



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>007/091</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S3</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen

### **Autoren der Leitlinie:**

K.A. Grötz, Wiesbaden, J.-U. Piesold, Erfurt und B. Al-Nawas, Mainz

### **Administration / Koordination:**

B.L.J. Schmidt, Wiesbaden

### **Moderation und Monitoring:**

I Kopp, Marburg, AWMF, M. Follmann, Berlin, DKG

### **Literaturrecherche u. epidemiologisch-statistische Bewertung:**

M. Marron, IMBEI Mainz

Datum der Erstellung: 15.04.2012

Geplantes Überarbeitungsdatum: 2015

**Die LL wurde paritätisch von folgenden Gesellschaften bzw. Körperschaften finanziert: DGMKG, DGZMK, BDO, KZBV, BZÄK**

## 1. Einleitung

### 1.1. Gründe für die Erstellung dieser Leitlinie:

Priorisierungsgründe:

- a. Prävalenz und Indikation der Bisphosphonat-Medikation
- b. Relevanz der BP-ONJ
- c. Prävalenz und Inzidenz der BP-ONJ
- d. Therapeutische Unsicherheit und Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation
- e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

#### ad a. Prävalenz der Bisphosphonat-Medikation

Bisphosphonate werden bei unterschiedlichen malignen und benignen Knochenstoffwechselstörungen und bei der Hypercalcämie gegeben. Zu den Hauptindikationen gehören:

- Multiples Myelom
- ossäre Metastasierung solider Tumore (insbesondere des Mamma- und Prostata-Karzinoms)
- Osteoporose (primäre und sekundäre)
- Morbus Paget

Das Mamma- und das Prostata-Karzinom sind die jeweils geschlechtsbezogen häufigsten malignen Tumore mit jeweils zirka 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Neuerkrankungszahl des Multiples Myeloms liegt bei zirka 4.900 pro Jahr in Deutschland.

An den verschiedenen Formen der Osteoporose leiden zirka 8 bis 10 Mio. Menschen in Deutschland. Zirka 150.000 Schenkelhalsfrakturen pro Jahr in Deutschland verweisen auf die Häufigkeit ausgeprägt therapiebedürftiger Patienten.

#### ad b. Relevanz der BP-ONJ

Die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, (*Ruggiero S.L. et al. 2009*)[1] da sie mit relevanten funktionellen Beeinträchtigungen (Kompromittierung der Kaufunktion und der oralen Anteile der Schluck und Sprechfunktion) und insgesamt mit einer Minderung der mundbezogenen Lebensqualität einhergehen kann. Oft ist zur Therapie der manifesten BP-ONJ eine Entfernung der Nekrose im Sinne einer Kasten/Spangenresektion bis hin zur Kontinuitätsresektion unter Intubationsnarkose und stationärer Betreuung erforderlich. Die Rezidivrate ist höher als bei anderen Kieferknochenerkrankungen. Die Rehabilitation nach ausgeheilten BP-ONJ ist anspruchsvoll.

#### ad c. Prävalenz / Inzidenz der BP-ONJ

Die Angaben zur Prävalenz der BP-ONJ sind von vielen Faktoren, die einerseits die tatsächliche Häufigkeit, andererseits die Studienqualität beeinflussen, abhängig.

Einteilung nach Risikoprofil anhand BP-Indikation und BP-Medikation: Drei Kategorien (niedrig, mittel, hoch)

##### 1. niedriges Risikoprofil

BP-Indikation: primäre Osteoporose

BP-Medikation: oral (meist Alendronat) oder i.v. (z.B. Zoledronat 5 mg alle 12 Mo.)

**Prävalenz: 0,1 %**

BP-Medikation < 4 Jahre: 0,04 %  
BP-Medikation > 4 Jahre: 0,21 %  
(Lo JC et al. 2010, LoE III, (Alendronat))[2]

Bei kleineren Kollektiven sind für die primäre Osteoporose und orale BP-Medikationen (Alendronat) deutlich höhere ONJ-Ereignisraten (4 %) (Sedghizadeh PP et al. 2009, LoE III)[3] beschrieben worden. Für die einmal jährliche i.v.-Applikation und kurzem follow-up (Zoledronat) sind niedrigere ONJ-Ereignisraten (Grbic JT et al. 2008, LoE II) [4] beschrieben worden.

[Sondervotum 1 des DVO vom 07.04.2012:

„Eine Kausalität einer ONJ- Entwicklung durch Antiresorptiva bei einer Osteoporosebehandlung lässt sich aus den bisherigen Studien nicht sicher ableiten, da Fälle von Kiefernekrosen auch ohne eine Exposition gegenüber Antiresorptiva beobachtet wurden“]

[Sondervotum 2 des DVO vom 07.04.2012:

„Eine kumulative Zunahme der Inzidenz von Kiefernekrosen bei Antiresorptivatherapie aufgrund einer benignen Grunderkrankung lässt sich aus den derzeitigen Daten nicht ableiten“]

## 2. mittleres Risikoprofil

BP-Indikation: Therapie-induzierte Osteoporose

BP-Medikation: i.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 6 Mo.)

**Prävalenz: 1 %**

(Hines SL et al. 2009, LoE III) [5]

## 3. hohes Risikoprofil

BP-Indikation: Ossäre Metastasen, Multiples Myelom

BP-Medikation: i.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen)

**Prävalenz: 1 bis 19 %**

(Walter C et al. 2010, LoE II, Studie und Übersicht; [6]

Bonomi M et al. 2010, LoE III; [7]

Vahtsevanos K et al. 2009, LoE I, LoE III)[8]

Die Ergebnisse zur Prävalenz hängen offensichtlich bei diesem Patientenkollektiv stark vom Studiendesign ab (pro- vs. retrospektive Untersuchung; Mundhöhleninspektion erfolgt oder nicht)

**Prävalenz** bei Multiplem Myelom **4,9 %** (ohne Inspektion) vs. **20,5 %** (mit Inspektion)

(Walter C et al. 2010, LoE II) [6] direkter Gruppen-Vergleich

### Mögliche Beeinflussung der Prävalenz durch Angiogenesehemmer

Im Vergleich (n = 116) zeigt die alleinige BP-Therapie eine signifikant niedrigere Prävalenz der ONJ gegenüber der Kombination von BP und einem Angiogenesehemmer (Bevacizumab oder Sunitinib) mit 1,1 % versus 16 % (p = 0,008) (Christodoulou C et al. 2009, LoE IV) [9]. Allerdings wurde hierzu nur eine Studie mit geringer Fallzahl gefunden.

