

## Antiresorptiva

Die epidemiologische Relevanz einer Antiresorptiva-assoziierten Nekrose der Kiefer wird durch die verfügbaren Daten widergespiegelt. Schätzungsweise 200 Millionen Frauen leiden weltweit unter Osteoporose. Krebserkrankungen wie Brust- und Prostatakrebs haben derzeit die höchste geschlechtsabhängige Inzidenzrate (Beth-Tasdogan, et al., 2017). Zur Behandlung dieser Erkrankungen und anderer Entitäten wie u. a. Morbus Paget, Multiplem Myelom oder Osteogenesis Imperfecta werden Antiresorptiva bzw. antiangiogenetisch wirksame Medikamente eingesetzt (Beth-Tasdogan, et al., 2017). Davon zu unterscheiden ist u. a. die Beigabe oder Beschichtung von Implantaten mit Bisphosphonaten. Dies wurde in einer ganzen Reihe tierexperimenteller Studien (Alenezi, et al., 2018, Ghanem, et al., 2017, Kellesarian, et al., 2017, Lozano-Carrascal, et al., 2017, Najeeb, et al., 2017, Vohra, et al., 2014) und Humanstudien (Abtahi, et al., 2016) untersucht und scheint zu einer verbesserten Osseointegration zu führen. Bisphosphonate und monoklonale Antikörper (Denosumab) werden zur primären oder sekundären Osteoporosebehandlung und Tumortherapie eingesetzt. Denosumab verhindert eine Resorption des Knochens, indem die Regulation der Osteoklastenaktivität durch den Receptor Activator Nuclear Factor-kappa B Liganden (RANKL) inhibiert wird (Boquete-Castro, et al., 2016). Bisphosphonate wie Alendronat oder Zoledronat verhindern eine Knochenresorption über eine Bindung an das Hydroxylapatit des Knochens und senken damit ebenfalls die Osteoklastenaktivität (Beth-Tasdogan, et al., 2017). Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen des Kiefers (ONJ) wurden im Jahr 2003 erstmals beschrieben. Die Inzidenz einer und somit das Risiko für die Ausbildung einer ONJ ist bei Patienten unter Tumortherapie deutlich höher als bei Osteoporosepatienten. In der Literatur werden, in Abhängigkeit von der jeweiligen Ursache, verschiedene Bezeichnungen für die ONJ verwendet. Unterschieden werden u. a. die BRONJ bei Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen, die DRONJ bei Denosumab-assoziierten Nekrosen oder die MRONJ bzw. ARONJ, wenn von einer Medikamenten- bzw. Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers gesprochen wird. Die Amerikanische Gesellschaft für Oral- und Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie empfiehlt die Verwendung des Begriffs MRONJ (Beth-Tasdogan, et al., 2017). Die Ursachen und exakten Mechanismen, die zur Entstehung einer ONJ führen, sind bislang noch ungeklärt. Laut aktueller S3-Leitlinie der AWMF und dem aktuellen systematischen Review der Cochrane Collaboration handelt es sich um eine Antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose des Kiefers, wenn Kieferknochen über einen Zeitraum von mehr als acht Wochen freiliegt, ohne dass eine Bestrahlung stattgefunden hat und ohne dass eine Metastasierung im Kieferknochen zu beobachten ist (Beth-Tasdogan, et al., 2017). In beiden Publikationen werden vier Stadien beschrieben, bei welchen von einer MRONJ auszugehen ist. Stadium 0: Keine spezifischen Anzeichen für eine Kiefernekrose, jedoch bereits Symptome vorhanden, Stadium I: Exponierter Knochen ohne Infektion, Stadium II: Exponierter Knochen mit Infektion, Stadium 3: Exponierter Knochen mit Infektion sowie pathologischen Frakturen, Fistelbildungen und knöchernen Veränderungen bis in den Sinus maxillaris oder die Unterkieferbasis. **RISIKOFAKTOREN:** Grundsätzlich besteht Grund zur Annahme, dass jede chirurgische Intervention bei Patienten unter antiresorptiver Therapie zur Entstehung einer MRONJ

führen kann (Khan, et al., 2015). Als Risikofaktoren werden u. a. Zahnextraktionen, eine unzureichende Mundhygiene und unzureichend adaptierte Prothesen beschrieben (Boquete-Castro, et al., 2016, Gaudin, et al., 2015, Khan, et al., 2015, Utreja, et al., 2013, Walter, et al., 2016). Bei Denosumab-Gabe scheinen die Risiken für Patienten mit Prostata-Ca eine MRONJ auszubilden höher zu sein als bei der Administration von Bisphosphonaten (Qi, et al., 2014). Bei parenteraler Gabe (Graves, et al., 2016, Kuhl, et al., 2012) sowie bei längerer Administration von Antiresorptiva (Aljohani, et al., 2017) bzw. in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Gabe steigen die Risiken, dass sich eine MRONJ entwickelt. **PRÄVENTION:** Eine perioperative Antibiotikaphylaxe und ein dichter Wundverschluss können eine MRONJ nach einer chirurgischen Intervention im Bereich der Kiefer verhindern (Poxleitner, et al., 2017, Walter, et al., 2016). Auch regelmäßige zahnärztliche Kontrollen (Beth-Tasdogan, et al., 2017), eine vorherige Zahnsanierung (Aparecida Cariolato, et al., 2018) und eine verbesserte Mundhygiene (Poxleitner, et al., 2017) scheinen effektiv zu einer MRONJ-Prävention beizutragen. **THERAPIE:** Gut dokumentierte Therapieansätze sind derzeit nicht verfügbar und es mangelt an klinischen Studien und RCT mit einer ausreichenden Zahl an Patienten (Lopez-Jornet, et al., 2016, Rollason, et al., 2016, Silva, et al., 2016). Es werden konservative und invasive Therapiemethoden bei der Behandlung einer MRONJ unterschieden. Das therapeutische Management einer MRONJ sollte dabei in Abhängigkeit von dem jeweiligen Stadium der MRONJ, der Größe der Läsionen, Komorbiditäten und begleitender medikamentöser Behandlungen erfolgen (Khan, et al., 2015). Standardtherapien zur invasiven Behandlung einer MRONJ sind chirurgische Interventionen mit einem lokalen Debridement (Comas-Calonge, et al., 2017, Khan, et al., 2015) oder einer radikalen Entfernung des nekrotischen Knochens (Comas-Calonge, et al., 2017). Konservative Therapieansätze sind die systemische Gabe von Antibiotika und die lokale Anwendung antibiotisch wirkender Mundspüllösungen. Die Kombination einer chirurgischen Therapie mit dem Einsatz von L-PRF oder PRP wird in klinischen Studien (Bocanegra-Perez, et al., 2012, Nørholt und Hartlev, 2016), einer kontrollierten Studie (unter Zusatz von BMP 2) (Park, et al., 2017) und mehreren systematischen Reviews (Cano-Duran, et al., 2017, Del Fabbro, et al., 2015, Lopez-Jornet, et al., 2016) als wirksam bezeichnet. Die Einschätzung der Wirksamkeit einer Hyperbaren Sauerstofftherapie hingegen ist nicht möglich, da Studienqualität und Studienlage eingeschränkt sind und ein Zusatznutzen der Behandlung nicht zu erkennen ist (Beth-Tasdogan, et al., 2017, El-Rabbany, et al., 2017, Rollason, et al., 2016). Der minimalinvasive Einsatz von Er:YAG- und Softlasern scheint bei MRONJ-Therapie hingegen wirksam zu sein (Rupel, et al., 2014, Weber, et al., 2016). **DIAGNOSTIK:** Die Bestimmung des C-terminalen Telopeptids (Dal Pra, et al., 2017, Enciso, et al., 2016, Friedlander, et al., 2015) oder Autofluoreszenzverfahren (Ristow, et al., 2017) führen offensichtlich nicht zu einer verbesserten Diagnostik. **IMPLANTATBEHANDLUNGEN:** Eine antiresorptive Therapie stellt grundsätzlich keine absolute Kontraindikation für eine Implantatbehandlung dar (Ata-Ali, et al., 2016, Chadha, et al., 2013, Chrcanovic, et al., 2016), sofern im Vorfeld eine individuelle Risikoabschätzung erfolgte (Aparecida Cariolato, et al., 2018, Ata-Ali, et al., 2016, Walter, et al., 2016).



## Einfache Klinische Studien

Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C.

**Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction.**

J Craniomaxillofac Surg. 2015 May;43(4):510-4.

**(»Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers nach Zahnextraktion bei Hochrisikopatienten.«)**

In der vorliegenden Studie werden ein standardisiertes Extrak-tionsprotokoll unter einer begleitenden perioperativen Antibiotika-Prophylaxe sowie einer dreimal täglichen Mundspülung mit Chlorhexidin vorgestellt, die bei Patienten unter intravenöser Bisphosphonat-Behandlung (BP) zur Vermeidung einer BRONJ beitragen sollen. Bei 61 Patienten wurden 184 Zähne entfernt. In der Folge entwickelten während einer Mindestbeobachtungszeit von zwölf Wochen acht Patienten (13,1 %) eine BRONJ. Das Risiko für eine BRONJ war assoziiert mit einer notwendigen Osteotomie während der Zahnextraktion, insbesondere in Fällen, in welchen im Unterkiefer osteotomiert werden musste. Zwischen Patienten mit einer noch laufenden BP und Patienten, die entweder pausierten oder die BP-Therapie abgeschlossen hatten, gab es keine signifikanten Risiko-Unterschiede.

Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, Schol M, Schoenaers J, Politis C.  
**Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2.**

Br J Oral Maxillofac Surg. 2017 Oct;55(8):787-792.

**(»Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers bei Krebspatienten mit skelettalen Metastasierungen: Konservative Therapien sind wirksam bis Stufe II.«)**

Das Ziel der retrospektiven Kohortenstudie war die Evaluati-on der Wirksamkeit einer konservativen Behandlungsmethode bei Krebspatienten mit einer manifesten MRONJ infolge einer intravenösen Gabe von Denosumab oder Bisphosphonaten. Die Therapie erfolgte in Abhängigkeit des jeweiligen Stadiums der MRONJ entweder konservativ mittels Mundspüllösungen und Antibiose oder minimalinvasiv (u. a. mittels Sequestrektomie oder Debridement). Eine komplette Heilung trat ein in 38 von 57 Läsionen der Stufe I, in 30 von 47 Läsionen der Stufe II sowie in drei von fünf Läsionen der Stufe III. Eine Besserung der Symptomatik wurde in 16 von 47 Läsionen der Stufe II und in zwei von fünf Läsionen der Stufe III beobachtet. Bei 15 Läsionen der Stufe I und einer Stufe II-Läsion trat keine Besserung ein.  
**Schlussfolgerung:** Eine konservative Therapie sollte stets als erste Therapieoption gewählt werden, bevor in refraktären Fäl-len, insbesondere bei Läsionen der Stufe III invasive Metho-den angewendet werden.

Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor JP, Kristoffersen AK, Enersen M.

**Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw.**

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017 Apr;123(4):436-444.

**(»Bakterienflora bei Medikamenten-assoziiierter Osteonekrose des Kiefers.«)**

Bei 18 Patienten mit manifester MRONJ, entweder infolge einer Osteoporose-Behandlung (n=8) oder einer Ca-Therapie, (n=10) wurden Biopsien aus nekrotischem und gesundem Knochen entnommen und das Bakterienspektrum analysiert. In allen Proben nekrotischen Knochens waren Bakterien enthalten. In nur 60,0 % der Fälle wurden sie in gesundem Knochen gefunden. Es wurden acht hauptsächliche Bakterienstämme identifiziert: Porphyromonas, Lactobazillen, Tennerella, Prevotella, Actinomyces, Treponemen, Streptokokken und Fusobakterien.  
**Schlussfolgerung:** Im nekrotischen Knochen waren vornehmlich anaerobe Bakterien enthalten, die wahrscheinlich aus der parodontalen Mikroflora stammten. Dies lässt die Vermutung zu, dass eine Parodontitis in Kombination mit der antiresorptiven Therapie zur Initiierung der Knochennekrose beigetragen haben könnte.

Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S.

**Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ).**

J Craniomaxillofac Surg. 2017 Apr;45(4):570-578.

**(»Klinischer Verlauf und Therapieergebnisse nach operativer oder nicht-operativer Behandlung von Patienten mit einer Denosumab-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (DRONJ).«)**

Ziel der retrospektiven Analyse war die Untersuchung der klinischen Ergebnisse nach operativer oder nicht-operativer Behandlung einer DRONJ infolge der Einnahme von Antiresorptiva. 17 Patienten waren mit einer mittleren Anzahl von 14,1 Denosumab-Gaben behandelt worden, bevor es zur Ausbildung einer DRONJ kam. Der Großteil der Läsionen entstand infolge von Prothesendruckstellen (41,0 %) und Zahnextraktionen (35,0 %). Zehn Patienten wurden nicht-chirurgisch behandelt, fünf Patienten mit invasiver Chirurgie und ein Patient mit einem minimalinvasiven chirurgischen Eingriff therapiert. In der Gruppe mit invasiven chirurgischen Maßnahmen trat im Vergleich zur Gruppe mit einer non-invasiven Therapie bei einem signifikant höheren Patientenanteil eine komplette Heilung der Läsion ein (80,0 %), obwohl in der nicht-chirurgischen Gruppe bei 60,0 % der Patienten die Denosumab-Gabe abgesetzt worden war.

**Schlussfolgerung:** Invasive chirurgische Eingriffe führen häufiger zu einer kompletten Ausheilung der Knochennekrose als bei nicht-operativer Therapie. Das Absetzen der antiresorptiven Medikation führte nicht zu einer Verbesserung der Heilungsergebnisse.

Inchingolo F, Cantore S, Dipalma G, Georgakopoulos I, Almasri M, Gheno E, Motta A, Marrelli M, Farronato D, Ballini A, Marzullo A.

**Platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a clinical and histopathological evaluation.**

J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jul-Sep;31(3):811-816.

**(»Plättchenreiches Fibrin zur Behandlung der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Eine klinische und histopathologische Untersuchung.«)**

Bei 23 Patienten mit MRONJ, infolge einer Bisphosphonat-Medikation unterschiedlicher Dauer, wurde eine chirurgische

Kürettage des nekrotischen Knochens durchgeführt und mit der Applikation von Plättchenreichem Fibrin (PRF) kombiniert. **Schlussfolgerung:** Aufgrund der klinischen und histopathologischen Ergebnisse kann PRF als wirksame Barriere zwischen Knochenoberfläche und Mundhöhle eingesetzt werden. Sie bildet eine alternative Methode, exponierten Knochen schnell und einfach abzudecken.

Lungu AE, Lazar MA, Tonea A, Rotaru H, Roman RC, Badea ME. **Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws.** Clujul Med. 2018;91(2):209-215.

(»Beobachtungsstudie der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers.«)

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war die Analyse von Risikofaktoren, die zu einer Osteonekrose des Kiefers führen und die Evaluation von entsprechenden Behandlungsansätzen anhand der Patientenakten von 20 Patienten mit einer manifesten BRONJ. 60,0 % der Patienten wurden intravenös mit Zolendronat behandelt. Ein Patient nahm orale Bisphosphonate ein. Bei 19 von 20 Patienten trat die Osteonekrose nach Zahnextraktion ein, während ein Patient die Osteonekrose infolge einer schlecht sitzenden Prothese entwickelte. Zunächst wurde eine konservative Therapie mittels Wundreinigung mit Antiseptika, Antibiotikagabe und Sequestrektomie durchgeführt. Bei einem Drittel der Patienten trat ein Rezidiv ein, welches invasiv behandelt werden musste.

Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ.

**Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab.**

Clin Oral Investig. 2017 Jan;21(1):127-134.

(»Primärer Wundverschluss nach Zahnextraktion zur Prävention einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers bei Patienten unter Denosumab-Therapie.«)

Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses eines guten Wundverschlusses nach Zahnextraktion auf die Entstehung einer Nekrose des Kieferknochens bei Patienten unter Denosumab-Therapie ohne Ausbildung einer MRONJ. Unter antibiotischer Abschirmung wurden bei 19 Patienten 40 Zähne extrahiert und die Schleimhaut nach Glättung der knöchernen Alveolenränder über der Extraktionsalveole mittels Naht speicheldicht verschlossen. 37 Extraktionsalveolen (92,5 %) bei 17 der 19 Patienten (89,5 %) heilten komplikationslos ein. Bei einem Patienten entwickelte sich eine MRONJ und beim zweiten Patienten entwickelte sich eine Fistel. Bei beiden trat nach einer chirurgischen Intervention ebenfalls eine Heilung ein.

Pogrel MA, Ruggiero SL.

**Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2018 Feb;47(2):220-222.

(»Erfolgreich osseointegrierte Implantate können nach Beginn einer antiresorptiven Therapie verloren gehen – eine Fallserie.«)

Bei elf teilbezahnte Patientinnen mit bereits seit mehreren Jahren erfolgreich osseointegrierten Implantaten wurde nach Beginn einer Therapie mit Antiresorptiva (Bisphosphonate oder Denosumab) eine Osteonekrose im Implantatbereich festgestellt. In allen Fällen trat die Osteonekrose nur im Implantat-

bereich und nicht im Bereich der natürlichen Zähne auf. Die Implantate wurden samt des knöchernen Sequesters entfernt, was nicht dem normalen Muster entspricht, wie es bei herkömmlichen Implantatverlusten beobachtet wird. Die Ursache, warum die Osteonekrose nur an den Implantaten auftritt und nicht im Bereich des natürlichen Gebisses, bleibt unklar.

Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S.

**Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis?**

J Craniomaxillofac Surg. 2016 Dec;44(12):1945-1951.

(»Klinische Merkmale einer Medikamenten-assoziierten periimplantären Osteonekrose des Kiefers: Gibt es Zusammenhänge zu einer Periimplantitis?«)

Das Ziel der retrospektiven Untersuchung war die Evaluation klinischer Merkmale einer MRONJ im Implantatbereich von Patienten, die eine manifeste MRONJ entwickelt hatten. Die Studienkohorte bestand aus 34 Patienten (16 weibliche und 18 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 70,6 Jahren) und 117 Implantaten. Bei 15 Patienten entwickelte sich eine periimplantäre MRONJ (44,0 %). Anzeichen einer Periimplantitis waren bei 46 der 117 Implantate erkennbar (39,0 %). Bei Patienten, die hohe Dosierungen antiresorptiver Medikamente erhalten, scheint ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer periimplantären MRONJ zu bestehen.

Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C, Fuellgraf H, Stricker A, Semper-Hogg W.

**Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis.**

Odontology. 2018 Apr 30. [Epub ahead of print]

(»Osteonekrose des Kiefers bei Patienten nach Überleitung der Osteoporose-Behandlung von Bisphosphonaten zu Denosumab.«)

Während zu Bisphosphonaten (BP) zahlreiche Untersuchungen aus einer zehnjährigen Beobachtungsphase vorliegen, existieren nur einige wenige Daten zur Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (DRONJ), speziell bei Patienten mit einer Osteoporose. Vorliegende Untersuchung wurde an Patienten mit Osteoporose und manifester ONJ infolge der Gabe von Antiresorptiva durchgeführt, die zwischen 2008 und 2016 in der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Freiburg behandelt worden waren. Die Therapie umfasste die komplette Entfernung des nekrotischen Knochens unter antibiotischer Abschirmung und speicheldichter Adaptation der Wundränder. Von den insgesamt 52 Patienten hatten 38 Patienten eine ONJ nach einer Monotherapie mit Bisphosphonaten entwickelt. Bei elf Patienten wurde die Bisphosphonat-Therapie auf eine Denosumab-Behandlung überleitet. Drei Patienten hatten nur eine Behandlung mit Denosumab erhalten. Während des Beobachtungszeitraums trat bei 17,6 % der Patienten mit BP-Monotherapie ein Rezidiv ein. Im Vergleich dazu konnte in der Patientengruppe mit medikamentöser Überleitung eine Rezidivrate von 45,5 % ermittelt werden.

Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, Weissman T, Wasserzug O, Yahalom R.

**Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab.**

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.

2018 Jan;125(1):27-30.

**(»Schnelle Entstehung einer Osteonekrose des Kiefers bei Patienten mit Therapiewechsel von Bisphosphonaten zu Denosumab.«)**

Das Ziel der retrospektiven Untersuchung war die Beantwortung der Fragestellung, ob sich bei Patienten mit einer Überleitung einer antiresorptiven Therapie von Bisphosphonaten (BP) auf Denosumab (Gruppe 1) schneller eine ONJ ausbildet als bei Patienten, die nur mit Denosumab therapiert wurden (Gruppe 2). Bei 22 Patienten der Untersuchungskohorte erfolgte eine Überleitung, während neun Patienten eine Monotherapie mit Denosumab erhalten hatten. In Gruppe 1 entwickelten Patienten nach signifikant weniger medikamentösen Anwendungen eine ONJ als in Gruppe 2. Aus der Gruppe 1 entwickelte sich bereits nach  $\leq 3$  Anwendungen bei 41,0 % der Patienten (n=9) eine ONJ, während es in Gruppe 2 nur ein Patient war (11,0 %). Eine ONJ entwickelte sich spontan, ohne äußere Einwirkung bei 72,7 % der Patienten aus Gruppe 1 und bei 77,8 % der Patienten aus Gruppe 2.

**Schlussfolgerung:** Eine Denosumab-assoziierte ONJ entwickelt sich bei Patienten, die vorher BP erhalten haben, schneller. Eine größere Anzahl spontaner ONJ entwickeln sich unter Denosumab-Therapie.



## Kontrollierte klinische Studien

Lu S-Y, Liang C-C, Lin L-H.

**Retrospective analysis of 27 cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treated surgically or nonsurgically.**

Journal of Dental Sciences. 2014;9(2):185-94.

**(»Retrospektive Analyse von 27 Fällen mit chirurgischer oder nicht-chirurgischer Behandlung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer.«)**

27 Patienten mit insgesamt 30 Lokalisationen einer BRONJ, die infolge von Zahnextraktionen, dentogenen Infektionen, Traumen sowie ohne erkennbare äußere Einflüsse entstand, wurden mit unterschiedlichen Therapien behandelt: 1) Nicht-chirurgisch mit Einsatz oraler Spüllösungen, 2) Entfernung des nekrotischen Knochens und Insertion von mit Tetrazyklin angereichertem Gelschaum, 3) Einsatz von mit Tetrazyklin angereichertem alloplastischen Knochenersatzmaterial im Sinne einer GBR sowie 4) Radikale Resektion aller nekrotischen Knochenbereiche und anschließender Sofortrekonstruktion. Bei 25 Patienten (93,0 %) und 27 Lokalisationen (90,0 %) konnte die BRONJ erfolgreich therapiert werden. Von den drei Patientenfällen, bei welchen keine Heilung beobachtet werden konnte, handelte es sich in zwei Fällen um Patienten, die unter einer intravenösen Bisphosphonat-Behandlung gestanden hatten.

**Schlussfolgerung:** Die Studie zeigt eine hohe Erfolgsrate sowohl bei konservativen wie invasiven Therapien einer BRONJ.

Park JH, Kim JW, Kim SJ.

**Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw?**

J Oral Maxillofac Surg. 2017 Jun;75(6):1176-1184.

**(»Führt der zusätzliche Einsatz von Bone Morphogenetic Protein 2 zu Plättchenreichem Fibrin zu einer verbesserten**

**Heilung bei Behandlung einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers?«)**

Ziel der Studie war die Evaluation des Zusatznutzens von BMP-2 zu Leukozytenreichem Plättchenreichem Plasma (L-PRF) im Rahmen einer chirurgischen Therapie einer MRONJ. Von insgesamt 55 Patienten wurden im Rahmen der chirurgischen Behandlung 25 nur mit L-PRF (Gruppe 1) und 30 mit einer Kombination von L-PRF und BMP-2 behandelt (Gruppe 2). Nach vier und 16 Wochen konnten in Gruppe 2 signifikant bessere Ergebnisse und eine komplette Ausheilung der Läsionen beobachtet werden.

Pelaz A, Junquera L, Gallego L, Garcia-Consuegra L, Junquera S, Gomez C.

**Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide.**

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 Jul 1;19(4):e320-6.

**(»Alternative Behandlungsmethoden bei oraler Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Eine Pilotstudie zum Vergleich von Plättchenreichem Fibrin und Teriparatid.«)**

In der vorliegenden Studie wurden neun Patienten mit einer rezidivierenden BRONJ entweder mit Plättchenreichem Fibrin (PRF) (Gruppe A, n=5) oder Teriparatid (Gruppe B, n=4) behandelt. In Gruppe A erfolgte die PRF-Gabe im Zusammenhang mit der chirurgischen Revision der BRONJ und in Gruppe B wurde die Teriparatid-Gabe mittels (selbsttätiger) subkutaner Injektion verordnet. Während in Gruppe A bei allen Patienten eine vollständige Ausheilung der BRONJ beobachtet wurde, trat diese in Gruppe B bei nur einem Patienten ein.

**Schlussfolgerung:** PRF zeigt eine bessere Wirksamkeit bei der BRONJ-Therapie als subkutan zugeführtes Teriparatid.

Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, Hamana T, Okamoto K, Kanda T, Koizumi K, Yoshioka Y, Tani R, Toratani S, Okamoto T.

**Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jul;44(7):840-4.

**(»Vergleichende Untersuchung der Prognose einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer nach oraler oder intravenöser Gabe von Bisphosphonaten.«)**

Von den 59 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 29 Patienten orale und 30 intravenöse Bisphosphonate (BP). Alle Patienten wurden konservativ gegen eine BRONJ behandelt. Traten Sequestrierungen des Knochens auf, wurden Sequestrektomien durchgeführt. Eine Sequestrektomie führte bei 94,0 % der Patienten mit oraler Gabe von BP zu einer Besserung der Krankheitssymptomatik, während es in der Patientengruppe mit intravenöser BP-Gabe nur 50,0 % waren.



RCT

Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P.

**Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: Radiographic follow-up after five years of loading.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 Dec;45(12):1564-1569.

**(»Randomisierte Studie zu Implantaten mit einer Oberflächenbeschichtung aus Bisphosphonaten: Eine röntgenologische Nachuntersuchung nach fünf Jahren unter Belastung der Implantate.«)**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um ein Follow up einer bereits veröffentlichten klinischen Studie zu Implantaten mit Bisphosphonatbeschichtung. Bei jedem Patienten wurden in einem Split mouth-Design nach dem Zufallsprinzip ein beschichtetes und ein unbeschichtetes Implantat eingesetzt. Nach sechs Monaten ergaben Resonanz-Frequenz-Analysen eine bessere Implantatstabilität bei den beschichteten Implantaten. Gleichzeitig war ein geringerer periimplantärer Knochenverlust erkennbar. Um das Langzeitverhalten der beschichteten Implantate zu untersuchen, wurden aktuelle Röntgenbilder bei 14 der 16 Patienten angefertigt und von einem verblindeten Untersucher ausgewertet. Bei den Kontrollimplantaten war ein medianer krestaler Knochenverlust von 0,7 mm zu erkennen. Bei den beschichteten Implantaten war mit einem Median 0,2 mm ein noch geringerer statistisch signifikanter Knochenverlust zu beobachten.

**Aggarwal R, Babaji P, Nathan SS, Attokaran G, Santosh Kumar SM, Sathnoorkar S.**

**Comparative clinicoradiographical evaluation of effect of aminobisphosphonate (sodium alendronate) on peri-implant bone status: Controlled clinical trial.**

*J Int Soc Prev Community Dent.* 2016 Jul-Aug;6(4):285-90.

**(»Eine klinisch-röntgenologische Vergleichsstudie des Effekts von Aminobisphosphonat (Natriumalendronat) auf den Zustand des periimplantären Knochens: Kontrollierte klinische Studie.«)**

In der vorliegenden klinischen Vergleichsstudie wurde der Zustand des periimplantären Knochens bei Implantaten, die mit einer Lösung aus Aminobisphosphonat behandelt worden waren und unbehandelten Implantaten evaluiert. Dazu wurden zunächst 24 Patienten nach dem Zufallsprinzip der Test- oder Kontrollgruppe zugeteilt. In der Testgruppe wurde das Implantatbett vor Implantatinsertion mit der Bisphosphonat-Lösung gespült und in der Kontrollgruppe erfolgte eine Spülung mit Kochsalzlösung. Die Nachuntersuchungen erfolgten nach drei, sechs und neun Monaten. Im Vergleich zur Baseline konnten in der

Kontrollgruppe zu jedem Messzeitpunkt röntgenologische Knochenverluste ermittelt werden. In der Testgruppe konnte ebenfalls ein Knochenverlust ermittelt werden, dieser jedoch nur bis sechs Monate nach Implantatinsertion. Der Knochenverlust fiel dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger aus. Beim Follow up nach neun Monaten war ein Zugewinn krestalen Knochens zu beobachten.

**Ristow O, Otto S, Geiss C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, Koerd S, Hohlweg-Majert B, Freudlspurger C, Pautke C.**

**Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study.**

*Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Feb;46(2):157-166.

**(»Der Vergleich einer Autofluoreszenz-gesteuerten und einer Tetrazyklinfluoreszenz-gesteuerten Knochenchirurgie bei Medikamenten-assoziiertes Osteonekrose des Kiefers: Eine randomisiert kontrollierte Machbarkeitsstudie.«)**

Aus aktuelleren Studien ist bekannt, dass Knochen autofluoreszierende Eigenschaften besitzt, die unter einer entsprechenden Lichtquelle sichtbar gemacht werden können. Das Ziel der Vorläuferstudie war der Vergleich der Erfolgsraten nach dem bereits etablierten Tetrazyklinfluoreszenz-gesteuerten (Gruppe 1) mit der Autofluoreszenz-gesteuerten Knochenchirurgie (Gruppe 2) bei Patienten mit manifester MRONJ. 40 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip den beiden Gruppen zugeteilt. Therapeutische Endpunkte der Studie waren die Abwesenheit exponierten Knochens acht Wochen nach dem Eingriff, die Integrität der Mukosa, fehlende Anzeichen für Infektionen und Schmerzen sowie keine Sensitivitätsverluste. Acht Wochen postoperativ war bei 17 von 20 Patienten in Gruppe 1 (85,0 %) und bei 18 von 20 Patienten in Gruppe 2 (90,0 %) eine Integrität der Mukosa zu beobachten. Am Ende der Beobachtungsphase ein Jahr postoperativ waren bei 89,0 % der Patienten aus Gruppe 1 und bei 94,0 % der Patienten aus Gruppe 2 eine vollständige Genesung ohne exponierten Knochen und vollständiger Wiederherstellung der Schleimhäute sowie keine Anzeichen einer Infektion oder Schmerzen zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Die Autofluoreszenz-gesteuerte Knochenchirurgie führt zu vergleichbaren Ergebnissen wie die Tetrazyklinfluoreszenz-gesteuerte Methode.

Die bisher veröffentlichten Abstracts und Exzerpte der wissenschaftlichen Veröffentlichungen sind für **pip**-Leser jederzeit auf [www.frag-pip.de](http://www.frag-pip.de) nachzulesen und im YouVivo Store im DGINet und im Mitgliederbereich der DGOI als PDF-Download erhältlich.



**Bisher erschienen:** All on Four-Konzepte (04/2018), Antiresorptiva (5/2018), Biologische Breite (02/2012), Computergesteuerte Implantologie – Nutzen und Risiken (03/2014), Die Bedeutung des Implantationszeitpunkts (3/2018), Digitaler Workflow: Teil I Diagnostik (05/2017), Teil II Chirurgie (06/2017), Teil III Prothetik (01/2018), Der unbezahnte Kiefer (04/2017), Einteilige Implantatsysteme (04/2014), Extraktionsalveole und Kammerhalt: Teil I (04/2016), Teil II (01/2017), Teil III (02/2017), Keramik in der Implantologie (02/2018), Knochenaugmentationen – Techniken (02/2013), Knochenaugmentationen – Materialien (03/2013), Knochenaugmentationen – Tissue Engineering (04/2013), Kurze Implantate (02/2016), Mini-Implantate (03/2017), Periimplantitis – Ätiologie, Häufigkeit und Diagnostik (01/2015), Periimplantitis – Prävention und Therapie (02/2015), Piezochirurgie (02/2014), Platform Switching (01/2014), PRP, PRGF und PRF in der Implantologie (01/2016), Risiken und Komplikationen (04/2015), Sinusboden-Elevationen (04/2011), Sofortbelastung und Sofortversorgung (03/2015), Systemische Erkrankungen (03/2012), Weichgewebsmanagement (02/2011).

Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M.  
**The topical administration of bisphosphonates in implant surgery: a randomized split-mouth prospective study with a follow-up up to 5 years.**

Clin Implant Dent Relat Res. 2015 Jan;17 Suppl 1:e168-76.  
 (»Die lokale Verabreichung von Bisphosphonaten in der Implantologie: Eine randomisiert kontrollierte Studie im Split mouth-Design mit einem Follow up von fünf Jahren.«)

39 teil- oder unbezahnte Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Split mouth-Design auf der Testseite mit Implantaten und einer Mischung von 1:3 aus einer 3,0 %-igen Clodronat-Lösung und einer oberflächenaktiven Substanz (Tween-20) versorgt. Das Präparat wurde sowohl in die Implantatkavität als auch auf die Implantatoberfläche aufgebracht. Auf der Kontrollseite erfolgte eine konventionelle Implantatinsertion ohne jeglichen Zusatz. Die Einheilung erfolgte offen und die definitive prothetische Behandlung begann zehn Wochen nach Implantatinsertion. Von den insgesamt 150 Implantaten gehörten 75 in die Test- und 85 in die Kontrollgruppe. Der Insertionstorque betrug in allen Fällen mehr als 30 Ncm. In der Kontrollgruppe gingen sieben Implantate verloren (sechs Implantate vor Belastung und ein Implantat nach zwölf Monaten unter Funktion), auf der Testseite wurden keine Implantatverluste beobachtet. Nach fünf Jahren betrugen die Implantatüberlebensraten in der Testgruppe 100,0 % und in der Kontrollgruppe 91,3 %. Der mittlere krestale Knochenverlust lag in der Testgruppe bei 0,85 mm und in der Kontrollgruppe bei 1,12 mm. Während die Implantatüberlebensrate in der Testgruppe signifikant höher lag, bestanden bezüglich der periimplantären Knochenverluste keine signifikanten Unterschiede.

**Schlussfolgerung:** Die lokale Applikation von Bisphosphonaten kann die Implantatüberlebensrate bei teil- und unbezahnten Patienten positiv beeinflussen.



