Emstal

Tel: 05624 923 5250

E-Mail: kurtoeren@dgi-ev.de

www.dgi-ev.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Es wurde ein systematisches Review durchgeführt mit der PICO-Fragestellung:

Für welches Subklientel der Patienten mit antiresorptiver Therapie ist eine Versorgung mit dentalen Implantaten gegenüber dem Verzicht auf dentale Implantate eine Verbesserung der Kaufunktion und Lebensqualität zu erreichen ohne mit einem unangemessenen Osteonekroserisiko einherzugehen.

Zusätzlich zu den primären Outcomes der zentralen PICO Frage „Kaufunktion, Lebensqualität, Osteonekroserisiko“ wurden folgende sekundäre Fragestellungen untersucht: „Implantatprognose, Prognose der Restbezahnung, Antibiotikagabe, radiologische Zeichen als Prädiktor des Implantaterfolgs“.

Die genaue methodische Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt und ist online bei der

- Deutschen Gesellschaft für Implantologie (www.dginet.de/web/dgi/leitlinien),
- Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (www.dgzmk.de/zahnaerzte/wissenschaft-forschung/leitlinien.html) und
- AWMF (www.leitlinien.net)

einsehbar.

Bei der Erstellung der Leitlinie wurden Empfehlungsgrade durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens gegeben. AWMF moderiert erfolgte eine nominale Gruppenarbeit und eine Konsensuskonferenz, bei der über Empfehlungen und Statements von den stimmberechtigten Mandatsträgern abgestimmt wurde. Die Graduierung der Empfehlung ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Alle Statements und Empfehlungen wurden entsprechende Wichtungen beigefügt, die konkordant zu Tabelle 4 sind, die Empfehlungsstärke der Tabelle 5.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung		soll/ soll nicht
Empfehlung		sollte/ sollte nicht
Empfehlung offen		kann/ kann verzichtet werden

Tabelle 5: Konsensusstärke

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten	
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten	
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 – 75% der Stimmberechtigten	
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten	

2.2.1 Statements

Als Statements werden Darlegungen und Erläuterungen bezeichnet, die einen spezifischen Sachverhalt ohne dezidierte Handlungsaufforderungen beinhalten. Statements werden nach der formalen Vorgehensweise im Rahmen der Konsensuskonferenz verabschiedet und können auf Studien oder Expertenmeinung basieren.

2.2.2 Expertenkonsens (EK)

Für Statements und Empfehlungen, die im Rahmen der Konsensuskonferenz beschlossen wurden, bedarf es keiner systematischen Recherche und werden daher als Expertenkonsens ausgewiesen. Basierend auf der in Tabelle 4 angegebenen Abstufung erfolgt die Formulierung (soll/ sollte/ kann) und wird durch die entsprechenden Buchstaben gekennzeichnet.

2.2.3 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte (IK)

Die Deutsche Gesellschaft für Implantologie finanzierte die Erstellung dieser Leitlinien: Personalkosten, Büromaterial, Konsensuskonferenz (Raummiete, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorar, Reisekosten der Teilnehmer).

Redaktionell unabhängig erfolgte die Erstellung der Leitlinie. Alle Teilnehmer legten eventuell bestehende Interessenkonflikte dar. Diese sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

Zunächst erfolgte die Angabe der Interessenkonflikte durch die Teilnehmer (AWMF Erklärung über Interessenkonflikte; die Original-Formulare sind im Sekretariat der DGI hinterlegt). Die Angaben wurden in einer Exceltabelle erfasst und im Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert, mit der Folge, dass bei wesentlichen Konflikten einzelne Teilnehmer von der Abstimmung zu einzelnen Themen ausgeschlossen wurden. Enthaltungen erfolgten bei Personen, die von der Bisphosphonate herstellenden Pharmaindustrie in den letzten 3 Jahren in größerem Umfang Referentenhonorare erhalten hatte. Zudem enthielt sich der Leitlinienkoordinator bei allen Abstimmungen.

