



**Leitlinienreport zur S3-Leitlinie:
Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ)**

AWMF-Register-Nr. 007-091
Stand 12/2018

Kontakt

Federführender Autor: Dr. med. Dr. med. dent. Eik Schiegnitz
(eik.schiegnitz@unimedizin-mainz.de)
Koordinator: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Knut A. Grötz

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich und Zweck

2.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe für die Publikation der S3-Leitlinie Antiresorptiva- assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 15.04.2012: Beteiligung von Interessensgruppen

2.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe für die Publikation der Aktualisierung der S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 14.01.2017: Beteiligung von Interessensgruppen

3. Methodologische Exaktheit

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

6. Verbreitung und Implementierung

1. Geltungsbereich und Zweck

- **Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas und Zielorientierung der Leitlinie**

Priorisierungsgründe

Gründe für die Erstellung dieser Leitlinie bestehen durch

- Prävalenz und Indikation der Antiresorptiva (AR)-Medikation
- Relevanz der AR-ONJ
- Prävalenz und Inzidenz der AR-ONJ
- Therapeutische Unsicherheit und Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation
- Gesundheitsökonomische Bedeutung

Erläuterungen ad a-e: siehe Langversion der Leitlinie

Ausnahmen von der Leitlinie

Nicht unter diese Leitlinie fallen Anwendungen von AR zu rein diagnostischen Zwecken oder zu therapeutischen Zwecken, bei denen das AR nicht zur Therapie beiträgt, z.B. in der Nuklearmedizin.

Die Leitlinie beschäftigt sich nicht mit der Indikation zur AR-Therapie.

- **Patientenzielgruppe**

Patienten mit vorgesehener, laufender oder stattgehabter Medikation durch Bisphosphonate, Denosumab und / oder Bevacizumab

- **Versorgungsbereich**

ambulante und stat. Einrichtungen, die mit der Versorgung dieser Patienten betraut sind (z.B. Praxen, CCC (Comprehensive Cancer Center), Tumorzentren (zur Anwendung im internen Qualitätsmanagement))

- **Anwenderzielgruppe/Adressaten**

AR-Verordnende, insbesondere aus den Facharztgruppen

- Hämatologie / Onkologie, Rheumatologie
- Gynäkologie
- Radioonkologie
- Osteologie
- Endokrinologie

Mit der oralen und perioralen Prophylaxe, Prävention und Therapie befasste

- Zahnärzte, Zahnärzte mit Tätigkeitsschwerpunkten
- Zahnärzte für Parodontologie
- Zahnärzte für Oralchirurgie.
- Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen

und Ärztinnen und Ärzte, die ohne therapeutische Maßnahmen bei den betroffenen Patienten in die Diagnostik der AR-ONJ involviert sein können

- Radiologe

- Nuklearmediziner
- Pathologen

und zur Information von

- Nephrologen, Internisten, Unfallchirurgen, Allgemeinmediziner, Urologen, Pädiater
- Pflegekräfte
- Grundlagen-Wissenschaftlern.

2.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe für die Publikation der S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 15.04.2012: Beteiligung von Interessensgruppen

o Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Beteiligte Fachgesellschaft/ Organisation	Kürzel	Vertreter/Experte	31.03.11 T=Teilnahme	22.09.11 T=Teilnahme	Schrift. Umlaufverfahren	Angabe Interessen-Konflikt J=liegt vor
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	AWMF	Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg Dr. Markus Follmann, Berlin	T	T	Ø	Ø J
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (LL-Gruppe „Septische Chirurgie“ der DGMKG)	DGMKG	Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden	T	T	Z	J
		PD Dr. Jörn-Uwe Piesold, Erfurt	T	T		J
		Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Mainz	T	T		J
Administration/Kooperation Lenkungsgruppe		Dr. Bastian L.J. Schmidt, Wiesbaden	T		Ø	J
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	siehe AGs				
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin	ASORS	Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden	T	T	Z	J

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	AGO	PD Dr. Marcus Schmidt, Mainz, Vertretung für Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Erlangen	T	T	Z	J
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	AIO	Prof. Dr. Orhan Sezer, Hamburg			Z	J
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie	AUO	Prof. Dr. Andreas Böhle, Bad Schwartau		T	Z	J
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie	ARO	Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Mainz			Z	
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie	AHMO	Dr. Sebastian Hoefert, Tübingen	T	T	Z	J
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie	OPH	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen			Z	J
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie	DGOP				Z	
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	DGHN O				Z	
Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund-Kieferheilkunde	DGZM K	Prof. Dr. Dr. H. Schliephake, Göttingen Dr. Ursula Schütte Dr. Anke Weber (Leitlinienbeauftragte)			Z	
Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie	AG Ki	Prof. Dr. Dr. Emeka Nkenke, Erlangen	T	T	Z	J
		Dr. Michael Brass, Ingelheim				
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AK OPOM	Dr. Sebastian Hoefert, Tübingen (Vertretung für Prof. Dr. Dr. Martin Kunkel, Bochum)	T	T	Z	J

Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	Prof. Dr. Dr. T. Beikler (Vertretung für Prof. Dr. W. Raab, Düsseldorf)			Z	
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie	DGP	Prof. Dr. Reiner Mengel, Marburg	T	T	Z	J
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Prof. Dr. H.-J. Wenz, Kiel			Z	J
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen	BDO	Dr. Martin Ullner (Vertretung für Dr.Dr. Wolfgang Jakobs, Speicher)	T	T	Z	J
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Medizinische Physik und Strahlenbiologie	DEGR O	Prof. Dr. Volker Budach, Berlin			Z	
Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen und Supportive Therapie	AG NW- SUPP O	Dr. Dorothea Riesenbeck, Recklinghausen	T	T	Z	J
Arbeitskreis Lebensqualität	AK LQ	Dr. Steffi Pigorsch, München			Z	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	DGHO	Prof. Dr. Orhan Sezer, Hamburg			Z	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	PD Dr. Marcus Schmidt, Mainz	T	T	Z	J
		Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim				
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. Andreas Böhle, Bad Schwartau, PD Dr. Stefan Hinz, Berlin		T	Z	J
DGU-Arbeitskreis Onkologie	AKO		T		Z	J
Deutsche Gesellschaft für Osteologie	DGO	Prof. Dr. Franz Jakob, Würzburg		T	Z	J
Dachverband Osteologie	DVO	Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk Heidelberg	T		Z	J
		Prof. Dr. P. Hadji, Marburg				J

Deutsche Akademie für osteologische und rheumatologische Wissenschaften	DAdor W	Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin			Z	
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Knochenstoffwechsel	DGE	Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk, Heidelberg	T		Z	J
Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie	DG KliPha	PD Dr. Werner Kullmann, Hannover	T	T	Z	J
		PD Dr. C. Schindler, Dresden				J
Deutsche Röntgengesellschaft	DRG	Dr. Sotirios Bisdas Tübingen		T	Z	J
AG Kopf-Hals-Diagnostik		Dr. Sotirios Bisdas Tübingen		T	Z	J
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	DGN	Prof. Dr. Dr. Chr. Menzel	T	T	Z	J
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	DEGU M	Prof. Dr. Dr. Robert Sader, Frankfurt			Z	J
Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich	DÖSA K	Prof. Dr. Dr. Bilal, Al-Nawas, Mainz	T	T	Z	J
		PD Dr. Dr. Chr. Pautke				
		Dr. Pit Jacob Voss, Freiburg	T	T		J
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	DGP	Prof. Dr. V. Krenn, Trier			Z	
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Michael Frank, Frankfurt	T		Z	J
		Dr. Peter Boehme, Berlin				
Bundeszahnärztekammer	BZÄK	Dr. Michael Frank, Frankfurt	T		Z	J
		Dr. Peter Boehme, Berlin				
Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom	APMM	Dr. Rolf Pelzing			Z	
		Martina Weber				

Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs	FSH	Karin Meißler Heidmarie Haase		T	Z	J
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	BPS	Hans-Dieter Bokemeyer			Z	J
		Karl-Heinz Klöpfer, Darmstadt				J
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik	IMBEI	Dr. Manuela Marron, Mainz	T	T	Ø	Ø
		Ulrike Scheidemann-Wesp, Mainz	T	T		Ø

Teilnahme (T) im Rahmen der Präsenztreffen zur Konsensfindung, Ø = nicht erforderlich

Zustimmung (Z) im schriftlichen Umlaufverfahren; Ø = nicht erforderlich

2.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe für die Publikation der Aktualisierung der S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 14.01.2017: Beteiligung von Interessensgruppen

Gesellschaft		Beauftragte/r	Teilnahme Konsensus-Konferenz am 14.01.2017	Erklärung über Interessenkonflikte liegt vor
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.	AWMF	Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Dr. Dr. Eik Schiegnitz, Mainz	Ja	Ja
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	Siehe AGS		
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin	ASORS	Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden	Ja	Ja
		Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	AGO	Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz	Ja	Ja

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	AIO	Prof. Dr. med. Karin Jordan, Halle	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie	AUO	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie	ARO	Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Mainz	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie	AHMO	PD Dr. Dr. Sven Otto, München	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie	OPH	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie	DGOP	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	DGHNO	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund-Kieferheilkunde	DGZMK	Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie	AG Ki	Dr. Dr. Oliver Ristow, Heidelberg	Ja	Ja
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AK OPOM	Dr. Dr. Sebastian Hoefert, Tübingen	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	PD Dr. Ingmar Staufenberg	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie	DG Paro	Prof. Dr. Reiner Mengel, Marburg	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Prof. Dr. H.-J. Wenz, Kiel	Ja	Ja
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen	BDO	Dr. Martin Ullner, Hochheim	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Medizinische Physik und Strahlenbiologie	DEGRO	Dr. Dorothea Riesenbeck, Recklinghausen	Ja	Ja

Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen und Supportive Therapie	AG NW-SUPPO	Dr. Dorothea Riesenbeck, Recklinghausen	Ja	Ja
Arbeitskreis Lebensqualität	AK LQ	Dr. Steffi Pigorsch, München	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	DGHO	Prof. Dr. med. Karin Jordan, Halle	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
DGU-Arbeitskreis Onkologie	AKO	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Osteologie	DGO	Prof. Dr. Franz Jakob, Würzburg	Nein	Nein
Dachverband Osteologie	DVO	Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin Prof. Dr. Franz Jakob, Würzburg	Nein Nein	Nein Nein
Deutsche Akademie für osteologische und rheumatologische Wissenschaften	DAdorW	Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Knochenstoffwechsel	DGE	Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk, Heidelberg	Nein	Nein
Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie	DG KliPha	PD Dr. C. Schindler, Dresden	Ja	Ja
Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer	AKZ	PD Dr. C. Schindler, Dresden	Ja	Ja
Deutsche Röntgengesellschaft	DRG	PD Dr. Sönke Langner, Greifswald	Nein	Nein
AG Kopf-Hals-Diagnostik		PD Dr. Sönke Langner, Greifswald	Nein	Nein

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	DGN	Prof. Dr. Dr. Chr. Menzel	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	DEGUM	Dr. Dr. Pit Voss, Freiburg	Ja	Ja
Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich	DÖSAK	Prof. Dr. Dr. Christoph Pautke	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	DGP	Prof. Dr. V. Krenn, Trier	Nein	Nein
		Professor Dr. med. Abbas Agaimy, Erlangen	Nein	Nein
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.		Prof. Dr. Veith Krenn, Trier	Nein	Nein
		Professor Dr. med. Abbas Agaimy, Erlangen	Nein	Nein
Bundeszahnärztekammer	BZÄK	Dr. Michael Frank, Frankfurt	Ja	Ja
	KZBV	Dr. Michael Frank, Frankfurt	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiple Myelom	APMM	Dr. Rolf Pelzing	Nein	Nein
		Martina Weber	Nein	Nein
Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs	FSH	Heidi Haase	Ja	Ja
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	BPS	Hans-Dieter Bokemeyer	Nein	Nein
		Karl-Heinz Klöpfer, Darmstadt	Nein	Nein
Orthopädische Gesellschaft für Osteologie	OGO	Prof. Dr. Christopher Niedhart, Heinsberg	Ja	Ja
Deutsche Osteonkologische Gesellschaft	DOG	Prof. Dr. Florian Schütz, Uni Heidelberg	Nein	Nein

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

- **Formulierung von Schlüsselfragen**
- **Verwendung existierender Leitlinien zum Thema**
- **Systematische Literaturrecherche**
- **Auswahl der Evidenz**
(s. Tab. 1 und Abb. 2: Flussdiagramm)
- **Bewertung der Evidenz** (s. Tab. 2 und Anhang 1 :Checklisten)
- **Erstellung von Evidenztabellen** (s. Tab. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6)

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

- **Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**
- **Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes**
- **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden (s. Abb. 1 und Tab. 3)**

Umsetzung der o.g. Vorgehensweise:

Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur Methodik für die Publikation der S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 15.04.2012

Der Methodik von GRADE¹ (Kunz et al. 2008; Guyatt et al. 2011) folgend wurden zunächst zwei PICO-Fragen² formuliert, um die Selektionskriterien (Suchwörter, Verknüpfungen, Ein- und Ausschlusskriterien) für die Literaturrecherche zu definieren:

„Welche Vor- bzw. Nachteile hat eine systematische Mundhöhlen-Betreuung zur Prophylaxe, Prävention und Früherkennung einer BP-ONJ bei unterschiedlichen BP-Patientenkollektiven im Vergleich zum Verzicht auf diese Maßnahmen in Bezug auf die Komplikations- und Nebenwirkungsrate, Erkrankungshäufigkeit und Lebensqualität?“

„Welche Vor- und Nachteile haben chirurgische Konzepte zur Behandlung und Rehabilitation für Patienten mit BP-ONJ im Vergleich zu konservativen Behandlungskonzepten in Bezug auf die Komplikations- und Nebenwirkungsrate, funktionelle Kompromittierung und Lebensqualität?“

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche mit PubMed. Als Suchwörter wurden alle therapeutisch eingesetzten Substanzen der Gruppe der Bisphosphonate und alle Umschreibungen für Kiefernekrose verwendet, um eine hohe Vollzähligkeit zu erzielen (Tabelle 1). Verknüpft wurden diese mit Suchwörtern, die den Zielrichtungen der Leitlinie, Prophylaxe, Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Fragen der Inzidenz bzw. Prävalenz und Risikofaktoren, entsprachen.

In der am 09.09.2010 durchgeführten Literaturrecherche wurden insgesamt 941 Publikationen gefunden. Aufgrund einer Handrecherche wurden sieben weitere Publikationen in die Bewertung eingebracht. Insgesamt wurden 948 Publikationen

¹ GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation [Kunz et al. 2007]

² PICO = Population, Intervention, Controle-Intervention, Outcome

gesichtet. Die systematische epidemiologisch-statistische Bewertung der Publikationen erfolgte nach einem projektbezogenen, standardisierten Verfahren innerhalb einer speziell angelegten Access-Literaturdatenbank. Details des Verlaufes der Literaturidentifizierung sind in Abbildung 1 dargestellt.