[Sondervotum der OPH und DGOP vom 22.11.2011:

„Im Sinne der Evidenzsicherung sollten Inzidenz und Prävalenz von ONJ von BP in Kombination mit direkten und indirekten Angiogenesehemmstoffen erfasst werden. Nach derzeitiger Datenlage, basierend auf den Angaben der Fachinformationen, sind das:

- Bevacizumab
- Pazopanib

- Sunitinib
- mTOR Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus)
- Sorafenib“]

Prävalenz anderer Medikamenten-assoziiertes Kiefernekrosen

Denosumab wies bei onkologischen Indikationen in den Zulassungsstudien ähnliche ONJ-Ereignisraten auf, wie Zoledronat.

Tab. 1: ONJ-Prävalenz unter Denosumab-Medikation

Autor	LoE	Jahr	Indikation	n	Prävalenz ONJ	
					Denosumab	Zoledronat
Henry D et al. [10]	I	2011	Multipl. Myelom & Knochenmetastasen (außer Mamma- & Prostata-Ca.)	1.776	1,1 % (n = 10)	1,3 % (n = 11)
Stopeck AT et al.[11]	I	2010	Meta. bei Mamma-Ca.	2.046	2,0 % (n = 20)	1,4 % (n = 14)
Fizazi K et al. [12]	I	2011	Meta. bei Prostata-Ca.	1.901	2,3 % (n = 43)	1,3 % (n = 25)
Smith MR et al. [13]	II	2009	Th.-induzierte Osteoporose bei Prostata-Ca.	1.486	0 % (n = 0)	Placebo
Cummings SR et al. [14]	II	2009	primäre Osteoporose	7.868	0 % (n = 0)	Placebo

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab zeigte ohne begleitende BP-Medikation eine Prävalenz von 0,3 bis 0,4 % (n = 3560) (*Guarneri V et al. 2010, LoE III*) [15]. Deshalb werden auch diese Wirkstoffe in der LL berücksichtigt.

ad d. Therapeutische Unsicherheit und Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation

Neben der zielgerichteten Therapie der ONJ werden in Zukunft Strategien zur Vermeidung einer Kiefernekrose eine immer größere Bedeutung zukommen.

Das individuelle Risikoprofil für eine ONJ ist sehr unterschiedlich und von vielen einflussnehmenden Faktoren abhängig. Deshalb muss die Prophylaxe und Prävention einer ONJ diesem Risikoprofil angepasst werden, um Über- und Untertherapien zu vermeiden.

Hierfür ist eine bessere Aufklärung der Patienten (*Migliorati CA et al. 2010, LoE III*) [16] und eine intensivere Kommunikation zwischen BP-Verordnenden einerseits und Zahnarzt/MKG-Chirurg andererseits (*Lopez-Jornet P et al. 2010, LoE III*) [17] erforderlich.

ad e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

Behandlungen von manifesten BP-ONJ sind häufig an die Notwendigkeit einer stationären Betreuung wegen intravenöser antiinfektiver Therapie und nasogastraler Sondenernährung gebunden. Sowohl die DRG-basierten Kosten, als auch die stationäre Verweildauer dieser Patienten, wie auch die Häufigkeit längerfristiger ambulanter Nachbehandlungsphasen verweisen auf die ökonomischen Belastungen.

Im Vergleich dazu sind die zu erwartenden finanziellen Aufwendungen für Prophylaxe und Prävention im Rahmen eines regelmäßigen peritherapeutischen Recalls durch den Hauszahnarzt wesentlich niedriger.

## **1.2. Anwender der Leitlinie**

- s. Leitlinienreport

## **1.3. Ausnahmen von der Leitlinie**

- s. Leitlinienreport

## **1.4. Systematische Literaturrecherche / Methodik der Leitlinie / strukturierte Konsensfindung**

- s. Leitlinienreport

### **Definition**

Eine Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ) liegt vor, wenn die Trias

- mehr als 8 Wochen freiliegender Kieferknochen
- BP-Med. in der Anamnese und
- keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese

zutrifft (*Marx RE 2003 [18]; Ruggiero SL et al. 2004 [19]; Ruggiero S.L. et al. 2009 [1]*).

## **2. Ziele der Leitlinie**

Die Leitlinie soll die Prophylaxe vor und die Prävention unter und nach BP-Therapie, sowie die Früherkennung einer BP-ONJ darlegen. Die hierfür notwendige Initiative des BP-Verordnenden in der Patientenaufklärung (*Migliorati CA et al. 2010, LoE III [16]*) und die interdisziplinäre Kommunikation zwischen diesem und dem die Prophylaxe/Prävention Führenden (*Lopez-Jornet P et al. 2010, LoE III [17]*) ist ebenfalls Inhalt der Leitlinie.

Zentrales Ziel der Leitlinie ist somit die Reduktion der Ereigniszahl an Kiefernekrosen durch Verbesserung der Inanspruchnahme der gesetzlichen zahnärztlichen Vorsorge (inklusive der Patienten-eigenen Mundhygiene) durch Patienten mit BP Therapie.

Außerdem soll die Leitlinie Empfehlungen zur maßvollen und notwendigen Therapie der manifesten BP-ONJ erarbeiten.

Daneben soll die Leitlinie andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen benennen und in die peritherapeutische Betreuung einbeziehen.