3 Einleitung

3.1 Antiresorptive Substanzen

Die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose ist eine Komplikation in der Verwendung von Bisphosphonaten und Denosumab, die sowohl bei benignen Knochenstoffwechselstörungen als auch malignen Grunderkrankungen eingesetzt werden. Indikationen sind beispielsweise primäre und sekundäre Osteoporosen, das Multiple Myelom und ossäre Metastasierungen solider Tumore, vornehmlich beim Mamma- und Prostatakarzinom (1). In Deutschland wurden seit dem Jahr 2008 jährlich über 200 Millionen defined daily dosages Bisphosphonate verschrieben (2). Weitere mit Osteonekrosen assoziierte Medikamente sind: Bevacizumab, mTOR Inhibitoren, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib (1), die wegen der sehr geringen klinischen Relevanz hier lediglich als Risiko-Co-Faktoren bei Antiresorptiva-Therapie thematisiert werden sollen.

3.2 Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose

Als Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose definiert man einen für einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen nach en- oder extraoral freiliegenden Kieferknochen, bei entsprechender Anamnese mit antiresorptiven Medikamenten ohne eine stattgehabte Kopf-Hals-Radiatio oder offensichtlicher Metastasierung in die Kiefer (1, 3).

Man unterscheidet Patienten, die potentiell dem Risiko unterstehen eine Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose zu entwickeln, d.h. Patienten unter und nach einer solchen medikamentösen Therapie von Patienten im Stadium 0, die keine spezifischen Anzeichen für eine Kiefernekrose zeigen aber bereits Symptome angeben und radiologische Veränderungen aufweisen. Im Stadium I liegt der Knochen inspektorisch frei oder ist über Fisteln palpierbar bzw. sondierbar. Im Stadium II kommt es zu zusätzlichen Infektionen mit Schmerz, Rötung und ggf. Pusabgang. Im letzten Stadium III ist die Nekrose über den Alveolarkamm hinaus fortgeschritten bei weiterem Vorliegen von ggf. pathologischen Frakturen, extraoralen Fisteln, Mund-Antrum- oder Mund-Nase-Verbindungen und knöchernen Veränderungen bis in den Sinus maxillaris oder bis zur Unterkieferbasis (3)

Bei den meisten Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen sind Auslöser in der Mundhöhle identifizierbar. Hierzu gehören parodontal erkrankte Zähne, Prothesendruckstellen und auch zahnärztlich chirurgische Eingriffe, meist Zahnextraktionen, mit Keimeinwanderung in den Kieferknochen. (2). Implantate können bei der operativen Insertion theoretisch ebenfalls Auslöser darstellen, auf der anderen Seite aber über die Vermeidung von Prothesendruckstellen Kiefernekrosen vermeiden helfen. Die Lebensqualitätseinschränkung

wird von Patienten mit manifester Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose ist in vielen Teilbereichen sogar stärker eingeschätzt, als von Patienten nach Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms (4). Die Implantat-getragene Rehabilitation der Kaufunktion befindet sich deshalb in mehrfacher Hinsicht in einem Spannungsfeld der Indikationsfindung. Deshalb bedarf es der Entwicklung von Handlungsempfehlungen für die Implantat-Indikationsfindung auf der Basis best-verfügbarer Evidenz und dem Konsens von Experten für Implantologie und Zahnersatzkunde.

3.3 Epidemiologie und Lebensqualität

Die Prävalenz für Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist in Abhängigkeit von der Grunderkrankung unterschiedlich und beziffert sich für die primäre Osteoporose auf etwa 0,1%, für die sekundäre Osteoporose auf 1% und kann bei malignen Grunderkrankungen von 1% bis zu etwa 20% bei entsprechenden Risikoklientelen betragen (1, 5). Die Prävalenzen für Osteonekrosen unter Denosumabtherapie liegen in den vorhandenen Studien häufig etwas höher als für die Kontrollgruppe mit Bisphosphonattherapie (6).