Alle Abstracts wurden gemäß vereinbarten Ein- und Ausschlusskriterien für die weitere ausführliche Bewertung geprüft. Einschlusskriterien waren Publikationsjahr ab 2003 (einschließlich), Sprache der Publikation (englisch oder deutsch), Studiengröße (mindestens 50 einbezogene Probanden), Studie am Menschen und Primärliteratur. Ausgeschlossen wurden Ökologische Studien, Case Reports, Case Serien, Expertenmeinungen, Anekdoten, Comments und Doppelpublikationen. Nach Sichtung der Abstracts verblieben 87 ausführlich zu bewertende Publikationen. Zusätzlich wurden 13 Publikationen wegen besonderer Fragestellungen und fünf Metaanalysen eingeschlossen und somit insgesamt 105 Publikationen ausführlich epidemiologisch-statistisch bewertet.

Die epidemiologisch-statistische Bewertung der Primärliteratur erfolgte mittels projektbezogenem Fragebogen (Checkliste in Anhang 1). Die Entwicklung des Fragebogens und die Berechnung der Qualitätspunkte zur Einstufung der Qualität der Publikationen erfolgte unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien von CONSORT (Begg et al. 1996; Moher et al. 2001; Zwarenstein et al. 2008), STROBE (Vandenbroucke et al. 2007) und nach der Delphi Criteria List (Verhagen et al. 1998). In die epidemiologisch-statistischen Qualitätspunkte der Publikationen flossen sowohl das Design der Studie als auch die Durchführung der Studie und die Darstellung der Publikation ein. Der Fragebogen umfasste 41 Fragen zu den folgenden Bereichen: Studiendesign, Zeitraum der Durchführung, Rekrutierung und Follow-up, Auswahl der Population, Ein- und Ausschlusskriterien, Fallzahlschätzung, Vergleichsgruppen, Randomisierung, Studiengröße, Qualitätsaspekte der epidemiologischen Methodik, Definition von Zielkriterien, Basischarakteristika der Patienten, Details der Behandlung mit Bisphosphonaten, Anzahl durchgeführter Untersuchungen, Qualität der statistischen Analyse, Beachtung von Einflussfaktoren, Adjustierung, Standardisierung, Berücksichtigung von Selektionsbias, Informationsbias und Limitationen. Metaanalysen wurden wegen ihres unterschiedlichen Ansatzes nach der PRISMA Checkliste (Liberati et al. 2009) bewertet.

Auf Basis der detaillierten epidemiologisch-statistischen Qualitätskriterien des Fragebogens erfolgte eine Gesamtbeurteilung in vier Qualitätsstufen von hoch (LoE I) über moderat (LoE II) und niedrig (LoE III) zu sehr niedrig (LoE IV). Der in dieser qualitativen Gesamtbeurteilung berücksichtigte Score, der aus Basispunkten durch das Studiendesign und den Auf- und Abwertelementen auf Grundlage des Fragebogens besteht, ist in Tabelle 2 dargestellt (Schunemann 2009; Balshem et al. 2011; Guyatt et al. 2011).

Basierend auf der epidemiologisch-statistischen Literaturbewertung der einzelnen Studien zu den sechs verschiedenen Fragestellungen (Tabelle 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 und 3.6 im Anhang) sind die Evidenztypen gemäß den Vorschlägen von AWMF und ÄZQ, Leitlinienmanual 2001 (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien/leitlinien-manual.html>) gebildet worden (Tabelle 4). Die den jeweiligen Aussagen zugeordneten LoE und die Bezüge zu den jeweiligen Evidenztabelle sind im Text angegeben. Auf der Basis des LoE I bis IV wurde gemäß des Nationalen Programms für Versorgungsleitlinien (NVL-Programm) [NVL 2004] für die einzelnen Aussagen im Leitlinienentwicklungsprozess die Festlegung der Empfehlungsgrade A, B oder 0 vergeben (Abbildung 2 siehe Anhang). Auf dem Weg

der Formulierung und Graduierung der Empfehlung wurde innerhalb der Expertengruppe Konsens hergestellt.

Strukturierte Konsensfindung

Die Empfehlungsgrade berücksichtigen neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, die klinische Relevanz der Effektstärke und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Diese klinische Wertung mit endgültiger Formulierung und Graduierung der Empfehlungen erfolgte durch die Experten der Leitliniengruppe im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung.

Der Prozess der Konsensusfindung wurde von einer neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatorin begleitet. Dabei wurde die Technik des nominalen Gruppenprozesses eingesetzt. Jeder teilnehmenden Fachgesellschaft/Organisation stand im Konsensusverfahren eine Stimme zur Verfügung stehen. Das Mandat wurde schriftlich von der Organisation erklärt. Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt.