Systematische Reviews,  
Metaanalysen



Tierexperimentelle Studien

Ghanem A, Kellesarian SV, Abduljabbar T, Al-Hamoudi N, Vohra F, Javed F. Author.

**Role of Osteogenic Coatings on Implant Surfaces in Promoting Bone-To-Implant Contact in Experimental Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.**

Implant Dent. 2017 Oct;26(5):770-777.

(»Der Einfluss osteogener Beschichtungen auf Implantatoberflächen zur Förderung des Knochen-Implantat-Kontakts bei experimenteller Osteoporose: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)

Um die Fragestellung zu beantworten inwieweit osteogene Beschichtungen auf Implantatoberflächen den Knochen-Implantat-Kontakt (Bone-to-Implant-Contact, BIC) im osteoporotischen Knochen erhöhen können, wurde eine sys-

tematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/Medline, Embase, Isi Web of Knowledge, Scopus und Google Scholar durchgeführt. Sechs tierexperimentelle Studien konnten identifiziert werden. Diese zeigten eine erhöhte Oberflächenrauigkeit der Implantate infolge der Beschichtung mit Aluminiumoxid, Hydroxylapatit, Kalziumphosphat und Zoledronat. In fünf der Studien konnte bei Implantaten mit einer modifizierten Oberfläche ein signifikant erhöhter BIC als bei Implantaten ohne Oberflächenbeschichtung beobachtet werden. In einer Studie waren keine Unterschiede erkennbar.

Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Malignaggi VR, Malmstrom H, Romanos GE, Javed F.

**Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Jul;46(7):912-921.

(»Der Einfluss einer lokalen Abgabe von Alendronat auf die Osseointegration von Implantaten: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)

Es bestehen kontroverse Ansichten darüber, ob eine lokale Abgabe von Alendronat zu einer verbesserten Osseointegration von Implantaten führt. Nach einer Recherche in verschiedenen Literaturdatenbanken standen 18 tierexperimentelle Studien für eine Analyse zur Verfügung. In 13 Studien wurden Oberflächenbeschichtungen mit Alendronat untersucht und in den fünf anderen Studien wurde die lokale Zufuhr des Medikaments evaluiert. In elf der 13 Studien konnten bei Alendronat-Oberflächenbeschichtung eine erhöhte Knochenneubildung, ein erhöhtes Knochenvolumen und BIC sowie verbesserte biomechanische Eigenschaften des Knochens beobachtet werden. In zwei der fünf Studien führte die lokale Anwendung von Alendronat zu einer Verschlechterung des BIC und/oder der biomechanischen Verankerung der Implantate.

Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Gholamiazizi E, Malmstrom H, Romanos GE, Javed F.

**Does Local Ibandronate and/or Pamidronate Delivery Enhance Osseointegration? A Systematic Review.**

J Prosthodont. 2018 Mar;27(3):240-249.

(»Führt die lokale Anwendung von Ibandronat und/oder Pamidronat zu einer Verbesserung der Osseointegration? Ein systematischer Review.«)

Das Ziel der Studie war die (erstmalige) Untersuchung des lokalen Einflusses (als Oberflächenbeschichtung oder lokal angewendet) von Pamidronat (PAM) und/oder Ibandronat (IBA) auf die Osseointegration von Implantaten. Nach einer systematischen Recherche in verschiedenen Literaturdatenbanken wurden 15 tierexperimentelle Studien in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse von zwölf experimentellen und zwei klinischen Studien zeigen verbesserte biomechanische Eigenschaften und/oder eine verbesserte Osseointegration bei Implantaten die mit PAM und/oder IBA behandelt worden waren. In zwei Studien\* konnten keine Verbesserungen in der Osseointegration beobachtet werden.

\*Anhand der Studienergebnisse und der Gesamtanzahl der eingeschlossenen Studien ist anzunehmen, dass es sich nicht um zwei, sondern um eine Studie handelte (Anmerk. pip Redaktion Wissenschaft).

Kellesarian SV, Subhi AS, Saleh Binshabaib M, Javed F.

**Effect of local zoledronate delivery on osseointegration: a**

**systematic review of preclinical studies.**

Acta Odontol Scand. 2017 Oct;75(7):530-541.

**(»Der Einfluss einer lokalen Abgabe von Zoledronat auf die Osseointegration: Ein systematischer Review auf Grundlage präklinischer Studien.«)**

Das Ziel der Studie war die Untersuchung des lokalen Einflusses (als Oberflächenbeschichtung oder lokal angewendet) von Zoledronat auf die Osseointegration von Implantaten. Nach einer systematischen Recherche in verschiedenen Literaturdatenbanken wurden 23 experimentelle Studien in die Analyse einbezogen<sup>\*2</sup>. In 18 Studien wurde Zoledronat als Oberflächenbeschichtung auf Implantaten eingesetzt und in den anderen fünf Studien wurde es lokal eingesetzt. In 87,0 % der Studien wurde von einem positiven Einfluss von Zoledronat (als Beschichtung oder nach lokaler Verabreichung) auf die Verbesserung der Osseointegration und der Knochenneubildung im Implantatbereich berichtet.

<sup>\*2</sup>Da kein Volltext vorlag, ist lediglich anhand des Wordings anzunehmen, dass es sich auch hier um tierexperimentelle Studien handelte (Anmerk. *pip* Redaktion Wissenschaft).

Lozano-Carrascal N, Salomo-Coll O, Hernandez-Alfaro F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL.

**Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review.**

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017 Jul 1;22(4):e512-e519.

**(»Verbessert die lokale Gabe von Bisphosphonaten die Knochenneubildung im Rahmen einer Implantatbehandlung? Ein systematischer Review.«)**

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine lokale Gabe von Bisphosphonaten zu einem Knochenerhalt/einer verbesserten Knochenneubildung Einfluss hat, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/Medline, Embase, Scopus, Web of Science und Google Scholar durchgeführt. Neun Publikationen wurden in die Analyse einbezogen. Es handelte sich durchweg um tierexperimentelle Studien mit einem heterogenen Studiendesign und einem mittleren bis hohen Biasrisiko. Es scheint, dass eine Bisphosphonatgabe eine Knochenneubildung in Extraktionsalveolen begünstigt und die regenerativen Fähigkeiten von Knochenersatzmaterialien erhöht sowie zu einer erhöhten Knochendichte führt.

Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Hasan SM, Khan RS. **Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review.**

Journal of Taibah University Medical Sciences.

2017;12(5):369-75.

**(»Bisphosphonat freigebende Oberflächen von Dentalimplantaten und Osseointegration: Ein systematischer Review.«)**

Um den positiven Effekt von Bisphosphonat (BP) freigebenden Implantatoberflächen auf die Osseointegration von Implantaten zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche in Pubmed/Medline, Isi Web of Knowledge, Embase und Google Scholar durchgeführt. Elf Artikel erfüllten die Einschlusskriterien. Acht davon waren (tier-)experimentelle Studien, zwei davon waren klinische Humanstudien und eine wurde am Tier und am Menschen durchgeführt. In neun der Studien (82,0 %) führten Implantate mit einer BP-Oberfläche zu einer höheren Osseointegration mit höheren Werten bei Resonanz-Frequenz-Analysen, Removal Torques, BIC und Knochenneubildung. In zwei Studien (18,0 %) konnten keine

Unterschiede zwischen BP-Implantaten und Kontrollimplantaten ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Implantate mit einer BP-Oberflächenbeschichtung können sich positiv auf die Osseointegration der Implantate auswirken.

Vohra F, Al-Rifaiy MQ, Almas K, Javed F. **Author information Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies.**

Arch Oral Biol. 2014 Sep;59(9):912-20.

**(»Die Wirksamkeit einer Bisphosphonat-Gabe für die Osseointegration von Implantaten unter osteoporotischen Bedingungen: Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien.«)**

Um die Frage nach dem Einfluss von Bisphosphonaten (BP) zur besseren Osseointegration von Implantaten bei Vorliegen einer Osteoporose zu beantworten, wurde eine systematische Pubmed/Medline- und Google Scholar-Recherche durchgeführt. 15 tierexperimentelle Studien wurden in die Analyse einbezogen. In allen Studien wurde eine Osteoporose künstlich durch eine Ovariectomie erzeugt. In den Studien wurden die BP Ibandronat, Zoledronat und Alendronat eingesetzt. In zwölf Studien führte die systemische Gabe von BP zu einem signifikanten Zuwachs an Knochenvolumen und zu einem erhöhten BIC. In zwei Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer systemischen BP-Gabe und den Kontrollen ohne BP-Gabe ermittelt werden. In einer Studie wurde eine Verschlechterung der Osseointegration nach BP-Gabe beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Im Tierexperiment führt die systemische Gabe von BP zu einer Verbesserung von Implantaten bei Osteoporose. Allerdings darf das Risiko der Entstehung einer BRONJ unter klinischen Bedingungen im Rahmen von Implantattherapien nicht unterschätzt werden.

Alenezi A, Chrcanovic B, Wennerberg A.

**Effects of Local Drug and Chemical Compound Delivery on Bone Regeneration Around Dental Implants in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis.**

Int J Oral Maxillofac Implants. 2018 Jan/Feb;33(1):e1-e18.

**(»Die Wirkung einer lokalen Zufuhr von Medikamenten und chemischer Wirkstoffe zur Knochenregeneration im Implantatbereich in tierexperimentellen Studien: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)**

Eine empfohlene Methode zur Verbesserung der Osseointegration von Implantaten ist die lokale Applikation von entsprechenden Wirkstoffen. Das Ziel der Übersichtsarbeit war die Evaluation der zu diesem Zweck am häufigsten angewandten Methoden und ihrem Einfluss auf die Osseointegration von Implantaten. Dazu wurde eine systematische Recherche in den Datenbanken Pubmed, Scopus und Embase durchgeführt. 61 Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Kalziumphosphate (CaP), Bisphosphonate (BP) und Bone Morphogenetic Protein (BMP) waren die häufigsten Wirkstoffe. Es konnten zwei Methoden identifiziert werden, mittels welcher die lokale Wirkung der chemischen Verbindungen auf das Knochen-Implantat-Interface erfolgt: 1) als Oberflächenbeschichtung und 2) als lokale Applikation in den Implantatbereich mittels Trägersubstanzen. Bei beiden Methoden konnte bei CaP und BMP eine statistisch signifikante Zunahme des BIC im Vergleich zu den Kontrollen ohne Wirkstoff-Zugabe beobachtet werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Gabe von BP.

Poubel V, Silva CAB, Mezzomo LAM, De Luca Canto G, Rivero ERC.

**The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review.**

J Craniomaxillofac Surg. 2018 Feb;46(2):245-256.

**(»Das Risiko einer Osteonekrose nach Zahnextraktion bei systemischer Gabe von Antiresorptiva bei Nagetieren: Ein systematischer Review.«)**

Mittels einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken Lilacs, Proquest, Pubmed, Scopus und Web of Science sollte untersucht werden, wie sich die Gabe von Antiresorptiva auf die Entstehung einer MRONJ bei Nagetieren auswirkt. 20 Artikel wurden in die Analyse einbezogen. Diese ergab, dass trotz einer hohen methodologischen Heterogenität der Studien erkennbar ist, dass eine Gabe von Bisphosphonaten und/oder Denosomab nach Zahnextraktion das Risiko der Entstehung einer MRONJ steigert.



## Systematische Reviews, Metaanalysen



## Humanstudien

Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S.

**What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review.**

J Craniomaxillofac Surg. 2017 Sep;45(9):1493-1502.