3.4 Ätiologie und Risikofaktoren

3.1	Evidenzbasiertes Statement
<p>Das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose der Kiefer wird beeinflusst von :</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Grunderkrankung, die die antiresorptive Therapie impliziert,• dem antiresorptiven Medikament,• dessen Applikationsfrequenz und –dauer,• Begleiterkrankungen und weiteren Medikamenten sowie• weiteren Faktoren.	
Literatur: (1)	
Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)	

3.2

Konsensbasierte Empfehlung

Bei allen Patienten unter bzw. nach antiresorptiver Therapie, die eine Indikation für dentale Implantate haben, soll zunächst das individuelle Osteonekrosrisiko evaluiert werden, da die Osteonekrose Folge einer entzündlichen Implantatkomplikation sein kann. Wichtige Einflussfaktoren sind:

- Grunderkrankung,
- Antiresorptive Medikation:
 - Applikationsart
 - Dauer und
 - Frequenz,
- Weitere Medikation/ Therapie: Hormontherapie, Immun- oder Antikörpertherapie, Chemotherapie, antiangiogenetische Therapie, Kopf-Hals-Strahlentherapie und
- Vorausgegangene Osteonekrose der Kiefer.

Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

3.3

Konsensbasierte Empfehlung

Bei allen Patienten unter bzw. nach antiresorptiver Therapie, die eine Indikation für dentale Implantate haben, sollten weitere Allgemeinerkrankungen und systemische Faktoren, die mit einer erhöhten Wundheilungsstörung assoziiert sein können, erhoben werden.

Außerdem sollte bei allen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung (fremdanamnestisch) die Prognose quoad vitam erhoben und in die Indikationsfindung einbezogen werden.

Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

3.4

Konsensbasierte Empfehlung

Zur Risikostratifizierung bzgl. der Grunderkrankung und der therapeutischen Faktoren kann der „DGI-Laufzettel Risiko-Evaluation“ in der jeweils aktuellen Fassung herangezogen werden.

Literatur: (7)

Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

In der S3 Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen wird das Osteonekrose-Risiko verschiedener betroffener Patienten in hoch (maligne Grunderkrankung), mittel (sekundäre Osteoporose) und niedrig (primäre Osteoporose) eingeteilt. Dies stellt eine grobe Näherung an das individuelle Risikoprofil dar, das letztlich als ein kontinuierliches Spektrum aufgefasst werden muss.

Dieses individuelle Risiko für eine Osteonekrose wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Von hoher Relevanz ist dabei die antiresorptive Therapie auslösende Grunderkrankung, die Wahl des antiresorptiven Medikamentes (inklusive Applikationsform), die Therapiefrequenz und –dauer sowie weitere auf diese Grunderkrankung bezogene Therapien (z.B. antiangiogenetische Therapie). Des Weiteren modifizieren weitere systemische Faktoren (z.B. Nikotinabusus) das Risiko einer Wundheilungsstörung oder einer Infektausbreitung, so dass diese Daten ebenfalls mit erfasst werden sollen (1, 3, 5).

Theorien zur Entwicklung dieser Osteonekrosen sind ein über die osteoklastäre Inhibition reduzierter Knochenumbau (bone remodeling), eine antiangiogenetische Wirkung, eine Affektion der den Knochen bedeckenden Weichteile, eine Modulation des Immunsystems und die leichte mikrobiologische Kontaminierung des Kieferknochens (3, 8).

Daneben gibt es lokale Faktoren die die Osteonekrose triggern können. Dazu gehören Zahnextraktionen, wobei diese häufig eine periapikale oder parodontale Schädigung aufwiesen (3), so dass primär die parodontale Erkrankung als Risikofaktor angesehen werden muss (9) und hierunter sicherlich auch die seltenen Fälle nach endodontischer Therapie fallen können (2). Alle Faktoren können den möglichen Schweregrad einer entzündlichen Implantatkomplikation modifizieren.

Einen weiteren lokalen Risikofaktor kann die Implantatinsertion darstellen. Es gibt zahlreiche Fallserien mit Bisphosphonat assoziierten Osteonekrosen nach Implantation oder retrospektive Studien zur Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, die hier einen Zusammenhang sehen (10-19). Auf der anderen Seite gibt es eine Reihe an Untersuchungen, die einen solchen Zusammenhang nicht aufzeigen konnte (20-32). Die Alternativtherapie zu implantologischen Lösungen stellt häufig ein rein tegumental getragener Zahnersatz dar; aber auch hier zeigen Studien einen klaren Zusammenhang zwischen Prothesen und deren Druckstellen zum Auftreten von Osteonekrosen (5, 17, 33-42).