Behandler, Patienten und Körperschaften sollen in ihrer jeweiligen Entscheidungsfindung unterstützt werden.

### 3. Klinisches Bild

#### 3.1. Symptome

Das Leitsymptom der BP-ONJ ist der langfristig inspektorisch oder sonden-palpatorisch freiliegende Kieferknochen. Weitere wichtige klinische Symptome können sein (Ruggiero S.L. et al. 2009 [1]):

- Foetor ex ore
- Zahnlockerung
- Kieferkammfisteln
- Schwellung (Ödem, Weichgewebeinduration, Fluktuation) und Exsudation
- Schmerz
- spontane Sensibilitätsstörung in der Unterlippe (Vincent Symptom)

Im Vergleich zur infizierten Osteoradionekrose (IORN) zeigte sich kein Unterschied in der durchschnittlichen Größe des betroffenen Kieferareals, aber mehr Läsionen pro Patient bei BP-ONJ. Die Häufigkeit schwerer Komplikationen (Spontanfraktur, extraorale Fisteln) war bei der IORN höher. Spontane Läsionen traten bei IORN, Läsionen nach Zahnentfernungen bei BP-ONJ häufiger auf (Bagan JV et al. 2009, LoE III [20]).

#### 3.2. Mögliche Konsequenzen

Darüber hinaus können folgende orale und periorale Funktionen primär oder als Therapiefolge kompromittiert werden:

- Minderung der Kaufunktion durch
  - Verlust zahntragender Kieferanteile.
  - limitierte Prothesenfähigkeit nach Kieferkammverlust.
  - limitierte kaufunktionelle Rehabilitierbarkeit wegen Indikationseinschränkung für Implantatinsertion
  - Aufhebung der Okklusion bei Kontinuitätsunterbrechung des Kiefers
- Minderung der Schluck- und Sprechfunktion durch
  - dauerhaften oder temporären Verlust der geweblichen Abgrenzung zwischen Mundhöhle und Kieferhöhle (oroantrale Fistel etc.) bzw. Nasenhöhle (oronasale Fistel etc.),
  - dauerhaften oder temporäre orokutane Fistel.
  - Sensibilitätsminderung oder –verlust, insbesondere im Ausbreitungsgebiet des N. alv. inf. (Gefühlsminderung in der Unterlippe)
- Minderung der physiognomischen Funktion durch
  - Verlust der sichtbaren Bezahnung bei Mimik (Zahnverlust),
  - Minderung von Gesichtskonturen und/oder –prominenzen sowie Lippen/Wangenstütze (Kieferdefekte, Zahnverlust)
  - Verlust der vertikalen Höhe im unteren Gesichtsdrittel.
  - dauerhaften oder temporäre orokutane Fistel.
  - Deviation des Unterkiefers nach Kontinuitätsdurchtrennung
- Erhöhung des Risikos eines Rezidives der BP-ONJ durch
  - Prothesendruckstellen
  - insuffiziente Kompetenz zur Sekundärheilung von Weichteilknochenwunden (Extraktionsalveole)
  - Medikamentös induzierte Mukositis

Das Ereignis einer BP-ONJ kann damit zu einer relevanten und dauerhaften Minderung der Lebensqualität führen, abhängig vom Ausmaß des Verlustes an knöchernem Lagergewebe, der wie folgt grob kategorisiert werden kann:

- geringer Knochenverlust (spontan oder durch Dekortikation)
- mäßiger Knochenverlust (spontan oder durch Spangen/Kastenresektion)
- fortgeschrittener Knochenverlust (Spontanfraktur oder Kontinuitätsresektion)

Die Verlaufsformen einer Kiefernekrose bei einer oralen Antiresorptivgabe scheinen milder zu sein als ONJ- Fälle bei Tumor- induzierter Antiresorptivamedikation.

## 4. Versorgungsstrategien, Versorgungsmaßnahmen

### 4.1. Versorgungsziele

- Vermeidung einer ONJ durch
  - Prophylaxe einer BP-ONJ vor Beginn einer BP-Therapie
  - Prävention einer BP-ONJ unter und nach einer BP-Therapie
  - Früherkennungsmaßnahmen
- Verbesserung der Diagnostik bei ONJ-Verdacht
- Verbesserung der Therapie einer ONJ
- Erhalt, Wiederherstellung oder Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität

### 4.2. Vermeidung einer ONJ

#### 4.2.1. Prophylaxe vor BP-Therapie

Eine Sanierung der Mundhöhle von Infektionen und Keimeintrittspforten vor Beginn der BP-Therapie kann die ONJ-Ereignisrate bei onkologischen Patientenkollektiven senken (*Ripamonti CI et al. 2009 [21], LoE II, Dimopoulos MA et al. 2009 [22], LoE II*).

	Ripamonti et al. 2009 [21]				Dimopoulos et al. 2009 [22]	
	alle Pat. (TU, 73 % Mamma-Ca)	ONJ	nur ZA- Med.	ONJ	alle Pat. (MM & ZA)	ONJ
Σ	n = 966	2,9 %	n = 319	6,6 %	n = 128	12,5 %
ohne P.	n = 812	3,2 %	n = 260	7,8 %	n = 38	21,0 %
mit P.	n = 154	1,3 %	n = 59	1,7 %	n = 90	2,2 %
				p = 0,016		p = 0,002

P. = Prophylaxe; TU = Tumor; ZA = Zoledronat; MM = Multiples Myelom

Das Tragen von Prothesen (Druckstellenrisiko) und Zahnentfernungen nach Beginn der BP-Therapie stellen multivariat verifizierbare, unabhängige Risikofaktoren für eine ONJ dar (*Vahtsevanos K et al. 2009 [8], LoE I*). Durch eine prätherapeutische Mundhöhlensanierung können die ONJ-Ereignisraten gesenkt werden (*Haidar A et al. 2009 [23], LoE III*).