Die Konsensfindung fand in zwei Sitzungen statt am 31.03. und 22.09.2011. Der Ablauf des Nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich jeweils wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Gelegenheit zu Rückfragen an Autoren und Methodiker
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu?
- Formulierung von Alternativen, ggf. Ergänzungen
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen, Feststellung des Diskussionsbedarfs
- Debattieren / Diskussion, Erarbeitung von Lösungsvorschlägen
- Endgültige Abstimmung

Wiederholung der Schritte für jede Empfehlung, abschließend Feststellung der Konsensstärke.

Für Bereiche, in denen kein Konsens erzielt wurde oder ein Sondervotum beantragt wurde, sind die unterschiedlichen Positionen im Kapiteltext dargelegt.

Tabelle 1: Rechenschritte zur epidemiologisch-statistischen Beurteilung der Literatur

<p>1. Recherche in Pubmed mit den Suchwörtern: "bisphosphonate OR risedronate OR ibandronate OR alendronate OR pamidronate OR etidronate OR etidronic acid OR clodronate OR clodronic acid OR tiludronate OR zoledronate OR zoledronic acid OR sunitinib OR denosumab OR bevacizumab OR BP"</p>
<p>2. Recherche in Pubmed mit den Suchwörtern: "(jaw OR alveolar OR jawbone OR maxilla OR mandible) AND (osteonecrosis OR necrosis OR phossy jaw OR phosphorus necrosis of the jaw OR osteochemonecrosis OR osteomyelitis OR ONJ)"</p>
<p>3. Recherche in Pubmed mit den Suchwörtern: "causes OR etiology OR risk factors OR prevention OR screening OR treatment OR managing OR quality of life OR early detection OR recall OR therapy OR intervention OR diagnosis OR rehabilitation OR prophylaxis OR recidive OR functional OR incidence OR prevalence"</p>
<p>4. Verknüpfung der Pubmed-Recherchen 1, 2 und 3 mit „AND“.</p>

Tabelle 2: Bewertungskriterien und erreichbare Qualitätsstufen bei der Gesamtbeurteilung der einzelnen Studien.

Bewertungskriterien	Hintergrund	Bewertung	Gesamtscore	Qualitätsstufen
Studiendesign	Einstufung gemäß der Wertigkeit von Studien hinsichtlich Evidenz (Bsp. : randomisierte, kontrollierte, Doppelblind-Studie: 4 Punkte, prospektive Kohortenstudie: 2 Punkte, Fallbericht: 0 Punkte)	0 bis 4 Basispunkte	Möglicher Gesamtscore: zwischen - 4 bis + 5 Punkte	Insgesamt erreichbare Qualitätsstufen: - 4 bis - 2 Punkte: sehr niedrig -1 bis 0 Punkte: niedrig 1 bis 2 Punkte: moderat 3 bis 5 Punkte: hoch
Präzision (Studiengröße)	Abzug bei nicht ausreichender Studiengröße unter Berücksichtigung des jeweils untersuchten Zusammenhangs	Abzug: 0 bis 2 Punkte		
Berücksichtigung von Confoundern	Zusatzpunkte bei Berücksichtigung bzw. bei unwahrscheinlicher Erklärung des Effektes durch einen Confounder	Plus: 0 bis 1 Punkt		
Mängel in Studiendesign, -durchführung und/oder Berichterstattung	Abzug bei Mängeln z.B. bei fehlender Charakterisierung der Patienten, Nicht-Berücksichtigung von gravierenden Limitationen.	Abzug: 0 bis 2 Punkte		

Tab. 3.1 Studien mit Zielrichtung Prophylaxe

					Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe					
PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitäts- punkte	Studientyp	Basispunkte (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahr- scheinlich	Studien- mängel	Qualitäts- stufe
18689864	Dimopoulos, MA [1]	2009	Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid	15.75	Prospektive Kohortenstudie	2	0	0	-1	Moderat
18647964	Ripamonti, CI [2]	2009	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	15.25	Prospektive Kohortenstudie	2	0	0	-1	Moderat

18663482	La Verde, N [3]	2008	Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution	6.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-2	Niedrig
17922879	Barker, K [4]	2007	Survey of members of myeloma UK on biphosphonates-associated jaw osteonecrosis	4.75	Querschnittsstudie	1	-1	0	0	Niedrig
19195232	Dao, V [5]	2008	Bisphosphonate use and health history questionnaire	2.75	Querschnittsstudie	1	0	0	-2	Niedrig

Tab. 3.2 Studien mit Zielrichtung Prävention

					Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe					
PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitätspunkte	Studientyp	Basispunkte (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahrscheinlich	Studienmängel	Qualitätsstufe
18574158	Kyrgidis, A [6]	2008	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients	21.50	Krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie	2	0	1	0	Hoch
19021059	Montefusco, V [7]	2008	Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates	18.25	Nested Fall-Kontrollstudie	2	0	0	0	Moderat
20070853	Lund, T [8]	2010	Multiple myeloma: changes in serum C-terminal telopeptide of collagen type I and bone-specific alkaline	11.50	Nested Fall-Kontrollstudie	2	0	0	-1	Moderat

			phosphatase can be used in daily practice to detect imminent osteolysis							
20436104	Migliorati, CA [9]	2010	How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care	9.25	Querschnittsstudie	1	-1	0	0	Niedrig
18201600	Grant, BT [10]	2008	Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases	9.00	Querschnittsstudie	1	-1	0	-1	Niedrig
20663005	Lopez-Jornet, P [11]	2010	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study	8.75	Querschnittsstudie	1	0	0	-1	Niedrig
19748711	Rogers, SN [12]	2009	A survey of consultant	5.00	Querschnittsstudie	1	0	0	-1	Niedrig

			members of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws							
19241981	McLeod, NM [13]	2009	Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK	1.00	Querschnittsstudie	1	0	0	-2	Niedrig
18501105	Cafro, AM [14]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid	18.75	Prospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig

17760533	Fugazzotto, PA [15]	2007	Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices	10.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig
20147814	Lee, CY [16]	2010	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	9.75	Nicht randomisierte, kontrollier-te, quasi-experimentelle Studie	1	-1	0	-2	Sehr niedrig

Tab. 3.3 Studien mit Zielrichtung Früherkennung

					Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe					
PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitätspunkte	Studientyp	Basispunkte (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahrscheinlich	Studienmängel	Qualitätsstufe
20728033	Lazarovici, TS [17]	2010	Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates	16.25	Nicht randomisierte, kontrollierte, quasi-experimentelle Studie	1	-1	0	0	Niedrig
19446200	Kunchur, R [18]	2009	Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws	10.00	Krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
20399289	Kassolis, JD [19]	2010	Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaws?	5.50	Histologische Untersuchung	2	-1	0	-1	Niedrig

Tab. 3.4 Studien mit Zielrichtung Diagnostik

PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitäts- punkte	Studientyp	Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe				
						Basispunkte (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahr- scheinlich	Studien- mängel	Qualitäts- stufe
18695259	Estilo, CL [20]	2008	Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy	16.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat
18992020	Treister, N [21]	2009	Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws	13.75	Querschnittsstudie	1	-1	1	0	Moderat

19513765	Stockmann, P [22]	2009	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	13.50	Nicht randomisierte, kontrollier-te, quasi-experimentelle Studie	1	-1	1	0	Moderat
18068792	Bisdas, S [23]	2008	Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients	11.00	Nicht randomisierte, kontrollier-te, quasi-experimentelle Studie	1	0	0	0	Moderat
20851366	Fedele, S [24]	2010	Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series	8.00	Fall-Serie	0	0	1	0	Moderat
17804475	Jadu, F [25]	2007	A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws	13.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig

			in multiple myeloma patients							
17105493	Elad, S [26]	2006	Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma	11.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
19531404	O'Ryan, FS [27]	2009	Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator	11.00	Register-Studie	2	-1	0	-1	Niedrig
20663005	Lopez-Jornet, P [11]	2010	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study	8.75	Querschnittsstudie	1	0	0	-1	Niedrig
19121962	Wilde, F [28]	2009	Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw	8.25	Nicht randomisierte, kontrollierte, quasi-experimentelle Studie	1	-1	0	-1	Niedrig

19949369	Bagan, JV [29]	2009	Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study	6.25	Nicht randomisierte, kontrollierte, quasi-experimentelle Studie	1	0	0	-2	Niedrig
18234504	Abu-Id, MH [30]	2008	'Bis-phossy jaws' - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw	6.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-1	Niedrig
18703870	Barragan-Adjemian, C [31]	2009	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography	5.00	Fall-Serie	0	0	0	-1	Niedrig
18378544	Ibrahim, T [32]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study	15.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig
20303301	Treister, NS treis [33]	2010	Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-	7.75	Fall-Serie	0	-2	0	0	Sehr niedrig

			associated osteonecrosis of the jaws							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tab. 3.5 Studien mit Zielrichtung Therapie

PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitäts- punkte	Studientyp	Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe				
						Basispunkt (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahrscheinlich	Studien- mängel	Qualitäts- stufe
21122968	Hoefert, S [34]	2010	Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw	15.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	1	-1	Moderat
18642292	Wutzl, A [35]	2008	Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws	15.00	Prospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat
18501105	Cafro, AM [14]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid	18.75	Prospektive Kohortenstudie	2	-2	0	0	Niedrig
18282788	Boonyapakorn, T [36]	2008	Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies	17.50	Prospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
18695259	Estilo, CL [20]	2008	Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced	16.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-1	Niedrig

			cancer treated with bisphosphonate therapy							
1837854 4	Ibrahim, T [32]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study	15.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-1	Niedrig
1901808 4	Badros, A [37]	2008	Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma	13.75	Prospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1960957 2	Stockmann, P [38]	2010	Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up	12.50	Dramatische Ergebnisse in unkontrollierten Experimenten	1	0	0	-1	Niedrig
1954376 8	Vescovi, P [39]	2010	Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT)	11.75	Nicht randomisierte, kontrollier-te, quasi-experimentelle Studie	1	-1	0	-1	Niedrig
2067441 1	Wilde, F [40]	2010	The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw	11.50	Dramatische Ergebnisse in unkontrollierten Experimenten	1	-1	0	-1	Niedrig

