

Bisphosphonate und ihre steigende Relevanz für die zahnärztliche Tätigkeit

Interdisziplinärer Austausch für optimale Therapie

Bei vielen und insbesondere bei den zunehmend älteren Patienten einer Zahnarztpraxis liegen bei einer Behandlung allgemeinmedizinische Risikofaktoren vor, die vor der zahnärztlichen Therapie festgestellt und berücksichtigt werden müssen. Angesichts steigender Verordnungszahlen von Bisphosphonaten nehmen auch ihre möglichen Nebenwirkungen unter anderem in Form der Osteonekrose des Kiefers an Relevanz für die zahnärztliche Tätigkeit zu.

Vor, unter und auch nach der Bisphosphonat-Therapie ist eine entsprechende Betreuung vonnöten. Auch wenn Bisphosphonate nicht von Zahnmedizinern verschrieben werden, spielen sie in der heutigen Zahnarztpraxis eine wichtige Rolle. Das liegt daran, dass sie zwar auf der einen Seite erfolgreich in der Therapie und zur Prävention von Osteoporose und von ossär-metastasierenden Tumoren eingesetzt werden, auf der anderen Seite Nebenwirkungen wie die Osteonekrose des Kiefers (Osteonecrosis of the Jaw = ONJ) hervorrufen, die dann dem Zahnarzt begegnet [3]. Der Zahnarzt ist aber nicht erst gefragt, wenn das Kind schon in den Brunnen gefallen ist und eine manifeste ONJ therapiert werden muss – die zahnärztliche Betreuung beinhaltet die Prophylaxe vor wie auch während und nach einer Bisphosphonat-Therapie bzw. die zahnärztliche Früherkennung einer Komplikation in diesem Zusammenhang [8,9].



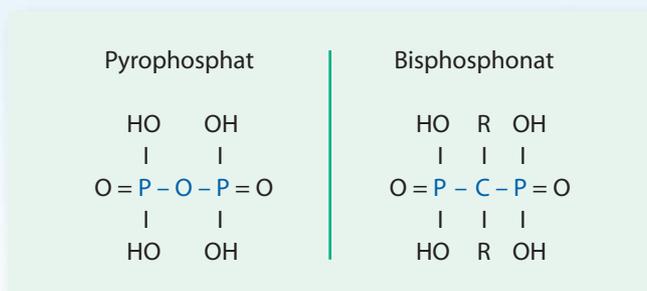
Foto: shutterstock.com/Centurion Studio

Pharmakologie und Einsatzgebiete

Als Vater der Bisphosphonate gilt Herbert Fleisch in den 1960er-Jahren [15]. Ausgangspunkt seiner Grundlagenforschung war das Pyrophosphat, das chemisch gesehen mit einer zentralen P-O-P-Bindung wegen seiner Fähigkeit, Kalziumkarbonat zu lösen, interessant wurde und in der Industrie eine starke Anwendung fand: Pyrophosphate wurden hauptsächlich gegen Kesselsteinbildung in Waschpulvern, Wasser- und Öllaugen zur Verhinderung von Kalziumkarbonat-Ablagerungen verwendet. Seit mehr als 20 Jahren wird es weltweit in Zahnpasten zur Verhinderung von Zahnsteinbildung eingesetzt und kommt auch in dem nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren der Skelettszintigrafie zum Einsatz. Außerhalb der Medizin findet man Bisphosphonate zum Beispiel als Weichmacher in Wolle, auf Metallflächen als Korrosionsschutz für Aluminium etc. [4].