Im Einzelnen umfasst dies, soweit von Grunderkrankung und Allgemeinzustand vertretbar (Expertenkonsens)

- die Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten,
- die Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen durch
  - Beginn einer systematischen Parodontaltherapie an erhaltungswürdigen parodontal erkrankten Zähnen (dies kann auch parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
  - Entfernung von teilretinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis,
  - Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden
  - Beginn einer systematischen Periimplantitistherapie an erhaltungswürdigen Implantaten (dies kann auch parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
  - Wurzelspitzenresektionen bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis
  - Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelbehandelter Zähne
- die Sanierung bestehender und die Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten durch
  - Behandlung bestehender Druckstellen (Änderung des Zahnersatzes)
  - Minderung des Druckstellenrisikos durch
    - Anpassung der Prothesenbasis
    - Glätten scharfer Knochenkanten, Exostosen und Tori bei relevantem Risiko zur zukünftigen Mukosaperforation
- Motivation und Instruktion zu überdurchschnittlicher Mundhygiene
- Risikoadaptierte Eingliederung des Patienten in ein Recall-Programm

Die aufgeführten Maßnahmen entsprechen der regulären zahnärztlichen Prophylaxe und Therapie und stellen keine Besonderheit für BP-Patienten dar.

Vor dem Hintergrund der ONJ-Ereignisraten (siehe Kapitel 1.1.c) ist diese Prophylaxe allen o.g. Patienten zu empfehlen, auch Patienten mit der BP-Indikation Osteoporose und oraler BP-Medikation (Lo JC et al. 2010 [2], LoE III, Hines SL et al. 2009 [5], LoE III; Otto S. et al. 2010 [24], LoE III). Dennoch sind individuell Risiko und Nutzen in der Akutphase der Therapie und in der Palliativsituation bei onkologischen Patienten abzuwägen.

Der Beginn einer notwendigen Osteoporosetherapie soll wegen der niedrigen ONJ-Ereignisrate (Lo JC et al 2010 [2], LoE III] durch die zahnärztliche Prophylaxe nicht hinausgezögert werden.

#### **4.2.2. Prävention unter und nach BP-Therapie**

##### **4.2.2.1. Kautelen bei Kieferoperationen**

Operative Eingriffe und Zahnentfernungen sollen bei Patienten unter und nach einer BP-Therapie unter besonderen Kautelen erfolgen. Diese sind im Einzelnen (Expertenkonsens):

- prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung (z.B. 1 g Amoxicillin 1-1-1 oder 0,6 g Clindamycin 1-1-1 oral ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung) (Montefusco V et al. 2008 [25], LoE II) (siehe auch: „Systemische perioperative Antibiotikaphylaxe bei elektiven

Eingriffen im Zahn-, Mund-, Kiefer- (ZMK) und im Mund-, Kiefer und Gesichts- (MKG) Bereich“ [www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-097.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-097.html)

- atraumatische Operation mit sparsamer Periost-Denudierung
- sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten
- primär plastische Deckung

Die Datenlage zeigt einen Benefit für die antibiotische Abschirmung, (*Montefusco V et al. 2008 [25], LoE II*) (MM = Multiples Myelom)

	Montefusco et al. 2008 [25]	
	alle Pat. (MM)	ONJ
Σ	n = 75	n = 8
ohne Antibiotikum	n = 32	n = 8
mit Antibiotikum	n = 43	n = 0
		p = 0,012

Die Häufigkeit des tatsächlichen präventiven Einsatzes von Antibiotika ist mit 16 % bei Zahnärzten und 81 % bei MKG-Chirurgen (*McLeod NM et al. 2009 [26], LoE III*) einerseits heterogen und andererseits begrenzt.

Histologische Zeichen einer Osteomyelitis bei Zahntentfernungen stellen einen starken Risikofaktor (odds ratio 156,96, p < 0,0001) für eine BP-ONJ dar (*Saia G et al. 2010 [27], LoE II*). Solche histologischen Osteomyelitiszeichen können auch noch über 12 Monate nach Zahntentfernungen in 16 % der Fälle nachgewiesen werden (*Kassolis JD 2010 [28], LoE III*).

Deshalb sollte auch bei Eingriffen im unbezahnten Areal auf eine antibiotische Abschirmung nicht verzichtet werden (Expertenkonsens).

#### 4.2.2.2. BP-Therapieprotokolle

Eine Verminderung der BP-Dosis senkt die ONJ-Ereignisrate (*Gimsing P et al. 2010 [29], LoE I*). Ebenso nehmen die Applikationsform (oral vs. i.v.) (*Cartsos VM et al. 2008 [30], LoE III*), die Therapiedauer bzw. Anzahl der Infusionen (*Boonyapakorn T et al. 2008 [31], LoE II*, *Fehm T et al. 2009 [32], LoE II*; *Stumpe MR et al. 2009 [33], LoE III*; *Lo JC et al. 2010 [2], LoE III*) und die Wahl des Präparates (*Hoff AO et al. 2008 [34], LoE II/III*; *Wessel JH et al. 2008 [35], LoE II*; *Kyrgidis A et al. 2008 [36], LoE I*; *Vahtsevanos K et al. 2009 [8], LoE I*) Einfluss auf das Risikoprofil bzw. die ONJ-Ereignisrate. Andererseits liegen Daten vor, die das Benefit einer prolongierten BP-Therapie zur Minderung skelettaler Komplikationen zeigen (*Crawford BS et al. 2009 [37], LoE III*).

Die hier genannten Faktoren helfen das individuelle Risikoprofil abschätzen zu können. Hieraus ergibt sich jedoch keine Empfehlung hinsichtlich der BP-Medikation.

### 4.2.3. Früherkennung einer ONJ

#### 4.2.3.1. Orale Inspektion

Dem Inhalt der ONJ-Definition folgend haben die Inspektion der Mundhöhle und die gezielte Anamneseerhebung die höchste Validität, eine ONJ zu entdecken. Ohne Inspektion wird die eigentliche Prävalenz unterschätzt (*Walter C et al. 2010 [6], LoE II*).