4 Präoperative Diagnostik:

4.1 Klinische/ radiologische/ laborchemische Untersuchung

4.1	Konsensbasierte Empfehlung
	Notwendige zahnärztliche Eingriffe zur Sanierung von Infekten und Reduktion des Infektrisikos sollen vor Implantationen durchgeführt werden. Die Wundheilung soll mit zur Risikoevaluation einfließen.
	Starker Konsens: 26/26, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

4.2	Konsensbasierte Empfehlung
	Klinische und radiologische Befunde, die einen Hinweis auf eine Kompromittierung der Weichgewebsheilung, des Knochenumbaus oder der Knochenneubildungsrate geben, sollen erhoben werden und in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung
	Die Bestimmung des CTX (C-terminales Telopeptid des Kollagens, β -Cross-Laps, β -CTX) sollte zur weitergehenden Beurteilung der Knochenresorption und der pharmakologischen Wirksamkeit der antiresorptiven Therapie nicht erfolgen. Die klinische Relevanz ist wissenschaftlich nicht erwiesen.
	Literatur: (1)
	Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose gehen in der Regel Triggerfaktoren (in erster Linie Parodontitis, Prothesendruckstellen und Zahnentfernungen ohne angemessene Kautelen) voraus. Grundsätzlich besteht somit auch im Rahmen der Implantation (operativer Eingriff) und bei Vorliegen einer periimplantären Entzündung die potentielle Gefahr eine Osteonekrose zu induzieren.

Die bakterielle Besiedlung spielt bei der Entwicklung einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose eine Rolle. Daher sollten chronische oder akute Infektionen, bestehende Prothesendruckstellen, Exostosen und weitere Faktoren, die ggf. einer Intervention bedürfen zunächst beseitigt werden. Der Heilungsverlauf kann damit auch mit in die individuelle Risikoevaluation einfließen.

Die individuelle Knochenneubildungsrate kann bei Z.n. Zahnextraktion palpatorisch anhand potentieller, zeitlich über das Normale hinaus bestehender scharfer Knochenkanten evaluiert werden. Eine klinische und radiologische Persistenz der Knochenkanten zeigt, auch ohne dass eine Wundheilungsstörung oder Osteonekrose eintritt, eine Kompromittierung des Knochenumbaus (bone remodeling).

Auch ohne Manifestation einer Wundheilungsstörung oder Osteonekrose in der Folge der bakteriellen Invasion zeigt sich der individuelle Grad der Kompromittierung der Knochenneubildungsrate an der in Röntgenverlaufskontrollen sichtbaren Ossifikation nach einer Zahnentfernung bzw. dessen Ausbleiben mit der Manifestation einer persistierenden Alveole (43). Dieser Befund bildet somit die individuelle Knochenneubildungsrate ab.

Knochenmarker wie das C-terminale Telopeptid des Kollagens, β -Cross-Laps, β -CTX als Abbauprodukt des Knochens und Parameter für den Knochenumsatz werden bezüglich ihrer Wertigkeit zur Risikoevaluation bzgl. der Entwicklung einer Osteonekrose in der Literatur sehr uneinheitlich bewertet. Eine klare Empfehlung zur Bestimmung kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgesprochen werden (1). Der ungesicherte Einsatz der Parameter löst vermeidbare Kosten aus und kann die Anwendung validerer Entscheidungsprozesse verhindern.

4.2 Mundhygiene

4.4

Konsensbasierte Empfehlung

Die Motivierbarkeit und die Realisierbarkeit einer allgemeinen Mundhygiene und zukünftiger periimplantärer Hygiene sollte (wegen des möglichen Schweregrades einer entzündlichen Implantatkomplikation) in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Starker Konsens: 24/24, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Eine angemessene Mundhygiene und periimplantäre Hygiene kann durch unzureichende Motivierbarkeit oder durch motorische Handycaps limitiert sein und somit das Risiko für

einen Implantatverlust und die Entstehung einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose erhöhen durch z.B. Modifikation des möglichen Schweregrades einer entzündlichen Implantatkomplikation.