Bisphosphonate sind sogenannte Analoga des Pyrophosphats, in denen die P-O-P-Bindung durch eine P-C-P-Struktur ersetzt ist. Pyrophosphate haben eine starke Affinität zu Kalziumphosphat und damit zum Knochen. Sie hemmen zwar in vivo Verkalkungen, haben aber bei oraler Gabe keine Wirkung auf den Knochen, da sie schnell enzymatisch gespalten und metabolisiert werden. Die Analoga der Bisphosphonate mit der P-C-P-Gruppe sind hingegen stabil und enzymatisch nicht spaltbar (**Tab. 1**) [20]. Bisphosphonate wurden in den 1980er-Jahren für die Therapie bei Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten entwickelt [4]. So erfolgt die Anwendung von Bisphosphonaten zur Prävention und zur Therapie der Osteoporose und in der Onkologie, wobei der anti-tumorale Effekt erstmals 2002 beschrieben wurde [3]. Auch die Behandlung des Paget-Syndroms, der fibrösen Dysplasie oder der pädiatrischen Osteogenesis imperfecta gehört zu ihren Indikationsgebieten [5], wie die Zusammenstellung der Anwendungsgebiete in **Tabelle 2** zeigt. Ein kleiner Ausflug in die Chemie erläutert die Wirkungsweise: Das Bisphosphonat-Molekül hat die Form einer Zange, die sich in den Resorptionslakunen an Kalziumatomen auf der Knochenoberfläche „festbeißt“ (**Abb. 1**).

Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Bisphosphonate nur durch die beiden Liganden R1 und R2. Die Bisphosphonate lagern sich bevorzugt in den Resorptionslakunen auf der „wunden“ Knochenoberfläche ab. Dort werden sie von Osteoklasten phagozytiert, sodass deren Aktivität gehemmt wird, oder von Osteoblasten in den Knochen eingebaut [17]. Die Ver-



Tab. 1: Strukturformel des Bisphosphonats [4]

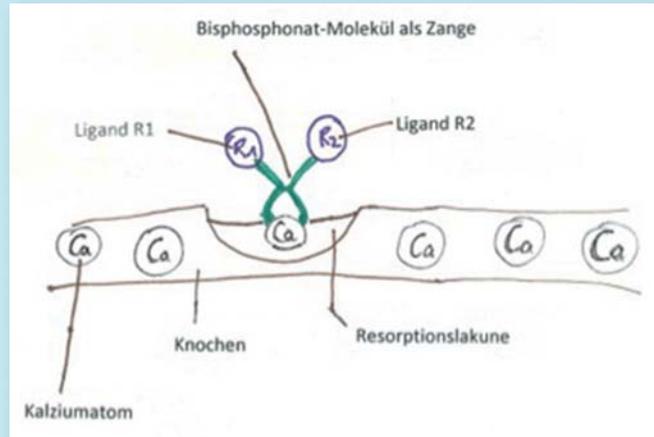


Abb. 1: Bisphosphonate werden schematisch als kleine Zangen abgebildet [4].



Abb. 2: Freiliegender Knochen bei diagnostizierter ONJ/Regio 48

minderung der Knochenresorption ist begleitet von einer positiven Kalziumbilanz, was die Grundlage des Einsatzes dieser Medikamente bei der Osteoporose darstellt. Jedes der zahlreichen Bisphosphonate hat sein eigenes Wirkungsprofil, sodass jede Substanz sowohl hinsichtlich der Anwendung wie auch der Toxikologie für sich betrachtet werden muss. Dies gilt vor allem bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nierenschädigungen und Kiefernekrosen. Die **Tabelle 3** stellt die Bisphosphonate dar, die heute zur Anwendung zugelassen sind bzw. sich in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung befinden. Nach Diel et al. (2005) und Piesold et al. (2006) zeigen sich die Präparate Pamidronat und Zoledronat als sehr häufig assoziiert mit Kiefernekrosen, Alendronat weniger häufig assoziiert mit Kiefernekrosen, Risedronat und Ibandronat 6 mg i. v. nur selten oder nach Wirkstoffwechsel assoziiert mit Kiefernekrosen, für Etridronat und Tiludronat wurden keine Kiefernekrosen beschrieben [6,17].