#### 4.2.3.2. Bildgebende Untersuchungen

Für die Früherkennung zeigten die konventionelle Panoramaschichtaufnahme (OPG), die dreidimensionalen Röntgenbildgebungen (CT und DVT) und die Kernspinresonanztomographie (MRT) einen sehr begrenzten bis schlechten Erkenntniszugewinn (*Bisdas S et al. 2008 [38], LoE II, Stockmann P et al. 2009 [39], LoE II, Barragan-Adjemian C et al. 2009 [40], LoE III; Treister N et al. 2009 [41], LoE II*).

Von den nuklearmedizinischen Verfahren zeigte die Positronenemissions-tomographie (PET) eine sehr begrenzte Aussagekraft (*Wilde F et al. 2009 [42], LoE III*), während die Knochenszintigraphie eine gute Korrelation zu späteren ONJ-Ereignissen zeigte (*O’Ryan F.S. 2009 [43], LoE III*).

#### 4.2.3.3. Untersuchung von Knochenbiomarkern (CTX)

Der diagnostische Wert der CTX-Bestimmung (Serum C-Telopeptid Cross-link des Typ I – Kollagen) wird in der Literatur sehr uneinheitlich bewertet.

In zahlenmäßig umfangreichen Studien (*Kunchur R et al. 2009 [44], LoE III; Lee CY & Suzuki JB 2010 [45], LoE IV*) und in Metaanalysen (*Don-Wauchope AC & Cole DE 2009 [46]; Baim S & Miller PD 2009 [47]*) wird keine Korrelation von CTX-Wert zur ONJ-Ereignisrate gesehen.

Eine aktuelle epidemiologisch hoch bewertete (LoE I) Studie sieht eine Korrelation: Bei 78 Patienten (51 orale BP-, 27 i.v.-BP-Medikation) erfolgte prospektiv eine präoperative CTX-Bestimmung und eine standardisiertes OP-Protokoll (schonende OP-Technik, Antibiotika für 7 Tage). Eine BP-ONJ entwickelten 4 Pat. mit oraler BP-Med. (8 %) und 14 Pat. mit i.v.-BP-Med. (52 %). Insgesamt entwickelten 17 von 74 Patienten eine ONJ (23 %). Ein CTX-Wert < 150 pg/ml war signifikant mit BP-ONJ-Ereignis assoziiert ( $p = 0,004$ ) (*Lazarovici TS et al. 2010 [48]*)

Die hier berichteten Prävalenzzahlen sind inplausibel hoch. Bei einem CTX-Wert > 150 pg/ml wurden 9 ONJ-Fälle bei 59 Patienten (15 %) und bei CTX < 150 pg/ml sogar 8 ONJ-Fälle bei 15 Patienten (53 %) beobachtet. Aus der Arbeit ist keine Erklärung für die extrem hohe Ereignisrate ableitbar, so dass das biometrisch gut bewertete Studiendesign nach klinischer Expertenbewertung abzustufen ist (LoE III) und aus klinischer Sicht nur mit Vorsicht Empfehlungen abzuleiten sind.

### 4.3. Diagnostik einer ONJ

#### 4.3.1.1. Orale Inspektion

Dem Inhalt der ONJ-Definition folgend ist die Diagnose ONJ an die Inspektion der Mundhöhle bzw. der Perioralregion (os liber) und die gezielte Anamneseerhebung gebunden.

Dieser Definition im engeren Sinne steht die neue Stadien-Einteilung der AAOMS (*Ruggiero SL et al. 2009 [1]*) entgegen, die als Stadium 0 der ONJ eine „nonexposed variant“ einführt. In einer multizentrischen Fallserie (5 europäische Kliniken,  $n = 332$ ) machte diese Variante 29 % der Fälle aus (*Fedele S et al. 2010 [49], LoE II*).

#### 4.3.1.2. Bildgebende Untersuchung

Für die Therapieplanung der diagnostizierten ONJ wird die konventionelle Panoramaschichtaufnahme (OPG) als unzureichend bewertet, da sie das Ausmaß des

geschädigten Kiefers unterschätzt (Stockmann P et al. 2009 [39], LoE II). Die dreidimensionale Bildgebung weist dagegen eine gute Korrelation zum tatsächlichen intraoperativen Befund auf (Treister NS et al. 2010 [41], LoE IV), und wird deshalb zur Therapieplanung insbesondere Operationsplanung empfohlen (Bisdas S et al. 2008 [38], LoE II; Barragan-Adjemian C et al. 2009 [40], LoE III).

#### 4.3.1.3. Histologische Untersuchung

Eine histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes (ggf. ergänzt durch gezielte Probeentnahmen) dient einerseits dem Ausschluss eines malignen Geschehens (z.B. Metastase, Multiples Myelom-Herd), andererseits der Sicherung der Diagnose ONJ (Expertenkonsens).

### 4.4. Therapie der ONJ

#### 4.4.1.1. Primärtherapie

##### Konservative Therapie, Minimalinvasive Therapie

In Fallsammlungen und Nachbeobachtungen großer Patientenkollektive zeigten die rein konservative Therapie eine Heilungsrate von 23 % (Hoff AO et al. 2008 [34], LoE II/III) und die oberflächliche Abtragung nekrotischer Kieferkammanteile ohne plastische Deckung in 82 % keine Heilung (Lazarovici TS et al. 2009 [50], LoE III).

##### Operative Therapie

Studien zum Outcome der operativen ONJ-Therapie mittels

- schonender, aber vollständiger Nekrosenentfernung (Kieferresektion) und
- sicherer, gut vaskularisierter plastischer Deckung

zeigten auch bei langfristigen Nachkontrollen eine Wundheilungsrate von zirka 90 % (Stockmann P et al. 2010 [51], LoE III; Wilde F et al. 2010 [52], LoE III; Vescovi P et al. 2010 [53], LoE III).