4.3 Überprüfung der Implantatindikation

4.3.1 Vermeiden von Prothesendruckstellen

4.5	Konsensbasiertes Statement
	Implantate können durch Reduktion der Schleimhautbelastung zur Vermeidung von Prothesendruckstellen beitragen. Damit kann das diesbezügliche individuelle Osteonekrosrisiko gesenkt werden.
	Starker Konsens: 24/24, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung
	Die Implantatindikation soll dahingehend überprüft werden, ob Prothesendruckstellen vermieden und damit mittelbar das Osteonekrose-Risiko gesenkt wird.
	Literatur: (17, 35)
	Starker Konsens: 24/24, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Unter den in der Literatur beschriebenen Triggerfaktoren für Osteonekrosen finden sich häufig Prothesendruckstellen (17, 35), die als Risikofaktor klassifiziert werden. In einer Studie in der 128 Patienten, die aus nicht näher spezifizierten Gründen intravenös Bisphosphonate erhalten haben, wurden drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe mit 34 Patienten besaß einen herausnehmbaren Zahnersatz, wovon 11 Patienten eine Osteonekrose entwickelten (32%), in der zweiten Gruppe mit fixierter Teilprothese waren ebenfalls 34 Patienten allerdings nur 5 Osteonekrosen (15%) und die letzte Gruppe von 60 Patienten besaß keine Prothese und entwickelte 5 Osteonekrosen (8%) (17).

In einer zweiten retrospektiven Studie in der Fragebögen an Kliniken versandt wurden zeigte sich bei Patienten mit Prothesen die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von Osteonekrosen niedriger war als bei Patienten ohne Prothese (35).

4.3.2 Prognose der Restbezahnung

4.7	Konsensbasierte Empfehlung
	Der prothetische Nutzen einer Pfeilervermehrung zur Verbesserung der Prognose der Restbezahnung kann nach denselben Kriterien erfolgen, wie bei gesunden Patienten ohne antiresorptive Therapie.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Die Prognose der Restbezahnung sollte in die Therapieplanung mit einfließen. Durch die Insertion von Implantaten könnte die Notwendigkeit eines tegumental getragenen Zahnersatzes und somit der Prothesendruckstelle als Triggerfaktor für eine Osteonekrose entfallen.

4.3.3 Beeinflussung der Lebensqualität

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung
	Die prothetischen Nutzenbewertung für eine implantologische Versorgung sollte bezüglich des Gewinns an Lebensqualität und Verbesserung der Kaufunktion bei Patienten unter oder nach antiresorptiver Therapie nach denselben Kriterien erfolgen, wie für gesunde Patienten.
	Literatur: (4, 44)
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Zur Veränderung der Lebensqualität durch Implantate bei Patienten unter antiresorptiver Therapie gibt es keine Daten. Analog zu den Erfahrungen bei Patienten ohne antiresorptive Therapie ist der Nutzen einer implantatgestützten Rehabilitation, insbesondere für den zahnlosen Kiefer, gut beschrieben (44).

Dem gegenüber steht die Beeinflussung der Lebensqualität durch eine hervorgerufene Osteonekrose, die vergleichbar und partiell als gravierender durch Patienten eingestuft wird als bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Dies betrifft unter anderem das kompromittierte Sprechen oder Essen in sozialem Umfeld (4).

4.3.4 Überprüfung der Augmentationsnotwendigkeit

4.9	Konsensbasierte Empfehlung
	Bei Patienten mit antiresorptiver Therapie sollten Kieferaugmentationen im Rahmen implantologischer Versorgung vermieden werden oder einer besonders strengen Indikationsprüfung unterzogen werden.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Kiefer-Augmentationen gehen mit erhöhten Anforderungen an das knöcherne Empfängergewebe bezüglich vaskulärer Erschließung, (osteoklastärer) Resorption und (osteoblastärer) Knochenneubildung einher, die bei antiresorptiver Therapie vermindert sind. Mittelbar erhöhen Augmentationen damit das Implantatmißerfolgsrisiko und das Risiko zur Entstehung einer Osteonekrose.