Bisphosphonate: Nebenwirkungen/Kiefernekrose

Als einer der häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, Ösophagitis (bei oraler Einnahme), Phlebitis (Venenreizung), allgemeine

Onkologie	Orthopädie	Sonstige
Plasmozytom	Morbus Paget	Osteogenesis imperfecta
Knochenmetastasen	Senile Osteoporose	Idiopathische Juvenile Osteoporose
Tumorassoziierte Hyperkalzämie	Steroidinduzierte Osteoporose Avaskuläre Hüftnekrose	Fibröse Dysplasie

Tab. 2: Anwendungsgebiete Bisphosphonate [4]

Substanz	Handelsname
Etridonat	Diphos, Didronel, Etidronat 200, Etidron Hexal
Clodronat	Bonefos, Ostac, Clodron, Clodron Hexal, Beta, Ostac pro infusion
Cimadronat	-
Tiludronat	Skelid
Pamidronat	Aredia; Pamidronat Faulding, Pamidronat Mayne, Pamidro-cell, Pamidro Hexal, Pamiphos, Ribodronat
Alendronat	Fosamax, Alendron Hexal, Alendron beta, Fosavance, Tevanate
Neridronat	Nerixia
Olpadronat	-
Ibrandonat	Bondranat, Bonviva
EB-1053	-
Risedronat	Actonel
Minodronat	-
Zoledronat	Zometa, Aclasta

Tab. 3: Heute zugelassene Bisphosphonate beziehungsweise sich in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung befindliche Produkte [11,19,24]



Abb. 3: Oro-cutane Fistel

Schmerzen, Hypokalzämie, Hypomanesiämie, Niereninsuffizienz und – besonders für Zahnmediziner interessant – die Osteonekrose des Kiefers (ONJ) bekannt [3,7,19].

Die isolierte Osteonekrose der Kieferknochen ist per se keine unbekanntete Erkrankung, wurde sie doch in der Mitte des 19. Jahrhunderts als arbeitsmedizinische Krankheit beschrieben. Arbeiter in Streichholz- und Munitionsfabriken, die mit weißem Phosphor in Berührung kamen, waren von diesem Leiden betroffen. Vor der Ära der Antibiotika führte dies zu einer progressiven Knochenerkrankung mit zum Teil tödlichem Ausgang. Nach Ersatz des weißen Phosphors durch den weitaus reaktionsfähigeren roten Phosphor (Verbot seit 1906) und Verbesserung der Entlüftung verschwand die sogenannte „Phosphorkiefer-Erkrankung“. Sie wird heute nur noch bei Arbeitern in chinesischen Feuerwerksfabriken gesehen [10].

Die ONJ wird seit 2003 als Therapiefolge einer Bisphosphonat-Langzeittherapie beschrieben [7]. Beginnt sie auch zunächst symptomlos, so tritt als erstes Symptom häufig ein freiliegender Kieferknochen auf [17] (Abb. 2). Die Knochennekrose der Kiefer kann als avaskulärer Knochen im Unterkiefer, in der Maxilla oder beidseits auftreten. Der exponierte Knochen ist entzündlich verändert, und in der Regel ist die betroffene Region schmerzhaft. Die Patienten beklagen sich über Beschwerden bei der Nahrungsaufnahme und beim Sprechen, Schmerzen, Blutung und bei ausgedehnter Nekrose bis nahe an den N. alveolaris inferior auch über Parästhesien im Bereich der Unterlippe [7,18].

Am häufigsten tritt die ONJ an der Stelle eines vorherigen invasiven zahnmedizinischen Eingriffes auf [21]. Foetor ex ore, Weichteilschwellung, Exsudation, Zahnlockerung, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen können sich nach Keimzutritt entwickeln [8,17]. In der Folge können sich oro-nasale/-antrale oder oro-cutane Fisteln (Abb. 3) bilden. Auffällig sind auch persistierende Alveolen nach Zahnentfernungen, im Röntgenbild wolkenförmige Aufhellungen (Abb. 4), Sequestrierung und Frakturen (Abb. 5).

Für den zahnärztlichen Praktiker sind die charakteristischen Merkmale in der Panoramaschichtaufnahme bei langer BP-Therapie ein wichtiger Hinweis. Dazu gehören ein verbreiteter Parodontalspalt, diffuse Sklerosierungen, die persistierenden und nicht mit Knochen aufgefüllten Extraktionsalveolen und auch eine verdickte und röntgendichte Lamina dura [19]. Die verschiedenen Stadien der ONJ lassen sich gut nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons einordnen [21].