#### 4.4.1.2. Ergänzende Maßnahmen

##### 4.4.1.2.1. obligatorische, ergänzende Maßnahmen

Als notwendige Begleitmaßnahme gelten

- eine systemische Antibiotika-Therapie (bei ONJ meist intravenös) und
- eine ausreichende Anästhesie (bei ONJ oft Intubationsnarkose)

##### 4.4.1.2.2. fakultative, ergänzende Maßnahmen

Als fakultative intraoperative Begleitmaßnahmen können genannt werden

- der Einsatz einer Lasertherapie (Therapielaser und/oder LLLT (Low-Level-Laser-Therapy) (Vescovi P et al. 2010 [53], LoE III) und
- die Fluoreszenzmarkierung (Pautke C et al. 2010 [54], LoE IV)

Als fakultative perioperative Begleitmaßnahmen können genannt werden

- Änderung der Kostform in einem Stufenkonzept:
  - o Orale flüssige oder passierte Kostform bei begrenzter Belastbarkeit des OP-Feldes und kooperativen Patienten.
  - o Temporäre Umgehung der oralen Nahrungspassage durch Ernährungssonden (z.B. nasogastrale Ernährungssonde) bei sehr begrenzter Belastbarkeit des Op-Feldes und/oder geringer Kooperationsmöglichkeit des Patienten.

#### **4.4.2.      Rekonstruktion / Rehabilitation von Kiefer- und Weichteildefekten**

Zur Rekonstruktion und Rehabilitation von Kieferdefekten nach ONJ-Therapie liegen keine Literaturdaten mit hinreichendem statistisch-epidemiologisch Wert vor. Die Mitteilungen beschränken sich auf Kasuistiken und kleine Fallserien, mit meist starker Vorselektion der behandelten Patienten. Schlussfolgerungen für eine Leitlinie oder Behandlungsempfehlungen können auf dieser Basis (noch) nicht abgeleitet werden.

#### **4.4.3.      Rehabilitation der Kaufunktion / Zahnersatzversorgung**

Die Rehabilitation der Kaufunktion (insbesondere mittels Implantat-getragenen Zahnersatz) soll nicht Gegenstand dieser Leitlinie sein.

## **5. Indikationsstellung und Empfehlungen**

### **5.1.    Vermeidung einer ONJ**

Die o.g. Strategien zu Vermeidung einer ONJ umfassen

- die ONJ-Prophylaxe vor Therapie
- die ONJ-Prävention unter und nach einer Therapie
- die Früherkennungsmaßnahmen einer ONJ

Der Verordnende von Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacizumab sollte den Patienten vor Beginn der Therapie über seine Inanspruchnahme der regulären zahnärztlichen Vorsorgeuntersuchung bzw. Behandlung befragen (EG B; Expertenkonsens 15/15).

Der Patient soll über das Risiko einer ONJ (inklusive Einschätzung des Risikoprofils anhand Medikation und Begleitfaktoren) unterrichtet werden (EG A; Expertenkonsens 15/15).

Falls sich der betreffende Patient nicht in regelmäßiger Kontrolle des Hauszahnarztes befindet, soll aufgrund der ONJ-Prävalenzen eine zahnärztliche Vorstellung angeregt werden. (Expertenkonsens 12/15 auf Grundlage der Prävalenzraten Kapitel 1.1.c, Quelle: Evidenztabelle 3.6).

Der Hauszahnarzt sollte über die für die Risikokonstellation relevanten Behandlungsdaten des Patienten unterrichtet werden (EG B; Expertenkonsens). Zur Verbesserung und Vereinfachung der interdisziplinären Kommunikation kann der konsenterte ASO-Laufzettel Anwendung finden (Expertenkonsens 13/16).

Von zahnärztlicher Seite soll Sorge getragen werden, dass die Sanierung von Infektionen und Keimeintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich vor Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacizumab erfolgt (EG A, moderate Evidenz; Quellen: Evidenztabelle 3.1, Ripamonti et al. 2009 [21], LoE II; Dimopoulos et al. 2009 [22], LoE II; Kapitel 4.2.1. Konsens 14/16).

Eine prophylaktische Entfernung Prognose-limitierter, aber erhaltungswürdiger Zähne ist nicht zu empfehlen. Gleiches gilt für verlagerte Zähne, ohne Hinweis auf Schlupfwinkelinfektionen. Ebenso ist Zurückhaltung geboten gegenüber der chirurgischen Therapie apikaler Osteolysen, ohne klinische Symptome einer Infektion (Expertenkonsens 10/16).

Insgesamt umfasst die Sanierung des Zahnstatus bzw. der Mundhöhle Maßnahmen, die auch ohne die o.g. Medikationen sinnvoll und notwendig sind, hier aber zur Risikominderung einer ONJ dienen und deshalb von hoher Bedeutung sind (Expertenkonsens 13/16).

Nach Sanierung der Mundhöhlenbefunde sollte dem Patienten durch den Zahnarzt eine Nachsorge (z.B. mittels Risiko-adaptierter Recall-Intervalle) angeboten werden (Expertenkonsens 13/16).

Diese umfasst auch eine Empfehlung zur Inanspruchnahme von professionellen Mundhygienemaßnahmen und eine Unterweisung zur Verbesserung der Patientenseitigen Mundhygiene (Expertenkonsens 13/16).

Der Patientenkontakt zur Selbsthilfevereinigungen kann sinnvoll sein (Expertenkonsens 14/16)

Der Hauszahnarzt sollte den Verordnenden von Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacizumab über den Verlauf der Sanierung unterrichten (EG B; Expertenkonsens 15/16).

[Sondervotum DGHO:

„Der Hauszahnarzt soll den Verordnenden von Knochen-modifizierenden Substanzen (z. B. Bisphosphonate, Denosumab, Bevacizumab) zeitnah und regelmäßig über die durchgeführten Maßnahmen unterrichten.“]

Zur Verbesserung und Vereinfachung der interdisziplinären Kommunikation kann der konsenterte ASO-Laufzettel Anwendung finden (Expertenkonsens 15/16).