**(»Der Einfluss antiresorptiv wirksamer Medikamente auf die Entwicklung einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens (MRONJ) bei Patienten mit Osteoporose: Ein systematischer Review.«)**

Um den Einfluss antiresorptiv wirksamer Medikamente und ihrer Verabreichungsart auf die Entwicklung einer Osteonekrose im Kieferknochen (MRONJ) zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Web of Science und Cochrane durchgeführt. In den 44 verfügbaren Publikationen wurden insgesamt 680 Fälle einer MRONJ beschrieben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69,7 Jahre und es handelte es sich in der Mehrheit um weibliche Patienten. Alendronat war der am meisten verabreichte Wirkstoff. In 86,7 % wurden Antiresorptiva oral verabreicht und die mittlere Dauer der Einnahme war 50,4 Monate. Zahnextraktionen waren die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Kieferknochennekrose, gefolgt von dentoalveolären chirurgischen Eingriffen. Häufig fand eine Komedikation mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva statt.

**Schlussfolgerung:** Eine lange Einnahme von Antiresorptiva scheint ein wichtiger Risikofaktor bei der Entwicklung einer MRONJ zu sein. Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide oder Immunsuppressiva einnehmen, stehen unter einem höheren Risiko, auch wenn die Therapie mit Antiresorptiva kürzer als über einen Zeitraum von vier Jahren erfolgt.

Aparecida Cariolatto F, Carelli J, de Campos Moreira T, Pirotton R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP.

**Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review.**

J Evid Based Dent Pract. 2018 Jun;18(2):142-152.

**(»Empfehlungen zur Prävention einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens: Ein systematischer Review.«)**

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Qualität und der Unterschiede von klinischen Empfehlungen zur Prävention einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Kieferknochen. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science sowie Google durchgeführt. Von 724 Artikeln wurden 13 in die Analyse einbezogen. Die meisten klinischen Empfehlungen waren zwar von guter Qualität, allerdings fehlt derzeit ein allgemeiner Konsens zu Präventionsmaßnahmen. Daher muss jeder klinische Fall individuell betrachtet werden und eine zahnärztliche Therapie sollte unter Abwägung aller möglichen Chancen und Risiken erfolgen.

Ata-Ali J, Ata-Ali F, Penarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P.

**What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis.**

Clin Oral Implants Res. 2016 Feb;27(2):e38-46.

**(»Hat eine Bisphosphonat-Therapie einen Einfluss auf das Überleben von Implantaten? Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)**

Um den Einfluss einer Bisphosphonattherapie auf die Implantatüberlebensraten zu ermitteln, wurde eine systematische Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt. 14 Studien wurden in den systematischen Review einbezogen und anhand von acht Studien wurde die Metaanalyse durchgeführt. Für die Metaanalyse standen die Daten von 1.288 Patienten (386 Fälle und 902 Kontrollen) mit 4.562 Implantaten (1.090 Fälle und 3.472 Kontrollen) zur Verfügung. Bei einer Odds Ratio von 1,43 ( $p=0,156$ ) besteht derzeit keine eindeutige Evidenz dafür, dass Bisphosphonattherapien einen negativen Einfluss auf das Implantatüberleben haben.

**Schlussfolgerung:** Auch wenn derzeit unklar ist, ob Bisphosphonate sich negativ auf Implantatüberlebensraten auswirken, sollte stets mit Komplikationen gerechnet werden und eine Risikoevaluation vor der zahnärztlichen Therapie erfolgen.

Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O.

**Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw.**

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 6;10:CD012432.

**(»Maßnahmen zur Behandlung einer Medikamenten-assoziierten Nekrose des Kieferknochens.«)**

Das Ziel der systematischen Übersichtsarbeit war die Evaluation des Einflusses einer Therapie/Nichttherapie sowie Placebobehandlungen vs. Standardtherapie bei Patienten, die mit Antiresorptiva oder antiangiogenetisch wirksamen Medikamenten behandelt werden und noch keine Anzeichen einer MRONJ aufweisen. Ein weiteres Ziel war die Evaluation des Einflusses chirurgischer/nicht-chirurgischer Therapien vs. Nicht-Behandlung sowie Placebobehandlungen vs. Standardtherapie bei Patienten, die mit Antiresorptiva oder antiangiogenetisch wirksamen Medikamenten behandelt werden und bereits eine manifeste MRONJ haben. Dazu wurde eine systematische Recherche in den Literaturdatenbanken Cochrane Oral Health's

Trials Register, Central, Medline Ovd, Embase Ovid durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Recherche in den Internetplattformen US National Institutes of Health Trials Registry und der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform zu noch laufenden klinischen Studien. Insgesamt fünf RCT mit 1.218 Teilnehmern wurden in die Analyse einbezogen. Die Patienten wurden nur mit Bisphosphonaten behandelt, andere mit einer MRONJ assoziierte Medikamente waren nicht Untersuchungsgegenstand. Eine antibiotische Abschirmung vor Extraktion, ein guter Wundverschluss sowie ein regelmäßiges dreimonatiges Recall führten im Vergleich zur Standardtherapie zu einem reduzierten Risiko bei Männern, die wegen eines Prostata-Ca unter Zolendronat-Therapie standen. Der Einsatz von PRGF im Vergleich zur Standardtherapie nach Zahnextraktion führte zu keinem erkennbaren Zusatznutzen. Bei primärem oder sekundärem Wundverschluss nach Zahnextraktion konnten bei Patienten unter oraler Bisphosphonattherapie keine intra- oder postoperativen Komplikationen beobachtet werden. Eine hyperbare Sauerstofftherapie führte als zusätzliche Maßnahme zur Standardtherapie einer manifesten MRONJ nicht zu einem erkennbaren Zusatznutzen bei der Heilung von Osteonekrosen. Zwischen Autofluoreszenz- oder Tetrazyklinfluoreszenz-vermittelten Sequestrektomien konnten keine Unterschiede in der Heilung einer manifesten MRONJ ermittelt werden.

**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.* 2016 Mar;27(3):367-75.

**(»Denosumab und Osteonekrosen im Kiefer. Eine systematische Analyse der berichteten Krankheitsereignisse in klinischen Studien.«)**

Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit sind die gleichen wie die von Qi et al. 2014. Die Inhalte dieser Untersuchung können daher dem entsprechenden Abstract weiter unten entnommen werden.

**Cano-Durán JA, Pena-Cardelles JF, Ortega-Concepcion D, Paredes-Rodriguez VM, Garcia-Riart M, Lopez-Quiles J.**

**The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ).**

*J Clin Exp Dent.* 2017 Aug 1;9(8):e1051-e1059.

**(»Der Einfluss von Leukozytenreichem und Plättchenreichem Plasma (L-PRF) auf die Behandlung einer Medikamenten assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens (MRONJ).«)**

Zur Behandlung einer MRONJ infolge der Einnahme von Bisphosphonaten oder anderen Medikamenten gibt es verschiedene konservative Methoden welche eine chirurgische Intervention – außer in sehr schweren Fällen – verhindern können. Es bestehen jedoch kontroverse Ansichten zur Therapie einer MRONJ. Ein Therapieansatz ist die Behandlung mittels Membranen aus L-PRF. Das Ziel der systematischen Übersichtsarbeit war daher inwieweit die Therapie einer MRONJ mittels L-PRF wirksam ist und zu welchen Behandlungsergebnissen sie führt. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbank Pubmed durchgeführt. Der Einsatz von L-PRF ist wirksam, insbesondere wenn er mit einer Kombination aus L-PRF und BMP-2 erfolgt. Die Wirksamkeit ist auch bei Patienten

nachweisbar, die bereits unter langem Einfluss intravenöser Bisphosphonattherapien stehen.

**Chadha GK, Ahmadi 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 Aug;39(4):510-20.

**(»Osseointegration von Implantaten und Kieferosteonekrosen bei Patienten, die unter Bisphosphonatmedikation stehen: Ein systematischer Review.«)**

Anhand einer systematischen Literaturrecherche sollte ermittelt werden, ob eine Implantatbehandlung bei Patienten, die unter einer Bisphosphonatbehandlung (BP) stehen, zum gleichen Erfolg führt wie bei Patienten, die keine BP einnehmen. Es scheint, dass eine intravenöse Gabe von BP keine absolute Kontraindikation für eine Implantatbehandlung darstellt und dass Implantate erfolgreich osseointegrieren können. Allerdings geben die Autoren zu bedenken, dass die Ergebnisse aufgrund der eingeschränkten Studienlage mit Vorsicht zu interpretieren sind.

**Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A.**

**Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis.**

*Quintessence Int.* 2016 Apr;47(4):329-42.

**(»Bisphosphonate und Dentalimplantate: Eine Metaanalyse.«)**

Um die Nullhypothese zu testen, dass keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Bisphosphonateinnahme (BP) hinsichtlich der Parameter Implantatverlustrate, krestale Knochenverluste und postoperative Infektionen bestehen, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Web of Science und Embase durchgeführt und durch eine Handrecherche in relevanten Journalen sowie eine Recherche in Datenbanken zu laufenden klinischen Studien ergänzt. 18 Publikationen wurden in die Analyse einbezogen. In Bezug auf Implantatüberlebensraten konnte bei Patienten mit BP-Einnahme eine höhere Risk-Ratio von 1,73 ermittelt werden. Die Wahrscheinlichkeit eines Implantatverlustes bei Patienten mit einer BP-Einnahme lag bei 1,5 %. Beim Parameter krestaler Knochenverlust konnte aufgrund der limitierten Studienlage keine Aussage getroffen werden. Aufgrund fehlender Informationen zu postoperativen Infektionen, konnte keine Metaanalyse zu diesem Parameter durchgeführt werden.

**Schlussfolgerung:** Wegen der eingeschränkten Evidenz sind keine eindeutigen Aussagen und Erkenntnisse zu den Wirkeffekten von BP auf die Osseointegration und die Überlebensraten von Dentalimplantaten möglich.

**Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C.**

**Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review.**

*J Clin Exp Dent.* 2017 Feb 1;9(2):e302-e307.

**(»Chirurgische Behandlung vs. konservative Behandlung von Kiefernekrosen bei intravenöser Gabe von Bisphosphonaten. Ein systematischer Review.«)**

Zur Fragestellung, wie die Erfolgsraten chirurgischer und konservativer Interventionen bei BRONJ sind, wurde eine systematische Pubmed-Literaturrecherche durchgeführt. Zwölf Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Chirurgische Eingriffe wie Sequestrektomien, chirurgisches Debridement und

Osteotomien im Knochen führten zu erfolgreichen Behandlungsergebnissen mit Erfolgsraten zwischen 58,0-100,0 %.

**Dal Pra KJ, Lemos CA, Okamoto R, Soubhia AM, Pellizzer EP. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Feb;46(2):151-156.

(»Wirksamkeit des C-terminalen Telopeptid-Tests zur Vorhersage einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Ein systematischer Review.«)

Zur Ermittlung der Vorhersagbarkeit einer BRONJ mittels des C-terminalen Telopeptid-Tests (CTX) wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Web of Science und der Cochrane Library durchgeführt. Acht Studien mit 1.442 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Der am häufigsten verschriebene Wirkstoff war Alendronat und die häufigste Indikation der medikamentösen Therapie war Osteoporose. Zahnextraktionen waren der häufigste Auslöser für eine BRONJ. Von allen Patienten entwickelten nur 24 (1,7 %) eine BRONJ. Die CTX-Level konnten nicht zu einer besseren Vorhersagbarkeit der Entwicklung einer BRONJ beitragen.

**Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M.**

**Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature.**

Eur J Cancer. 2015 Jan;51(1):62-74.