Bisphosphonat-Medikation: Behandlungskonzept

Patienten mit Bisphosphonat-Medikation (Bisphosphonat wird nachfolgend auch mit BP abgekürzt) können zwei Risikogruppen zugeordnet werden:

1. Hochrisikopatienten mit intra-venöser (i.v.) BP-Therapie mit zusätzlicher Chemo-, Strahlen- oder Kortikoidtherapie und

2. Niedrigrisikopatienten mit oraler BP-Therapie [1,8]. Dieses Risikoprofil bestimmt den Umfang der Osteonekroseprophylaxe.

Natürlich wird das individuelle Risikoprofil über die Dosierung und Art des verabreichten Medikaments hinaus durch verschiedene Faktoren beeinflusst, unter anderem durch die Grunderkrankung, die Verminderung der immunologischen Abwehrlage und auch durch die dentalen Rahmenbedingungen [8,12,22,26]. Als dentale Risikofaktoren für Kiefernekrosen etwa wurden Parodontitis (84 Prozent), Karies (29 Prozent), Abszess (13 Prozent), insuffiziente Wurzelkanalbehandlung (11 Prozent) und Torus mandibulae (9 Prozent) (**Abb. 6**) beschrieben [16].

Wie bereits eingangs erwähnt, unterscheiden die Behandlungsempfehlungen zusätzlich nach dem Zeitpunkt der BP-Therapie, demnach also vor, während und nach einer BP-Medikation. Ein spezieller Fall ist darüber hinaus der Patient mit vor der BP-Therapie inserierten Implantaten sowie die Therapie einer bestehenden BP-assoziierten ONJ. Die entsprechenden Empfehlungen sollen nachfolgend nur kurz angesprochen werden, da eine vollständige Darstellung den Rahmen des vorliegenden Beitrags sprengen würde. Ins Detail mag der geneigte Leser unter anderem über die angegebenen Literaturstellen gehen, beziehungsweise die Therapieempfehlungen sollen an anderer Stelle ausführlicher besprochen werden.

Maßnahmen vor BP-Therapie

Hochrisikopatienten sollten vor der BP-Therapie einer Zahn-sanierung entsprechend den Empfehlungen des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) unterzogen werden. Dabei unterliegt die Zahnentfernung weniger strengen Kriterien als sie von der Sanierung vor einer Strahlentherapie bekannt ist [www.onkosupport.de, 1,2,8]. Zahnarzt beziehungsweise MKG-Chirurg sollten bei Patienten vor einer BP-Therapie gemäß den nachfolgenden Punkten auf klinischer und radiologischer Basis aktiv werden: Beratung und Aufklärung über das Risiko der Kiefernekrose, Sanierung potenzieller Infektionsherde (mindestens bis 14 Tage vor Therapiebeginn), Glättung scharfer Knochenkanten, Beseitigung von Exostosen, restaurative Maßnahmen an erhaltungswürdigen Zähnen, Intensivierung der Mundhygiene, Überprüfung des tegumental getragenen Zahnersatzes auf Risiko von Druckstellen und Recall alle drei bis sechs Monate [8,17].

Maßnahmen unter BP-Therapie

Hier richtet sich die Sanierung nach dem Risikoprofil. Regelmäßiger zahnärztlicher Recall (drei bis sechs Monate) dient der Früherkennung einer Komplikation. Die Früherkennung kann aus der Suche nach spontanen Mukosaeffekten, der Wahrnehmung eines Foetor ex ore und der Abklärung eines eventuell vorhandenen Vincent-Syndroms bestehen [3]. Die professionelle Mundhygiene vermeidet parodontale Infektionen, und die



Abb. 4: Wolkenförmige Aufhellung im Röntgenbild



Abb. 5: Sequestrierung und Fraktur



Abb. 6: Torus mandibulae als dentaler Risikofaktor einer ONJ

Fotos: Martini

Überprüfung abnehmbaren Zahnersatzes verhindert Druckstellen. Prinzipiell sind konservative den chirurgischen Maßnahmen vorzuziehen. Notwendige Extraktionen sollen atraumatisch, mit speicheldichtem Wundverschluss mit plastischer Deckung unter hochdosierter antibiotischer Breitspektrum-Abschirmung bis zur Nahtentfernung (nicht vor dem zehnten postoperativen Tag) erfolgen. Langfristige Nachkontrollen und eine Röntgenkontrolle nach sechs Monaten werden empfohlen [17, 22].