Operative Kiefereingriffe sollen unter und nach einer Bisphosphonat-, Denosumab- oder Bevacizumab-Therapie einerseits auf ihre Indikation hin überprüft werden und andererseits immer unter strengen Infektions- und Wundheilungs-Kautelen erfolgen (EG A, Moderate Evidenz, Quelle: Evidenztabelle 3.2, Montefusco et al. 2008 [25], LoE II, Konsens 16/16)

Der Hauszahnarzt kann dabei auch die Indikation zur Überweisung an einen Spezialisten stellen (EG 0; Expertenkonsens 11/16)

Im Rahmen des Recalls und bei spontanen Wiedervorstellungen sollen von Seiten des Hauszahnarztes auch Maßnahmen zur ONJ-Früherkennung (insbesondere eingehende klinische Untersuchung der Mundhöhle) erfolgen (EG A; Expertenkonsens 15/16).

Bildgebende Verfahren können bedarfsweise Anwendung finden, haben aber für die Früherkennung bzw. als Screening-Untersuchung eine nachgeordnete Bedeutung. Insbesondere für die CTX-Bestimmung zur ONJ-Risikoevaluation und / oder ONJ-Früherkennung liegt keine belastbare Evidenz vor (EG 0, Quelle: Evidenztabelle 3.3 und 3.4, Kapitel 4.2.3.3, Konsens 13/16).

## 5.2. Behandlung einer ONJ

Die o.g. Strategien zu Behandlung einer ONJ umfassen

- die geeignete Diagnostik zur Therapieplanung
- die geeignete Behandlungsmethode der ONJ inklusive notwendiger Begleittherapie
- die geeignete Rezidiv-Nachsorge
- die geeignete Rehabilitation

Bei Verdacht auf Vorliegen einer ONJ soll die zielgerichtete Behandlung in den Händen eines hierfür spezialisierten Behandlers liegen. Die Überweisung kann durch den Verordnenden von Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacizumab, den Hauszahnarzt oder den Hausarzt erfolgen (EG A; Expertenkonsens 16/16)

Anders als bei der Früherkennung ist bei der manifesten ONJ die bildgebende Diagnostik von hohem Stellenwert. Sie soll vor definitiver Therapieplanung erfolgt und ausgewertet sein (EG A, Moderate Evidenz, Quelle: Evidenztabelle 3.4, Stockmann et al. 2009 [39], LoE II; Bisdas et al. 2008 [38], LoE II) Konsens 15/16)

Dabei legt der die ONJ fachlich Behandelnde den Umfang der Diagnostik fest (Expertenkonsens 16/16)

Umschriebene ONJ-Befunde können entweder einer konservativen Therapie (unter engmaschiger Verlaufskontrolle) oder einer begrenzten operativen Therapie (orale systemische Antibiotika-Abschirmung, Lokalanästhesie, umschriebene Dekortikation / Nekrosektomie mit lokaler plastischer Deckung) unter ambulanter Betreuung zugeführt werden (EG 0, niedrige Evidenz, Quelle: Evidenztabelle 3.5, Konsens 13/16)

Ein ausschließliches Zuwarten soll wegen des Risikos der asymptomatischen Progredienz der ONJ vermieden werden (Expertenkonsens 13/16)

Fortgeschrittene und/oder mehrere/multiple ONJ-Befunde sollten einer operativen Therapie nach den o.g. Kautelen (siehe Kap. 4.4) zugeführt werden (EG B; Evidenz moderat, Quelle: Evidenztabelle 3.5, Hoefert et al. 2010 [55], LoE II, Wutzl et al. 2008 [56], LoE II, Konsens 10/16).

Für diese Maßnahmen kann eine detaillierte interdisziplinäre Absprache mit dem Verordnenden von Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacizumab (insbesondere bei umfangreicher onkologischer Begleittherapie) erforderlich sein. Die Wahl der Kautelen (stationäre Betreuung, Intubationsnarkose, i.v.-Antibiotikaabschirmung, temporäre Sondenernährung etc.) legt der die ONJ Behandelnde fest. (Expertenkonsens 16/16).

Es gibt keine klinische Evidenz, die den Erfolg einer Medikationsunterbrechung belegt. Präklinische Daten und pathophysiologische Überlegungen legen die zeitweilige BP-Therapieunterbrechung im Zeitraum der ONJ-Sanierung nahe. Ob und wie lange ggf. eine Therapieunterbrechung erfolgt, ist mit dem BP-Verordnenden abzustimmen (Expertenkonsens 12/16)

Für Maßnahmen zur Kiefer-Rekonstruktion (Defektbeseitigung) und / oder kaufunktionellen Rehabilitation nach ausgeheilter ONJ können zurzeit noch keine evidenzbasierten Empfehlungen formuliert werden (Expertenkonsens 12/16)

## 6. Indikationseinschränkungen

Von den o.g. Maßnahmen zur Vermeidung und / oder Behandlung einer ONJ kann abgesehen werden, wenn übergeordnete Gründe (z.B. palliative Behandlungssituation) dies medizinisch sinnvoll machen und erlauben (Expertenkonsens 16/16)

## 7. Zusammenfassung:

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (ONJ) bei Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab und Bevacicumab ist eine schwerwiegende Therapiefolge, die wichtige Aspekte der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigen kann.

Sinnvoll, notwendig und wirksam sind Maßnahmen zur ONJ-Prophylaxe vor o.g. Medikation, zur ONJ-Prävention unter/nach o.g. Medikation und zur ONJ-Früherkennung im Rahmen der regulären hauszahnärztlichen Betreuung, ggf. unter Einbeziehung von Spezialisten.

Zur Therapie der manifesten ONJ kann bei umschriebenen Befunden eine konservative Therapie oder wenig invasive Operation zielführend sein. In Abgrenzung zu angloamerikanischen Empfehlungen ist für die fortgeschrittene oder multiple ONJ oft eine operative Therapie unter strengen Kautelen medizinisch notwendig.