(»Autologe Plättchenkonzentrate zur Therapie und Prävention von Bisphosphonat assoziierten Nekrosen des Kieferknochens: Ein systematischer Literaturreview.«)

Um den Einfluss Autologer Plättchenkonzentrate (APC) auf die Verbesserung der Therapieergebnisse sowie die Prävention einer BRONJ zu ermitteln, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Scopus und Cochrane durchgeführt und mit einer Handsuche in Fachjournals ergänzt. 18 Studien mit 362 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Der zusätzliche therapeutische Einsatz von APC führte zu einer signifikant reduzierten Rezidivrate der BRONJ. Die Gabe von APC nach Zahnextraktion führte zu einer geringeren Entstehung einer BRONJ, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

**de Medeiros FCFL, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honório HM, Pellizzer EP, Santiago Junior JF.**

**Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2018 Apr;47(4):480-491.

(»Dentalimplantate bei Patienten mit Osteoporose: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)

Um die Überlebensraten von Implantaten sowie periimplantäre Knochenverluste bei Patienten mit Osteoporose zu ermitteln, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/Medline, Web of Science und Scielo durchgeführt. 15 Studien mit 8.859 Patienten und 29.798 Implantaten wurden in die Metaanalyse einbezogen. Weder auf Implantat- noch auf Patientenlevel konnte ein Unterschied der Implantatüberlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose ermittelt werden. Die Metaanalyse hingegen ergab bei Patienten mit Osteoporose einen signifikant erhöhten periimplantären Knochenverlust.

**El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A.**

**Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis.**

J Am Dent Assoc. 2017 Aug;148(8):584-594.e2.

(»Wirksamkeit von Therapien einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Ein systematischer Review.«)

Um die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden einer MRONJ zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library und Scopus durchgeführt. 13 Studien mit einem mittleren bis hohen Bias-Risiko standen für die Analyse zur Verfügung. Eine chirurgische Intervention war erfolgreicher bei der MRONJ-Therapie als die lokale Gabe bzw. die Kombination lokaler und systemischer Antibiotika. Die Wirksamkeit anderer Therapiemaßnahmen wie die zeitlich begrenzte Karenz der Bisphosphonateinnahme, der Einsatz von Teriparatiden oder eine hyperbare Sauerstofftherapie blieb unklar.

**Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadih A, Clark GT, Sedghizadeh PP.**

**Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis.**

J Am Dent Assoc. 2016 Jul;147(7):551-560.e11.

(»Untersuchung des Nutzens eines Serum C-Telopeptid vernetzten Typ 1-Kollagens zur Vorhersage einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)

Um den Vorhersagewert einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers mittels eines Serum C-Telopeptid vernetzten Typ 1-Kollagens (sCTX) zu ermitteln, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Library, Pubmed, Web of Science und Google Scholar durchgeführt und mit einer Handsuche anhand der Referenzliteraturlisten der zur Verfügung stehenden Publikationen ergänzt. Neun kontrollierte klinische Studien wurden für eine Metaanalyse ausgewählt. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede der mittleren sCTX-Konzentrationen bei Patienten mit einer BRONJ und der Kontrollgruppe. Eine zweite Metaanalyse mit vier der Studien ergab keine signifikanten Risikounterschiede bei Werten von weniger als 150 Pikogramm/Milliliter sCTX bei Patienten mit BRONJ im Vergleich zur Kontrollgruppe.

**Schlussfolgerung:** sCTX eignet sich nicht als Prädiktor für das potenzielle Risiko, eine BRONJ zu entwickeln.

**Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S.**

**Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review.**

Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 May;44(5):568-85.

(»Behandlungsstrategien und Behandlungsergebnisse bei Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen der Kiefer (BRONJ) sowie Beschreibung des Patientenkontexts: Ein systematischer Review.«)

Zur Bestimmung, welche Behandlungsoptionen es derzeit zur Therapie einer BRONJ gibt und wie die Ergebnisse dieser Therapien sind, wurde eine systematische Recherche in den Literaturdatenbanken Pubmed, Cochrane Library und Web of Science durchgeführt. 97 Publikationen mit 4.879 Patienten wurden analysiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,5 Jahre. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen lag bei 1:2. Die mittlere Adminis-

tration von Bisphosphonaten betrug 38,2 Monate. Die Qualität der Veröffentlichung wurde mehrheitlich als gut eingestuft. Die häufigste Behandlungsoption waren minimalinvasive chirurgische Eingriffe. Medikamentöse Interventionen wurden ebenfalls als Behandlungsoption eingesetzt. Begleitende Therapiemaßnahmen wurden mittels Laser, Wachstumsfaktoren, hyperbarem Sauerstoff und Ozon durchgeführt. Aufgrund der hohen Heterogenität der Studiendesigns, der Behandlungsmodalitäten und der unterschiedlichen Stichprobengrößen waren eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit der Behandlungsstrategien nicht möglich.

de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes CC, Simamoto-Junior PC, de-Magalhaes D.

**Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review.**

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Sep 1;21(5):e644-51.

**(»Dentalimplantate bei Bisphosphonattherapie: Ein systematischer Review.«)**

Der systematische Review wurde anhand einer Pubmed-Recherche durchgeführt, um die Misserfolgs- und Verlustraten von Implantaten, die vor, während oder nach Bisphosphonattherapie eingesetzt wurden zu ermitteln und mit denen von Patienten ohne Bisphosphonatbehandlung zu vergleichen. Der zweite Forschungsgegenstand war die Untersuchung der Inzidenz einer BRONJ bei Bisphosphonatbehandlung. 15 Studien mit 1.339 Patienten und 3.748 Implantaten wurden in die Analyse einbezogen. Es konnten ein Verlust von 152 Implantaten und 78 BRONJ-Fälle ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Da es derzeit an RCT mangelt, sind eindeutige Aussagen zur Fragestellung nicht möglich. Daher ist es wichtig, bei jedem Patienten, der unter Bisphosphonattherapie steht, mit der nötigen Vorsicht vorzugehen, da sich jederzeit eine BRONJ entwickeln kann.

Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR.

**High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Levels Are Associated with a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia.**

J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;73(9):1735-40.

**(»Hohe Level an C-terminalem vernetzten Telopeptiden sind mit einem reduzierten Risiko assoziiert, bei oraler Bisphosphonatgabe und Zahnextraktion eine Osteonekrose des Kiefers zu entwickeln.«)**

Die klinische Bedeutung von weniger als 150 Pikogramm/Milliliter des Knochenstoffwechsellmarkers C-terminales vernetztes Telopeptid (CTX) bei Patienten, die mit oralen Bisphosphonaten (OBP) behandelt werden und die nach Zahnextraktionen eine Medikamenten-assoziierte Nekrose im Kieferknochen (MRONJ) entwickeln, ist derzeit unklar. Um diese Fragestellung zu klären, wurde eine systematische Pubmed-Recherche durchgeführt. Zwei Studien erfüllten die Einschlusskriterien. In einer der beiden Studien hatten zehn von 21 Patienten (48,0 %) einen CTX-Wert von weniger als 150 Pikogramm/Milliliter. Keiner der Patienten entwickelte nach Zahnextraktion eine Osteonekrose. In der zweiten Studie hatten 282 von 950 Patienten (30,0 %) einen CTX-Wert von weniger als 150 Pikogramm/Milliliter. Diesen 281 Patienten wurde angeboten, eine Karenzphase der Einnahme von Bisphosphonaten einzulegen. 101 Patienten nahmen das Angebot an. Von den übrigen 181 Patienten entwickelten vier eine MRONJ.

**Schlussfolgerung:** Anhand der aggregierten Daten ist ersichtlich, dass circa ein Drittel der Patienten mit OBP reduzierte

CTX-Level aufweist und dass ein sehr geringer Anteil von circa 2,0 % nach Zahnextraktion eine MRONJ entwickelt. Die Sensitivität des CTX-Tests wurde anhand der Ergebnisse auf 100,0 % eingeschätzt und die Spezifität auf 80,7 %.

Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert FL.

**Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis.**

J Clin Periodontol. 2015 Oct;42(10):922-32.

**(»Häufigkeit und Risikoindikatoren einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens nach Zahnextraktion: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse.«)**

Die primäre Forschungsfrage war die Häufigkeit des Auftretens einer MRONJ nach Zahnextraktion bei Patienten, die wegen einer Osteoporose oder wegen einer onkologischen Behandlung unter antiresorptiver Therapie stehen. Die zweite Frage bezog sich auf den Einfluss der Extraktionstechnik auf die Entstehung einer MRONJ. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/Medline, Embase und Lilacs durchgeführt. Die Metaanalyse ergab bei onkologischen Patienten und intravenöser Gabe von Antiresorptiva ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer MRONJ als bei Patienten, welche die Antiresorptiva wegen einer Osteoporose oral einnahmen. Eine angepasste Extraktionstherapie konnte das Risiko für die Entwicklung einer MRONJ signifikant reduzieren. Zusätzlich konnten weitere potenzielle Risikofaktoren wie beispielsweise die zusätzliche Einnahme von Medikamenten und eine vorhergehende Osteomyelitis ermittelt werden.

Graves LL, Bukata SV, Aghazadehsanai N, Chang TI, Garrett NR, Friedlander AH.

**Patients Receiving Parenteral Bisphosphonates for Malignant Disease and Having Developed an Atypical Femoral Fracture Are at Risk of Concomitant Osteonecrosis of the Jaw: An Evidence-Based Review.**

J Oral Maxillofac Surg. 2016 Dec;74(12):2403-2408.

**(»Patienten mit intravenöser Bisphosphonatgabe zur Behandlung maligner Erkrankungen und gleichzeitiger atypischer Oberschenkelfraktur stehen unter einem erhöhten Risiko, gleichzeitig eine Osteonekrose im Kiefer zu entwickeln: Ein evidenzbasierter Review.«)**

Das Risiko, dass Patienten unter intravenöser Bisphosphonattherapie und atypischer Fraktur des Oberschenkels eine MRONJ entwickeln, ist derzeit unklar. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde eine systematische Pubmed-Literaturrecherche durchgeführt. Zwei Fallserien standen zur Verfügung und ergaben Risiken von 25,0 % bzw. 30,0 %, dass Patienten mit diesen Merkmalen eine MRONJ entwickeln.

Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Bressan E, Piattelli A, Iaculli F.

**Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Dental Implants Failures: A Systematic Review.**

J Oral Implantol. 2017 Feb;43(1):51-57.

**(»Eine Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers und Implantatverluste: Ein systematischer Review.«)**

Aufgrund der eingeschränkten Studienlage sind die tatsächlichen Risiken der Entwicklung einer MRONJ und des Auftretens von Implantatverlusten derzeit unbekannt. Daher wurde eine systematische Medline-Literaturrecherche durchgeführt. Aufgrund der heterogenen Studiendesigns und dem hohen Bias der Studier-

gebnisse ist die Evidenz zum sicheren Einsatz oraler Antiresorptiva vor oder nach einer Implantatbehandlung nicht eindeutig. Daher muss die Therapie mit Antiresorptiva derzeit immer noch als Risikofaktor bei Implantatbehandlung betrachtet werden.

**Guimaraes MB, Antes TH, Dolacio MB, Pereira DD, Markezan M. Does local delivery of bisphosphonates influence the osseointegration of titanium implants? A systematic review.**

*Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Nov;46(11):1429-1436.

**(»Kann die lokale Zufuhr von Bisphosphonaten die Osseointegration von Titanimplantaten beeinflussen? Ein systematischer Review.«)**

Zur Analyse des Einflusses einer lokalen Abgabe von Bisphosphonaten auf die Osseointegration von Titanimplantaten wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Library, Embase, Pubmed/Medline, Isi Web of Knowledge, Scopus und Sigle OpenGrey durchgeführt. Insgesamt drei Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Trotz methodischer Unterschiede konnte in allen drei Artikeln ein positiver Einfluss lokaler Bisphosphonate ermittelt werden. Bisphosphonate führten zu einer Verbesserung der Implantatstabilität und der Implantatüberlebensraten sowie zu einer Reduktion des periimplantären Knochenverlusts im Vergleich zur Kontrollgruppe.

**Hennedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV.**

**Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta.**

*J Oral Maxillofac Res.* 2014 Jan 1;4(4):e18.

**(»Ein systematischer Review zur Häufigkeit einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers bei Kindern mit der Diagnose einer Osteogenesis imperfecta.«)**

Um das Auftreten einer spontan oder nach Zahnextraktion entstehenden Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei Kindern mit einer Osteogenesis imperfecta zu untersuchen, wurde eine systematische Recherche in den Datenbanken Medline, HMIC und Embase durchgeführt. Fünf Studien wurden in die Analyse einbezogen. Die Gesamtstudienpopulation lag bei 278 Patienten. Die Anzahl der Patienten mit Osteogenesis imperfecta variierte je nach Studie zwischen 15 und 221 Patienten. Die mittlere Dauer einer intravenösen Therapie mit Bisphosphonaten lag zwischen 4,5 bis 6,8 Jahren. Bei keinem der Patienten konnte eine Osteonekrose des Kiefers festgestellt werden. Zusammenhänge zwischen einer spontanen bzw. induzierten (Zahnextraktion) Osteonekrose des Kiefers bei medikamentöser Therapie einer Osteogenesis imperfecta bei Kindern und Jugendlichen können trotz der eingeschränkten Evidenz auf Grundlage der Ergebnisse nicht gestützt werden.

**Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al.**

**Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a**

**systematic review and international consensus.**

*J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-238.

**(»Diagnostik und Management einer Osteonekrose des Kiefers: Ein systematischer Review und ein internationaler Konsens.«)**

Dieser systematische Review beschäftigte sich mit der Häufigkeit, der Pathophysiologie, der Diagnose und der Therapie einer Osteonekrose des Kiefers (ONJ). Die ONJ ist assoziiert mit einer intravenösen Therapie mit Antiresorptiva wie Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Dmab). Die ONJ ist am häufigsten bei Patienten unter Krebsmedikation (1,0-15,0 %). Die Häufigkeit der ONJ ist bei Osteoporose-Patienten geringer und liegt bei 0,001-0,01 % und somit nur geringfügig höher als in der Normalbevölkerung (0,001 %). Weitere Risiken für die Entstehung einer ONJ sind u. a. die Einnahme von Glukokortikoiden, chirurgische Eingriffe im Knochen des Ober- oder Unterkiefers, eine schlechte Mundhygiene, chronische Entzündungen, Diabetes, schlecht sitzende Prothesen sowie die Einnahme von antiangiogenetisch wirksamen Medikamenten. Eine Prävention der ONJ ist zu erreichen, indem vor Beginn der antiresorptiven Behandlung eine Zahnsanierung erfolgt und auf eine gute Mundhygiene geachtet wird. Bei intravenöser antiresorptiver Therapie sollte bei großen chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle die Therapie eingestellt werden, bis die intraoralen Wunden gut verheilt sind. Konservative Therapien einer ONJ können mittels lokal und systemisch wirksamer Antibiotika erfolgen. Bei fortgeschrittener und therapieresistenter ONJ sollte ein lokales Debridement erfolgen. Der Einsatz von Teriparatid kann zu einer guten Wundheilung führen. Im experimentellen Stadium befinden sich Therapien mittels mesenchymaler Stammzellen, Niedrigenergielaser, lokaler Gabe Plättchenreichen Plasmas, hyperbarem Sauerstoff sowie Gewebetransplantationen.

**Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT.**

**Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review.**

*Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):938-947.

**(»Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers – ein Review.«)**

Um das aktuelle Wissen zu BRONJ zu evaluieren, wurde eine systematische Recherche in Medline, Pubmed und Central durchgeführt. Es war erkennbar, dass seit dem Jahr 2006, meist in zahnmedizinischen Fachjournalen, mehr als 100 Studien im Jahr publiziert wurden, und die Tendenz steigend ist. Von den in die Analyse einbezogenen 176 Publikationen hatte nur eine ein Ia-Level. Die Häufigkeit variiert je nach Art der Medikation (oral oder intravenös) z. T. stark und liegt zwischen 0,0 % und 27,5 %. Eine Therapieempfehlung konnte aufgrund mangelnder Evidenz nicht erfolgen.

**Kumar MN, Honne T.**

**Survival of dental implants in bisphosphonate users versus non-users: a systematic review.**

*Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2012 Dec;20(4):159-62.



Haben Sie Fragen?  
[www.frag-pip.de](http://www.frag-pip.de)

### (»Implantatüberleben mit und ohne Gabe von Bisphosphonaten: Ein systematischer Review.«)

Das Ziel der systematischen Übersichtsarbeit war der Vergleich der Implantatüberlebensraten bei Patienten mit und ohne Bisphosphonattherapie. Dazu wurde eine systematische Recherche in den Literaturdatenbanken Medline/Pubmed, Central und Embase durchgeführt. Fünf Artikel erfüllten die Einschlusskriterien. In nur einer dieser Untersuchungen war die Implantatverlustrate bei Patienten unter Bisphosphonattherapie höher. Die Implantatüberlebensraten lagen bei Bisphosphonat-Patienten zwischen 95,0-100,0 % im Vergleich zu Patienten ohne Bisphosphonattherapie, die zwischen 96,6-99,2 % lag.

**Schlussfolgerung:** Eine kurzfristige Bisphosphonatgabe hat keinen Einfluss auf die Implantatüberlebensraten.

### Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review.

J Craniomaxillofac Surg. 2016 Aug;44(8):1067-72.

### (»Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers: Ist die Gabe autologer Plättchenkonzentrate wirksam zur Prävention und Therapie? Ein systematischer Review.«)

Um die Wirksamkeit Autologer Plättchenkonzentrate zur Prävention und Therapie einer MRONJ zu ermitteln, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Embase und Cochrane durchgeführt. Eine präventive Applikation Plättchenreichen Plasmas erfolgte nach 697 Extraktionen. Bei sieben Patienten entwickelte sich eine MRONJ. Bei 123 Patienten mit etablierter Osteonekrose wurde in acht Studien eine chirurgische Therapie in Kombination mit Autologen Plättchenkonzentraten durchgeführt. Bei 135 von 157 Behandlungsfällen (85,98 %) wurde eine völlige Ausheilung beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Es gibt kaum wissenschaftliche Daten, die hinreichend dazu beitragen können eine spezifische Therapiemethode für eine MRONJ zu unterstützen.

### Neto T, Horta R, Balhau R, Coelho L, Silva P, Correia-Sa I, Silva Á. Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction.

Head Neck. 2016 Aug;38(8):1278-858.

### (»Resektion und mikrovaskuläre Rekonstruktion Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen: Der Einfluss der mikrovaskulären Rekonstruktion.«)

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung einer BRONJ richten sich gegen den Einsatz freier Transplantate. Der Grund dafür ist darin zu finden, dass ein theoretisches Risiko besteht, dass das Transplantat nicht in das umliegende Gewebe integriert wird und es zu einem Rezidiv kommt. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass diese Risiken überschätzt werden könnten. Um dies zu untersuchen, wurde eine Medline-Recherche durchgeführt. Zehn Artikel mit 40 Fällen einer Rekonstruktion mit freien Transplantaten standen für eine Analyse zur Verfügung. Die Rate einer Nicht-Integration in das umliegende Gewebe betrug 5,0 % (zwei Fälle). In vier Fällen wurde eine Fistelbildung beobachtet (10,0 %). In weiteren zwei Fällen (5,0 %) wurde ein Rezidiv einer BRONJ beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Die Komplikationsraten nach Rekonstruktion einer BRONJ mittels freier Transplantate scheinen in einem akzeptablen Rahmen zu liegen. Eine Abstoßung des Transplantats

ist selten und sollte nicht als einziger Grund genannt werden, um sich gegen diese Therapiemethode zu wenden.

Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P.

The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dtsch Arztebl Int. 2017 Feb 3;114(5):63-69.

### (»Die Prävention einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers.«)

Mittels einer systematischen Recherche in den Datenbanken Pubmed, Cochrane Library und Google Scholar konnten 15 Studien mittlerer und niedriger Qualität (meist Fallserien) zur Prävention einer MRONJ identifiziert werden. In einer Fallserie mit 1.200 Patienten, die gegen ein Multiples Myelom behandelt wurden, konnte die Entstehung einer MRONJ mittels regelmäßiger zahnärztlicher Kontrollen und verbesserter Mundhygienemaßnahmen von 4,6 % auf 0,8 % reduziert werden. Insbesondere Zahnextraktionen sind mit einem hohen Risiko einer MRONJ assoziiert. Ohne antibiotische Prophylaxe entwickelten 57,0 % der Patienten im Zusammenhang mit Zahnextraktionen eine MRONJ, während unter Antibiotikaphylaxe eine MRONJ vollständig verhindert werden konnte.

**Schlussfolgerung:** Vor Beginn einer Therapie mit Antiresorptiva sollten Maßnahmen zur Verbesserung der Mundhygiene erfolgen. Eine perioperative Antibiotikaphylaxe und ein adäquater Wundverschluss kann die Entstehung einer MRONJ verhindern. Die Patienten sollten über die Tatsache informiert werden, dass Bisphosphonate auch 15 Jahre nach Absetzen der Therapie im Knochen persistieren können.

Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z.

Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.

Int J Clin Oncol. 2014 Apr;19(2):403-10.

### (»Das Risiko für die Entstehung einer Osteonekrose im Kiefer bei Krebspatienten unter Therapie mit Denosumab: Eine Metaanalyse mit sieben randomisiert kontrollierten Studien.«)

Um die Häufigkeit und die Risiken einer Osteonekrose des Kiefers (ONJ) infolge einer Denosumab-Medikation von Krebspatienten zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Embase und Cochrane durchgeführt. Insgesamt sieben RCT mit 8.963 Patienten standen für eine Metaanalyse zur Verfügung. Die Häufigkeit einer ONJ bei Denosumab-Gabe betrug 1,7 %. Bei Einnahme von Denosumab war das Risiko für die Entstehung einer ONJ im Vergleich zu Patienten mit einer Bisphosphonat-Medikation bzw. bei Placebo-Behandlung signifikant erhöht. Bei Patienten, die gegen Prostata-Ca behandelt wurden, war das Risiko bei Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten/Placebo ebenfalls erhöht, jedoch statistisch nicht signifikant.

Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Author information

Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 26;2:CD008455.

### (»Maßnahmen zur Behandlung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (BRONJ).«)

Derzeit existiert kein „Goldstandard“ zur Behandlung einer BRONJ. Das Ziel der Übersichtsarbeit war die Bestimmung der sicheren Anwendung und der Wirksamkeit von verschiedenen

Interventionen zur Behandlung einer BRONJ. Dazu wurden systematische Recherchen in den Datenbanken Cochrane Oral Health Group Trials Register, Cochrane Breast Cancer Group Trials Register, Central, Medline und Embase via Ovid, CancerLit via Pubmed, Cinahl via Ebsco und Amed via Ovid durchgeführt. Ergänzt wurde die Recherche mit Handsuchen der in den Publikationen zitierten Literatur sowie durch eine direkte Kontaktierung der Autoren, Studiensponsoren und Pharmaunternehmen sowie durch Recherchen in den Internetplattformen US National Institutes of Health Trials Registry und der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform zu noch laufenden klinischen Studien. Eine Studie mit 49 Teilnehmern und einem hohen Biasrisiko erfüllte die Einschlusskriterien. Dort wurden Standardtherapien (chirurgische Maßnahmen, Antibiotikagabe und der Einsatz von Mundspüllösungen) mit Standardtherapien plus einer hyperbaren Sauerstofftherapie untersucht. Es gab zu keinem Messzeitpunkt eindeutige Unterschiede bezüglich des Outcome-Parameters „Heilung“, allerdings konnte in der Interventionsgruppe nach drei Monaten eine leichte Besserung der Osteonekrose-Symptomatik beobachtet werden. Angaben zu adversen Effekten der Therapie erfolgten in der Studie nicht.