BP-Therapie und Implantate

BP-Therapie und Implantate? Die Therapie mit Bisphosphonaten stellt eine relative bis absolute Kontraindikation zur Implantation dar, da der reduzierte Knochenstoffwechsel ihre Einheilung verhindert [23]. Andere Formulierungen sind weniger restriktiv. Hier heißt es, dass die Implantation unter einer laufenden BP-Therapie in Abhängigkeit vom bestehenden Risikoprofil individuell abzuwägen ist. Bei Hochrisikopatienten mit suffizienten Alternativen sollte aber auf die Implantation verzichtet werden [8]. Marx et al. (2005) sprechen von einem generell erhöhten Risiko, während Ruggiero et al. (2006) empfehlen, nach i.v. BP-Therapie auf Implantate zu verzichten, und auch Piesold et al. (2006) raten, anderen prothetischen Möglichkeiten den Vorzug zu geben [16,22,17].

Prof. Henning Schliephake betonte dagegen erst jüngst, dass „bei Beachtung der nötigen Kautelen eine Implantattherapie auch unter Bisphosphonaten erfolgreich möglich ist“ [14]. In der Praxis gilt sicherlich, unter oder nach BT-Therapie die Implantatindikation mindestens so streng wie nach tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung zu stellen. Es gilt zudem zu bedenken, dass sich im Falle einer fehlenden ossären Integration der Implantate mit entsprechender Entzündungsreaktion die Situation für den Patienten gegenüber dem Zustand vor der Implantatinserterion deutlich verschlechtern kann und zwar bis hin zu einer Ober- beziehungsweise Unterkieferresektion. Nach wie vor eindeutig formuliert ist die Aussage, dass Patienten, die bereits vor der BP-Therapie mit Implantaten versorgt wurden, einer intensiveren Nachsorge bedürfen [25]. Schließlich wurden Komplikationen bis hin zur bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose in Abhängigkeit des verwendeten Präparates nach wenigen Monaten bis 68 Monate nach Therapiebeginn festgestellt [13].

Therapie der ONJ

Die Therapie der ONJ umfasst bei der initialen bisphosphonat-assoziierten ONJ ein minimales Debridement des Knochens mit Knochenkantenglättung, den spannungsfreien und speicheldichten Wundverschluss sowie die Antibiotika-Verabreichung. Die Indikation zur intravenösen Gabe in der Akutphase und perioperativ ist hierbei meistens gegeben. Zu Beginn ist auch eine konservative Therapie mit antibakteriellen Mundspüllösungen wie Chlorhexidin angezeigt.

Beim ausgedehnterem Krankheitsbild sind die Maßnahmen „an die Möglichkeiten zur Narkose, Sondenernährung und intravenösen systemischen Antibiotikabehandlung gebunden“ und daher eine stationäre Behandlung unumgänglich, denn der nekrotische Knochen muss vollständig entfernt werden und eine plastische, spannungsfreie Deckung erfolgen [17,22]. Unabdingbar ist die histologische Aufarbeitung des Materials, um Metastasen oder Rezidiv auszuschließen [8].