## 8. Autoren und Teilnehmer an den Konsensusverfahren

### 8.1. von der Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) beauftragte Autoren

Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden	groetz@emaileins.de
Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Mainz	al-nawas@uni-mainz.de
PD Dr. Jörn-Uwe Piesold, Erfurt	joern-uwe.piesold@helios-kliniken.de
LL-Gruppe „Septische Chirurgie“ der DGMKG	

### 8.2. Moderation des Konsensusverfahrens

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF	
Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg	awmf@awmf.org, Kopp@mail.uni-marburg.de
Dr. Markus Follmann, Berlin	follmann@krebsgesellschaft.de

### 8.3. Beteiligte Fachgesellschaften

- s. Leitlinienreport

## 9. Literatur

1. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5 Suppl): p. 2-12.
2. Lo, J.C., et al., *Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(2): p. 243-53.
3. Sedghizadeh, P.P., et al., *Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry*. J Am Dent Assoc, 2009. **140**(1): p. 61-6.
4. Grbic, J.T., et al., *Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial*. J Am Dent Assoc, 2008. **139**(1): p. 32-40.
5. Hines, S.L., et al., *Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **117**(3): p. 603-9.
6. Walter, C., et al., *Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Head Face Med, 2010. **6**(1): p. 11.
7. Bonomi, M., et al., *Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis*. Med Oncol, 2010. **27**(2): p. 224-9.
8. Vahtsevanos, K., et al., *Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. J Clin Oncol, 2009. **27**(32): p. 5356-62.
9. Christodoulou, C., et al., *Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone*. Oncology, 2009. **76**(3): p. 209-11.
10. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1125-32.
11. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study*. J Clin Oncol, 2010.
12. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. Lancet, 2011. **377**(9768): p. 813-22.
13. Smith, M.R., et al., *Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(8): p. 745-55.
14. Cummings, S.R., et al., *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 2009. **361**(8): p. 756-65.
15. Guarneri, V., et al., *Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **122**(1): p. 181-8.
16. Migliorati, C.A., K. Mattos, and M.J. Palazzolo, *How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care*. J Am Dent Assoc, 2010. **141**(5): p. 562-6.
17. Lopez-Jornet, P., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study*. J Eval Clin Pract, 2010. **16**(5): p. 878-82.
18. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(9): p. 1115-1117.
19. Ruggiero, S.L., et al., *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(5): p. 527-34.
20. Bagan, J.V., et al., *Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009. **14**(12): p. e616-9.
21. Ripamonti, C.I., et al., *Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan*. Ann Oncol, 2009. **20**(1): p. 137-45.
22. Dimopoulos, M.A., et al., *Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid*. Ann Oncol, 2009. **20**(1): p. 117-20.
23. Haidar, A., et al., *Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw*. Scand J Urol Nephrol, 2009. **43**(6): p. 442-4.
24. Otto, S., et al., *Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study*. J Craniomaxillofac Surg, 2010.

25. Montefusco, V., et al., *Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(11): p. 2156-62.
26. McLeod, N.M., M.C. Bater, and P.A. Brennan, *Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2010. **48**(4): p. 301-4.
27. Saia, G., et al., *Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(4): p. 797-804.
28. Kassolis, J.D., et al., *Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaws?* Bone, 2010. **47**(1): p. 127-30.
29. Gimsing, P., et al., *Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 973-82.
30. Carstos, V.M., S. Zhu, and A.I. Zavras, *Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people*. J Am Dent Assoc, 2008. **139**(1): p. 23-30.
31. Boonyapakorn, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies*. Oral Oncol, 2008.
32. Fehm, T., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment*. Breast, 2009. **18**(4): p. 213-7.
33. Stumpe, M.R., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Head Neck, 2009. **31**(2): p. 202-6.
34. Hoff, A.O., et al., *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 826-36.
35. Wessel, J.H., T.B. Dodson, and A.I. Zavras, *Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study*. J Oral Maxillofac Surg, 2008. **66**(4): p. 625-31.
36. Kyrgidis, A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4634-8.
37. Crawford, B.S., et al., *Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal complications in patients with cancer*. Cancer Invest, 2009. **27**(10): p. 984-8.
38. Bisdas, S., et al., *Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients*. Clin Radiol, 2008. **63**(1): p. 71-7.
39. Stockmann, P., et al., *Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study*. Clin Oral Investig, 2009.
40. Barragan-Adjemian, C., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography*. Cells Tissues Organs, 2009. **189**(1-4): p. 284-8.
41. Treister, N., et al., *Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Oral Dis, 2009. **15**(1): p. 88-92.
42. Wilde, F., et al., *Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009. **107**(3): p. 412-9.
43. O'Ryan, F.S., et al., *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(7): p. 1363-72.
44. Kunchur, R., et al., *Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(6): p. 1167-73.
45. Lee, C.Y. and J.B. Suzuki, *CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study*. Implant Dent, 2010. **19**(1): p. 29-38.
46. Don-Wauchope, A.C. and D.E. Cole, *The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw*. Clin Biochem, 2009. **42**(10-11): p. 1194-6.
47. Baim, S. and P.D. Miller, *Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(4): p. 561-74.
48. Lazarovici, T.S., et al., *Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(9): p. 2241-7.
49. Fedele, S., et al., *Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series*. Am J Med, 2010. **123**(11): p. 1060-4.

50. Lazarovici, T.S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(4): p. 850-5.
51. Stockmann, P., et al., *Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up*. Support Care Cancer, 2010.
52. Wilde, F., et al., *The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010.
53. Vescovi, P., et al., *Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT)*. Lasers Med Sci, 2010.
54. Pautke, C., et al., *Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(1): p. 125-9.
55. Hoefert, S. and H. Eufinger, *Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **69**(2): p. 362-80.
56. Wutzl, A., et al., *Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Head Neck, 2008. **30**(9): p. 1224-30.

<b>Erstellungsdatum:</b>	2007
<b>Überarbeitung von:</b>	04/2012
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	04/2015

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

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**