Obwohl die Datenlage zu knöchernen Augmentationen bei Patienten mit antiresorptiver Therapie sehr schwach ist, bedürfen vor dem Hintergrund der Empfehlung zur atraumatischen Operation mit sparsamer Periostdenudierung der Leitlinie zur „Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ augmentative Verfahren einer besonders strengen Indikationsprüfung werden, um das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose nicht unnötig zu erhöhen (45).

4.3.5 Implantatprognose

4.10	Evidenzbasiertes Statement
	Die kurzfristige Implantatprognose scheint sich nicht relevant von Kollektiven ohne Gabe von Antiresorptiva zu unterscheiden. Hinzuweisen ist auf einzelne gravierende Komplikationen.
	Literatur: (2, 10, 11, 15, 19, 21, 23-26, 28, 30, 32, 46-48)
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

In der Literatur gibt es eine Reihe von Fallberichten und Fallserien, die den Erfolg von Implantaten bei Patienten unter Bisphosphonattherapie im Rahmen einer Osteoporosetherapie belegen (21, 23, 25, 26, 28, 30, 32). Es werden jedoch auf Fälle von Osteonekrosen beschrieben, die durch Implantate getriggert wurden (2, 10, 11, 15, 19, 24, 46-48).

4.3.6 Zusammenfassung zur Implantatindikation

Für ein Implantat sprechen	Gegen ein Implantat sprechen	Statement/ Empfehlung
Niedrigeres Osteonekroserisiko	Höheres Osteonekroserisiko	3.1, 3.2, 3.3, 3.4
Keine Osteonekrose in Eigenanamnese	Bestehende/ vorausgegangene Osteonekrose	3.1, 3.2, 3.3, 3.4
Gute onkologische Prognose	Schlechte onkologische Prognose	3.3
Keine Infektionsherde	Bestehende Infektionsherde	4.1
Klinisch keine scharfen Knochenkanten, radiologisch keine persistierenden Alveolen	Klinisch und radiologisch schlechtes bone remodeling und schlechte Knochenneubildungsrate	4.2
Gute Compliance	Schlechte Compliance	4.4
Gute Mundhygiene	Schlechte Mundhygiene	4.4
Vermeidung von Prothesendruckstellen	Keine Vermeidung von Prothesendruckstellen	4.5, 4.6
Hohe Indikationsstärke	Fragliche Notwendigkeit eines Implantates bzw. gleichwertiger konventionell prothetischer Ersatz möglich	4.7, 4.8
Keine Augmentation erforderlich	Notwendigkeit einer Augmentation	4.9

5 Aufklärung des Patienten

5.1	Konsensbasierte Empfehlung
	Der Patient soll vor einer geplanten Implantatinsertion über das individuelle Risiko einer Osteonekrose und über die dringliche Empfehlung zur strukturierten Nachsorge (inklusive dem Hinweis über diesbezügliche Folgekosten) informiert werden.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose gehen in der Regel Triggerfaktoren (in erster Linie Parodontitis, Prothesendruckstellen und Zahnentfernungen ohne angemessene Kautelen) voraus. Grundsätzlich besteht somit auch im Rahmen der Implantation (operativer Eingriff) und bei Vorliegen einer periimplantären Entzündung die potentielle Gefahr eine Osteonekrose zu induzieren, so dass der Patient hierüber aufgeklärt werden muss.

6 Perioperatives Management

6.1 Perioperatives Absetzen der Antiresorptiva

6.1	Konsensbasiertes Statement
	Es gibt keine belastbaren Daten, die den Nutzen eines zeitweiligen Absetzen der Antiresorptiva (drug holiday) darstellen. Es lässt sich keine Empfehlung ableiten.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Zum perioperativen Absetzen der Bisphosphonate gibt es keine belastbaren Daten. In retrospektiven Studien wird häufig über das nicht Absetzen oraler Bisphosphonate berichtet ohne dass es zur Osteonekrosenentwicklung gekommen wäre (27). Allerdings wird durch manche Leitlinien empfohlen eine perioperative Pausierung durchzuführen (3), was durch präklinische Daten gestützt wird, die zeigen dass neben den ossären auch weitere an der Wundheilung beteiligte Zellsysteme durch Bisphosphonate negativ beeinflusst werden (49-52). Ein Nutzen konnte bis jetzt nicht belegt werden.