**Schlussfolgerung:** Es gibt Anzeichen dafür, dass eine zusätzliche hyperbare Sauerstofftherapie zu einer Besserung der BRONJ führt. Allerdings ist aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl und der hohen Aussteigerquote (50,0 % nach zwölf Monaten und 80,0 % nach 18 Monaten) die Evidenz der Ergebnisse sehr eingeschränkt.

Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al.

**A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).**

Oral Oncol. 2014 Nov;50(11):1049-57.

**(»Eine systematische Übersichtsarbeit zu Therapieansätzen bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose des Kiefers.«)**

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit war die Identifizierung verschiedener Therapieansätze zur Behandlung einer BRONJ sowie die Ermittlung ihrer Wirksamkeit. Dazu wurde eine Recherche in Pubmed und Scopus durchgeführt. 22 Artikel standen für die Analyse zur Verfügung. Die besten Ergebnisse konnten, unabhängig vom jeweiligen Grad der BRONJ, bei extensiven chirurgischen Eingriffen bzw. beim extensiven Einsatz eines Lasers beobachtet werden.

Sacco R, Sacco N, Hamid U, Ali SH, Singh M, Blythe JSJ.

**Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review.**

Biomed Res Int. 2018 Jun 7;2018:9858921.

**(»Mikrochirurgische Rekonstruktion des Kiefers bei Patienten mit Medikamenten-assoziiierter Osteonekrose mittels vaskularisierter freier Transplantate: Ein systematischer Review.«)**

Eine mikrochirurgische Rekonstruktion mittels vaskularisierter Knochentransplantate kann eine gangbare Therapieoption bei MRONJ der Stufe III sein. Um den kurz-, mittel- und langfristigen Erfolg dieser Methode zu evaluieren, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/Medline, Embase und Central durchgeführt. Die Analyse der 18 eingeschlossenen Studien ergab, dass freie Fibula-Transplantate am häufigsten zur Rekonstruktion eingesetzt werden (80,76 %). In

zehn der 18 Studien waren keine Komplikationen zu beobachten. In fünf Fällen (6,41 %) wurde ein Rezidiv der MRONJ beobachtet. Die Gesamterfolgsrate betrug 96,16 %.

**Schlussfolgerung:** Auf Grundlage der limitierten Studienergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass die Behandlung von Patienten mit einer MRONJ der Stufe III mit freien vaskularisierten Transplantaten eine erfolversprechende Therapiemethode darstellt.

Schipmann S, Metzler P, Rossle M, Zemann W, von Jackowski J, Obwegeser JA, Grätz KW, Jacobsen C.

**Osteopathology associated with bone resorption inhibitors - which role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature.**

J Oral Pathol Med. 2013 Sep;42(8):587-93.

**(»Erkrankungen des Knochens bei Gabe von Knochenresorptionsinhibitoren – welchen Einfluss haben Actinomyceten? Eine Präsentation von 51 Fällen und ein systematischer Literaturreview.«)**

Die Knochenresorptionsinhibitoren-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (Bone resorption inhibitor-related osteopathology of the jaw, BRIOJ) ist eine ernstzunehmende Komplikation, die bei Patienten unter Bisphosphonat-Therapie bzw. Therapie mittels Denosumab eintreten kann. Das Ziel der vorliegenden Fallserie und der systematischen Übersicht war die Analyse, welchen Einfluss die Anwesenheit von Actinomyceten auf die Krankheitsentstehung und den Krankheitsverlauf hat. Dazu wurden die Daten von 51 Patienten analysiert und eine systematische Pubmed-Literaturrecherche durchgeführt. Bei 86,0 % unserer Fälle konnten Actinomyceten nachgewiesen werden, im Vergleich zu 63,3 % der 371 Fälle aus der Literatur. Bei allen unserer Patienten und bei 85,0 % der Patienten aus den anderen Studien konnte eine Assoziation zwischen einem lokalen Risikofaktor und der Entstehung einer BRIOJ ermittelt werden. Eine eindeutige Aussage, ob Actinomyceten lediglich den nekrotischen Knochen kolonisieren oder zu dessen Entzündung mit nachfolgender Nekrose beitragen, ist auf Grundlage der Erkenntnisse nicht möglich.

Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, Curi MM.

**Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review.**

Oral Maxillofac Surg. 2016 Mar;20(1):9-17.

**(»Chirurgisches Management der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers: Eine Literaturübersicht.«)**

Um die verschiedenen chirurgischen Interventionsmethoden zur Behandlung einer BRONJ sowie deren Ergebnisse zu untersuchen, wurde eine systematische Pubmed-Recherche durchgeführt. In den 67 eingeschlossenen Studien konnte eine große Variationsbreite chirurgischer Eingriffe ermittelt werden, die teilweise mit flankierenden Maßnahmen, wie einer hyperbaren Sauerstoffbehandlung, Lasertherapie, Wachstumsfaktoren und Ozon kombiniert wurden.

**Schlussfolgerung:** Auch wenn es zahlreiche Studien zu Behandlungsmethoden einer BRONJ gibt, fehlen gut dokumentierte klinische Berichte zu chirurgischen Interventionen, was darauf zurückgeführt wird, dass es derzeit keine etablierten chirurgischen Protokolle zur Behandlung einer BRONJ gibt.

Utreja A, Almas K, Javed F.

**Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related**

**osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update.**

Odontostomatol Trop. 2013 Jun;36(142):38-46.

**(»Zahnextraktion als Risikofaktor für die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers bei Krebspatienten: Ein Update.«)**

Patienten unter Bisphosphonat-Medikation (BP) weisen ein höheres Risiko auf, an einer BRONJ zu erkranken, als Patienten, die u. a. wegen einer Osteonekrose mit BP behandelt werden. Zusätzlich stellen Zahnextraktionen ein zusätzliches Risiko für die Entstehung einer BRONJ dar. Um den Einfluss einer Zahnextraktion auf die Entstehung einer BRONJ zu untersuchen, wurde eine systematische Recherche in verschiedenen Datenbanken durchgeführt. 22 Studien wurden in die Analyse einbezogen. In 18 Studien wurden Zusammenhänge zwischen Zahnextraktionen und einer BRONJ bei Patienten unter Krebsmedikation untersucht. Es konnte eine Prävalenzrate einer BRONJ von 3,25 % ermittelt werden. In vier Studien waren keine Zusammenhänge zwischen einer Extraktion und einer BRONJ erkennbar.

**Schlussfolgerung:** Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Entstehung einer BRONJ und Zahnextraktion bei Krebspatienten. Dies sollte vor einem Eingriff im Sinne eines Informed Consent an den Patienten vermittelt werden.

Vercruyse H Jr, Backer Td, Mommaerts MY.

**Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: systematic review and a new case series.**

J Craniomaxillofac Surg. 2014 Jul;42(5):377-86.

**(»Outcome nach Knochentransplantation bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose des Kiefers der Stufe III: Ein systematischer Review und eine neue Fallserie.«)**

Derzeit existiert noch kein Goldstandard zur Behandlung einer BRONJ der Stufe III. Es stellt sich die Frage nach dem Behandlungserfolg durch den Einsatz eines Knochentransplantates, da die Risiken einer fehlenden Osseointegration des Transplantates oder die Neuentstehung einer Osteonekrose im Transplantat selber nicht einzuschätzen sind. Um die Erfolgsrate nach mikrochirurgischer knöcherner Rekonstruktion bei BRONJ zu ermitteln, wurden eine systematische Literaturrecherche durchgeführt sowie die Langzeitergebnisse einer eigenen Fallserie mit 31 Patienten präsentiert. Acht Studien, hauptsächlich Fallserien, wurden in die Analyse einbezogen.

**Schlussfolgerung:** Es liegen wenige Daten zu einer fehlenden Osseointegration von freien Knochentransplantaten vor. Die Prävalenzrate von Rezidiven der BRONJ im Transplantat betrug 6,5 %. Die verfügbaren Daten sprechen daher eher für den Einsatz einer freien Knochentransplantation bei der Behandlung refraktärer BRONJ-Fälle der Stufe III.

Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grotz KA.

**Dental implants in patients treated with antiresorptive medi-****cation - a systematic literature review.**

Int J Implant Dent. 2016 Dec;2(1):9.

**(»Dentalimplantate bei Patienten unter antiresorptiver Medikation – ein systematischer Literaturreview.«)**

Eine Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) wird u. a. durch lokale Probleme in der Mundhöhle, wie u. a. Parodontitiden, Prothesendruckstellen und Zahnextraktionen ausgelöst. Da die Vorgehensweise im Rahmen von Implantattherapien bei Patienten mit einer BRONJ nicht Bestandteil der Deutschen Leitlinie zur Medikamenten-assoziierten Osteonekrose ist, wurde dieser systematische Literaturreview durchgeführt. Mittels einer Pubmed-Recherche konnten 50 Artikel identifiziert werden. Die Analyse ergab, dass eine BRONJ durch Implantate oder Zahnersatz bei Patienten getriggert wird, die gegen benigne oder maligne Tumoren behandelt werden. Bei Osteoporose-Patienten wurden nach Implantattherapie keine BRONJ-Fälle beobachtet. Die häufigste Ursache für die Entstehung einer BRONJ scheint schlecht adaptierter Zahnersatz zu sein. Eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe hat einen positiven Einfluss auf die Prävention einer BRONJ.

**Schlussfolgerung:** Implantattherapien können bei Patienten unter antiresorptiver Medikation erfolgreich durchgeführt werden. Eine individuelle Risikoeinschätzung ist zwingend notwendig und Patienten müssen über die potenziellen Risiken einer BRONJ-Entstehung informiert werden. Wenn möglich, sollte auf Augmentationen des Alveolarfortsatzes verzichtet werden. Eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe ist dringend zu empfehlen.

Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME.

**Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review.**

Lasers Med Sci. 2016 Aug;31(6):1261-72.

**(»Die Wirksamkeit einer Lasertherapie bei Behandlung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (BRONJ): Ein systematischer Review.«)**

Die vorliegende Übersichtsarbeit wurde durchgeführt, um positive Effekte durch den Einsatz von Niedrigenergielasern bei der Therapie einer BRONJ zu ermitteln. Dazu wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, Embase und Cochrane Library durchgeführt. Zehn Artikel standen für eine Analyse zur Verfügung. Der Lasereinsatz führte zu besseren Behandlungsergebnissen im Vergleich zu konventionellen chirurgischen und/oder konservativen medikamentösen Therapieansätzen.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination einer Antibiotikaprophylaxe mit einer minimalinvasiven Chirurgie mittels Er:YAG-Laser und einer Niedrigenergielasertherapie in frühen Phasen einer BRONJ sollten als der Goldstandard bei der Behandlung Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen des Kiefers betrachtet werden. ■

In der nächsten Ausgabe **pip** 6/2018:  
Die Bedeutung der Implantatoberflächen

Wollen Sie mehr zu einer bestimmten Arbeit wissen?  
Nutzen Sie unseren Volltext-Service auf [www.frag-pip.de](http://www.frag-pip.de), senden Sie ein Fax an **08025-5583** oder eine E-Mail an [leser@pipverlag.de](mailto:leser@pipverlag.de).  
Wir recherchieren die Gesamtkosten bei den einzelnen Verlagen bzw. Textservices, Sie erhalten eine Gesamtkostenübersicht und können über uns bestellen.  
Für **pip**-Abonnenten sind Recherche, Handling und Versand der Texte kostenlos!