1710549 3	Elad, S [26]	2006	Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma	11.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-1	Niedrig
1512255 4	Ruggiero, SL [41]	2004	Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases	9.75	Fall-Serie	0	0	0	0	Niedrig
2066300 5	Lopez-Jornet, P [11]	2010	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study	8.75	Querschnittsstudie	1	0	0	-1	Niedrig
1937181 9	Carlson, ER [42]	2009	The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws	8.25	Fall-Serie	0	0	1	-1	Niedrig
1930404 5	Lazarovici, TS [43]	2009	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients	7.00	Fall-Serie	0	0	0	-1	Niedrig
1749913 0	Magopoulos, C[44]	2007	Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals	4.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig

1624317 2	Marx, RE [45]	2005	Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment	4.25	Fall-Serie	0	0	0	-2	Sehr niedrig
1855881 6	Hoff, AO [46]	2008	Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates	17.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig
1866348 2	La Verde, N [3]	2008	Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution	6.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig
1923176 8	Pautke, C [47]	2009	Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws	3.50	Fall-Serie	0	-2	0	0	Sehr niedrig

Tab. 3.6 Studien mit Zielrichtung: Inzidenz, Prävalenz, Risikofaktoren von Kiefernekrose

					Kriterien für die Bewertung der Qualitätsstufe					
PMID	Erstautor	Publ. jahr	Titel	Qualitäts- punkte	Studientyp	Basispunkt (Studientyp)	(fehlende) Präzision	Confounding unwahrscheinlich	Studien- mängel	Qualitäts- stufe
21060033	Stopeck, AT [48]	2010	Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study	24.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-1	Hoch

2086376 1	Gimsing, P [49]	2010	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	24.25	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	1	-1	Hoch
2134355 6	Henry, DH [50]	2011	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	22.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-1	Hoch
1980568 2	Vahtsevanos, K [51]	2009	Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients	22.50	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	1	0	Hoch

			of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw							
2135369 5	Fizazi, K [52]	2011	Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study	18.50	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-1	Hoch
1952176 6	Mauri, D [53]	2009	Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis	-	Metaanalyse	4	0	0	-1	Hoch
1771583 8	Jeffcoat, MK [54]	2007	Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone	20.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	-2	0	-1	Moderat

			loss in periodontitis							
1913614 7	Fehm, T [55]	2009	Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies	20.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	0	0	Moderat
1915691 3	Walter, C [56]	2009	Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients	19.50	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat
2030776 5	Saia, G [57]	2010	Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction	19.25	Prospektive Kohortenstudie	2	0	1	-1	Moderat
1850110 5	Cafro, AM [14]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma	18.75	Prospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat

			treated with bisphosphonates : definition and management of the risk related to zoledronic acid							
1835558 5	Wessel, JH [58]	2008	Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study	18.75	Krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie	2	-1	1	0	Moderat
1967165 5	Cummings, SR [59]	2009	Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis	18.25	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-2	Moderat
1855881 6	Hoff, AO [46]	2008	Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates	17.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	1	-1	Moderat

1787814 9	Lyles, KW [60]	2007	Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture	17.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-2	Moderat
1828278 8	Boonyapakorn, T [36]	2008	Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies	17.50	Prospektive Kohortenstudie	2	0	0	0	Moderat
1967165 6	Smith, MR [61]	2009	Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer	17.00	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	-1	0	-1	Moderat
1708251 2	Aguiar, BD [62]	2007	Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis	17.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	1	-1	Moderat

2061523 6	Walter, C [63]	2010	Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients	17.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	0	0	Moderat
1759657 4	Wilkinson, GS [64]	2007	Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis	16.75	Register-Studie	2	0	1	-2	Moderat
1970165 1	Jung, TI [65]	2010	Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy	16.75	Register-Studie	2	0	0	0	Moderat
1741018 8	Corso, A [66]	2007	A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in	16.50	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	1	-1	Moderat

			patients with multiple myeloma							
1631462 0	Bamias, A [67]	2005	Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors	15.50	Prospektive Kohortenstudie	2	0	0	-1	Moderat
1864796 4	Ripamonti, CI [2]	2009	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	15.25	Prospektive Kohortenstudie	2	0	0	-1	Moderat
1837854 4	Ibrahim, T [32]	2008	Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with	15.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat

			bisphosphonates : a retrospective study							
1770122 5	Addeo, R [68]	2008	Management of pain in elderly patients receiving infusion of zoledronic acid for bone metastasis: a single-institution report	15.00	Prospektive Kohortenstudie	2	-1	0	0	Moderat
1943338 7	Brufsky, AM [69]	2009	Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results	14.25	Randomisierte, kontrollierte Studie, nicht verblindet	2	0	0	-1	Moderat

1816738 2	Grbic, JT [70]	2008	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	13.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	0	0	-2	Moderat
1688962 0	Zervas, K [71]	2006	Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients	12.25	Prospektive Kohortenstudie	2	0	1	-2	Moderat
1894035 8	Chahine, C [72]	2008	Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate	11.25	Retrospektive Kohortenstudie	2	0	0	-1	Moderat