6.2 Perioperative systemische Antibiotikaprophylaxe

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung
	Eine perioperative systemische Antibiotika-Prophylaxe soll stattfinden.
	Literatur: (1)
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

In einer Studie an Ratten, die mit Pamidronat vorbehandelt und Molaren extrahiert wurden, waren in der Gruppe die additiv eine antimikrobielle Abschirmung erfahren haben nur in knapp 10% Osteonekrosen nachweisbar im Vergleich zur Gruppe ohne antimikrobielle Prophylaxe mit knapp 35% Osteonekrosen (53).

Auch bei einer retrospektiven Studie an 75 Patienten mit Multiplem Myelom, die Zahnextraktionen erfahren hatten, war in der Gruppe mit Prophylaxe (n=43) kein Patient darunter der eine Nekrose entwickelte im Vergleich zu den Patienten ohne, bei denen 8 von 32, d.h. 25% eine Nekrose im weiteren Verlauf entwickelten (54).

Zum genauen zeitlichen Ablauf, d.h. Beginn und Weiterführung der Prophylaxe bemessen am Operationszeitpunkt kann keine valide Aussage getroffen werden. Analog zur Endokarditisprophylaxe könnte mit einer Einzeldosis 30 - 60min vor dem Eingriff ausreichend sein (55), wobei in der Literatur partiell auch früher begonnen und über einen Zeitraum von mehreren Tagen das Antibiotikum verabreicht wird. Die S3 Leitlinie zur Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen beschreibt eine prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung (1).

7 Implantatinsertion

7.1	Konsensbasiertes Statement
	Eine Empfehlung zur sub- oder transgingivalen Einheilung kann nicht gegeben werden.
	Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

7.2	Konsensbasiertes Statement
	Die Knochenumbaurate und Neubildungsrate ist unter Antiresorptiva verringert. Dies könnte ein Argument für eine verlängerte Einheilzeit bis zur Belastung sein.
	Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Analog zu den Kautelen bei Kieferoperationen bei Patienten unter Bisphosphonatmedikation der S3 Leitlinie zur Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen mit atraumatischer Operationstechnik, sparsamer Periostdenudierung und primär plastischer Deckung könnte für eine subgingivale Einheilung argumentiert werden (1). Dem gegenüber steht allerdings ein neuerlicher Eingriff mit erneuter Knochendenudierung, so dass abschließend keine Empfehlung ausgesprochen werden kann, welches zeitliche Vorgehen mit einem geringeren Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose vergesellschaftet ist.

Das Medikamenten-induzierte reduzierte bone remodeling, das sich klinisch und radiologisch nachweisen lässt, könnte mit einer verlängerten Osseointegrationsphase einhergehen, so dass eine verlängerte Einheilzeit sinnvoll sein kann.

8 Prothetische Versorgung

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung
	Ein Ziel der Implantatversorgung ist die Reduktion der Belastung des Teguments.
	Literatur: (17)
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Zum Konzept der Suprakonstruktion bei Patienten unter oder nach antiresorptiver Therapie gibt es kaum Untersuchungen. Es erscheint sinnvoll bei ausreichender Implantatanzahl und suffizienter Verteilung einen rein implantatgetragenen Zahnersatz zu planen, sodass Prothesendruckstellen als mögliche Risikofaktoren ausfallen (17).

Ansonsten ergeben sich bei fehlenden Daten zu dieser Fragestellung keine Unterschiede zu Patienten ohne antiresorptiver Therapie.

9 Nachsorge

9.1

Konsensbasierte Empfehlung

Patienten unter oder nach antiresorptiver Therapie, die eine implantologische Versorgung erhalten haben, sollen in eine risikoadaptierte Nachsorge aufgenommen werden.

Konsens: 21/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hintergrund

Analog zu Patienten mit implantologischer Versorgung ohne antiresorptive Therapie sollten diese Patienten in ein Recall aufgenommen, das aber bereits auch auf Basis der Bisphosphonat per se indiziert ist (1). Da in der Regel entzündliche Prozesse Auslöser einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose sind, soll bei Patienten mit periimplantärer Infektion eine Therapie eingeleitet werden.