Fazit

Die vorangegangenen Ausführungen möchten einmal mehr auf das auch in der Zahnarztpraxis zunehmende Erscheinen von Patienten unter BP-Therapie und den damit verbundenen Komplikationen aufmerksam machen. Da sich die Gabe von Bisphosphonaten bei zahlreichen tumorösen Erkrankungen und der Osteoporose bewährt hat, wird es auch in Zukunft zum Verschreibungskanon entsprechender Fachkollegen gehören. Zwar sind Zahnärzte in den seltensten Fällen an dieser Therapie beteiligt, dafür aber sehen sie zunehmend die von ihr ausgehenden Komplikationen. In diesem Zusammenhang ist nicht zu vernachlässigen, dass bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen zu Zweidrittel nach einem zahnärztlich(-chirurgischen) Eingriff auftreten [3]. Wie bereits seit Jahren darauf hingewiesen wird [7], ist die interdisziplinäre Kommunikation unablässlich. Dazu gehören entsprechende Formulare sowie Briefe und die gemeinsame Betreuung der betroffenen Patienten. Zudem ist auch immer auf eine Aktualisierung der Patientenanamnese mit Medikationsänderung zu achten.

Dr. Ulrike Oßwald-Dame, München
Dr. Dr. Markus Martini, Bonn



Literatur

Bisphosphonate und ihre steigende Relevanz für die zahnärztliche Tätigkeit

Autoren: Dr. Ulrike Oßwald-Dame, Dr. Dr. Markus Martini

DZW Kompakt 4/14

- [1] Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T: Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2006;10: 73-81
- [2] American Dental Association Council on Scientific Affairs; Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *Expert panel recommendations JADA* 2006; 137(August):1144-1150
- [3] Bach G: Bisphosphonate und Orale Komplikationen – Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung in der Zahnklinik Freiburg. Abruf am 28.04.2014 unter www.dgzi.de/article/2522
- [4] Bartl R, von Tresckow E, Bartl C: Bisphosphonat-Manual. ISBN 3-540-25362-9. Springer Verlag 2006:41 ff.
- [5] Chapurlat R: Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. *Joint Bone Spine* 2005; 72(3):196-198
- [6] Diel IJ, Bergner R, Grötz KA: Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. *Journal Onkologie* 2005; 4:6-12
- [7] Grötz KA, Diel IJ: Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Im Focus Onkologie* 2005; 3:52-55
- [8] Grötz KA, Kreusch T: Gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK, AG Kieferchirurgie und der DGMKG: Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. 2006. Abruf am 8.8.2014 unter www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unternach_Bisphosphonat-Med
- [9] Grötz KA, Walter C, Al-Nawas B: Implantate bei Patienten mit Chemotherapie oder Bisphosphonat-Medikation, *ZMK* (23) 11/2007;722-731
- [10] Hellstein JW, Marek CL: Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-689
- [11] Hermes D, Trübger D: Spezifische Kiefernekrosen unter Bisphosphonat-Therapie. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 3/2009:70-76
- [12] Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B et al.: Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis. *J Clin Endocrin Metab.* Dec. 19. 2006 as doi:10.1210/jc.2006-2036
- [13] Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwart-Arad D, Peleg O, Yarom N: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (4):790-796
- [14] Marschall M.: Demografie, Morbidität, Technik – und Erhaltungs-therapie. *DZW Orale Implantologie* 2/2014:6-8
- [15] Martin TJ et al.: Herbert Andre Fleisch, MD. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(11):1651-1653
- [16] Marx RE, Sawatari H, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone of the jaw: risk faktors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-1575
- [17] Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA: Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2006; 10:287-300
- [18] Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Conradi D, Vescovi P: Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2005; 34(10):613-617

- [19] Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT: Patienten unter Bisphosphonattherapie. *Quintessenz* 2011; 62(6):795-801
- [20] Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC: Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88(12):2961-2978
- [21] Ruggiero SL et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (Suppl):2-12
- [22] Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, October Vol. 102 No.4,433-9
- [23] Schindler C, Kirch W: Nebenwirkungsmeldungen zu zahnärztlich angewendeten Arzneimitteln 2005. *ZM*, 96, Nr 7. 1.4.2006: 48-55
- [24] Scriba GKE: Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit*, 29. Jahrg. 2000; Nr. 1:50-55
- [25] Starck WJ, Epker B: Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis – a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10:74-76
- [26] Steiner B, Lenz JH, Gundlach KKH, Freund M: Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130:2142-2145