10 Unterschiede zwischen antiresorptiven Substanzen

Zu Patienten mit Denosumabtherapie gibt es in der Literatur kaum Angaben (6), so dass hier analog zu Patienten unter Bisphosphonattherapie vorgegangen werden sollte, wie es auch in der Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen für andere Teilbereich außerhalb der Implantologie konstatiert wird.

Literatur

1. Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF online. 2012.
2. Walter C, Sagheb K, Bitzer J, Rahimi-Nedjat R, Taylor KJ. Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. *Clin Oral Investig*. 2014;18(9):2221-6.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, 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(10):1938-56.
4. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3527-34.
5. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol*. 2008;54(5):1066-72.
6. Boquete-Castro A, Gomez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2015.
7. Grötz KA, Al-Nawas B. Laufzettel Risiko-Evaluation bei antiresorptiver Therapie vor Implantation (Bisphosphonat-, Denosumab-Medikation). DGINET.
8. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):61-70.
9. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol*. 2014;85(2):226-33.
10. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1937 e1-8.
11. Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, Obwegeser J, Zemann W, Gratz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):167-75.
12. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(5):632-40.
13. Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, Chung DJ, Park YD. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(1):100-5.
14. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4):790-6.
15. Lopez-Cedrun JL, Sanroman JF, Garcia A, Penarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):874-9.
16. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567-75.
17. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res*. 2015;59(1):3-5.

18. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):586-91.
19. Tam Y, Kar K, Nowzari H, Cha HS, Ahn KM. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates--a presentation of six consecutive cases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(5):751-61.
20. Al-Sabbagh M, Robinson FG, Romanos G, Thomas MV. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. *Implant Dent.* 2015;24(3):328-32.
21. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):1022-4.
22. Famili P, Quigley S, Mosher T. Survival of dental implants among post-menopausal female dental school patients taking oral bisphosphonates: a retrospective study. *Compend Contin Educ Dent.* 2011;32(6):E106-9.
23. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol.* 2007;78(9):1664-9.
24. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):337-43.
25. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(2):223-30.
26. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(3):349-53.
27. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res.* 2010;54(3):108-11.
28. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(3):508-14.
29. Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(5):1216-22.
30. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(3):175-80.
31. Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol.* 2012;39(4):408-14.
32. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* 2011;37(3):335-46.
33. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
34. Carmagnola D, Celestino S, Abati S. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(6):e10-5.
35. Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(3):318-24.
36. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R, Jr. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1404-9.

37. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010;38(4):255-9.
38. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(1):63-9.
39. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4634-8.
40. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62.
41. Walter C, Grotz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer.* 2007;15(2):197-202.
42. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-70.
43. Grötz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(10):1571-2.
44. Awad MA, Rashid F, Feine JS, Overdenture Effectiveness Study Team C. The effect of mandibular 2-implant overdentures on oral health-related quality of life: an international multicentre study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(1):46-51.
45. Grötz KA, Schmidt BLJ, Walter C, Al-Nawas B. Bei welchen Bisphosphonat-Patienten darf ich eigentlich implantieren? Ein systematisches Review. *Z Zahnärztl Impl.* 2010;26(2):153-61.
46. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(7):1662-6.
47. Chadha GK, Ahmadih A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2013;39(4):510-20.
48. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol.* 2010;81(4):479-84.
49. Hagelauer N, Ziebart T, Pabst AM, Walter C. Bisphosphonates inhibit cell functions of HUVECs, fibroblasts and osteogenic cells via inhibition of protein geranylgeranylation. *Clin Oral Investig.* 2015;19(5):1079-91.
50. Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, Konerding MA, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):1015-22.
51. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes--in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2012;16(1):87-93.
52. Walter C, Klein MO, Pabst A, Al-Nawas B, Duschner H, Ziebart T. Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig.* 2010;14(1):35-41.
53. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martinez-Canovas A, Molina-Minano F, Gomez-Garcia F, Vicente-Ortega V. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(10):2488-93.
54. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, 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(11):2156-62.
55. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M, Erbel R, et al. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie.* 2007;1(4):243-50.