20238320	Mhaskar, R [73]	2010	Bisphosphonates in multiple myeloma	-	Metaanalyse	4	-2	0	0	Moderat
18254053	Wells, G [74]	2008	Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	-	Metaanalyse	2	0	0	0	Moderat
18253985	Wells, GA [75]	2008	Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	-	Metaanalyse	2	0	0	0	Moderat
18683218	Musto, P [76]	2008	A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma	16.50	Randomisierte, kontrollierte Studie, nicht verblindet	2	-1	0	-1	Niedrig

1832134 5	Malmgren, B [77]	2008	No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates	16.25	Querschnittsstudie	1	-1	0	0	Niedrig
1869525 9	Estilo, CL [20]	2008	Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy	16.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	0	-1	Niedrig
1885345 4	Stumpe, MR [78]	2009	Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws	15.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1755320 7	Israeli, RS [79]	2007	The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy	15.75	Randomisierte, kontrollierte Studie, doppel-blind	4	-2	0	-2	Niedrig

1631429 5	Guarneri, V [80]	2005	Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years	15.50	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1921474 3	Hines, SL [81]	2009	Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC	14.25	Randomisierte, kontrollierte Studie, nicht verblindet	2	-1	0	-2	Niedrig
1820331 0	Etminan, M [82]	2008	Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study	14.25	Nested Fall-Kontrollstudie	2	-2	1	-1	Niedrig
1851573 5	Brufsky, A [83]	2008	Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase	14.25	Randomisierte, kontrollierte Studie, nicht verblindet	2	0	0	-2	Niedrig

			inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole							
2058056 6	Otto, S [84]	2010	Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study	14.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-2	1	-1	Niedrig
1780447 5	Jadu, F [25]	2007	A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients	13.75	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig

1648470 4	Badros, A [85]	2006	Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors	13.75	Fall-Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
2043442 2	Koka, S [86]	2010	Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users	13.25	Fall-Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1859402 4	Sarasquete, ME [87]	2008	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis	13.00	Nested Fall-Kontrollstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1756244 3	Ortega, C [88]	2007	Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases	13.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig

			treated with zoledronate: a retrospective analysis							
2036125 2	Guarneri, V [89]	2010	Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer	12.25	Gepoolte Analyse, Daten-extraktion aus zwei Studien	1	0	0	-1	Niedrig
1757749 7	Wang, EP [90]	2007	Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy	12.25	Register-Studie	2	-1	0	-1	Niedrig
1990901 3	Crawford, BS [91]	2009	Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal	12.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig

			complications in patients with cancer							
1882951 1	Berenson, JR [92]	2008	Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss	11.50	Dramatische Ergebnisse in unkontrollierten Experimenten	1	-1	1	-2	Niedrig
1799902 3	Pazianas, M [93]	2008	Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker	11.25	Nested Fall-Kontrollstudie	2	-1	1	-2	Niedrig
1977294 1	Lo, JC [94]	2010	Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure	11.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig

1679627 6	Jeffcoat, MK [95]	2006	Safety of oral bisphosphonates : controlled studies on alveolar bone	10.00	Randomisierte, kontrollierte Studie, einfach-blind	3	-2	0	-2	Niedrig
1933047 0	Bonomi, M [96]	2010	Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates : a long-term retrospective analysis	9.50	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-1	Niedrig
1816738 1	Cartsos, VM [97]	2008	Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people	8.75	Querschnittsstudie	1	0	0	-2	Niedrig
1694113 3	Walter, C [98]	2007	Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis	8.75	Register-Studie	2	-2	0	-1	Niedrig

19119168	Sedghizadeh, PP [99]	2009	Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry	7.25	Querschnittsstudie	1	0	0	-1	Niedrig
17599853	Murad, OM [100]	2007	Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study	7.00	Register-Studie	2	-1	0	-2	Niedrig
19903091	Haidar, A [101]	2009	Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw	6.00	Retrospektive Kohortenstudie	2	-1	0	-2	Niedrig
19897878	Palaska, PK [102]	2009	Bisphosphonates and time to osteonecrosis development	-	Metaanalyse	3	-2	0	-1	Niedrig
17307586	Mavrokokki, T[103]	2007	Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia	8.75	Querschnittsstudie	1	-2	0	-1	Sehr niedrig

1671380 6	Zavras, AI [104]	2006	Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?	6.25	Register-Studie	2	-2	0	-2	Sehr niedrig
1921214 5	Christodoulou, C [105]	2009	Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone	6.00	Querschnittsstudie	1	-1	0	-2	Sehr niedrig

Tabelle 4: Evidenztyp

Stufe*		Evidenz aufgrund
hoch	I a	von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
	I b	mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
moderat	II a	mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	II b	mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
niedrig	III	gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
sehr niedrig	IV	von Berichten / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

* ggf. Aufwertung der Evidenz-Stufe nach GRADE-Methodik gemäß den Vorschlägen von AWMF und ÄZQ, Leitlinienmanual 2001 (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien/leitlinien-manual.html>)

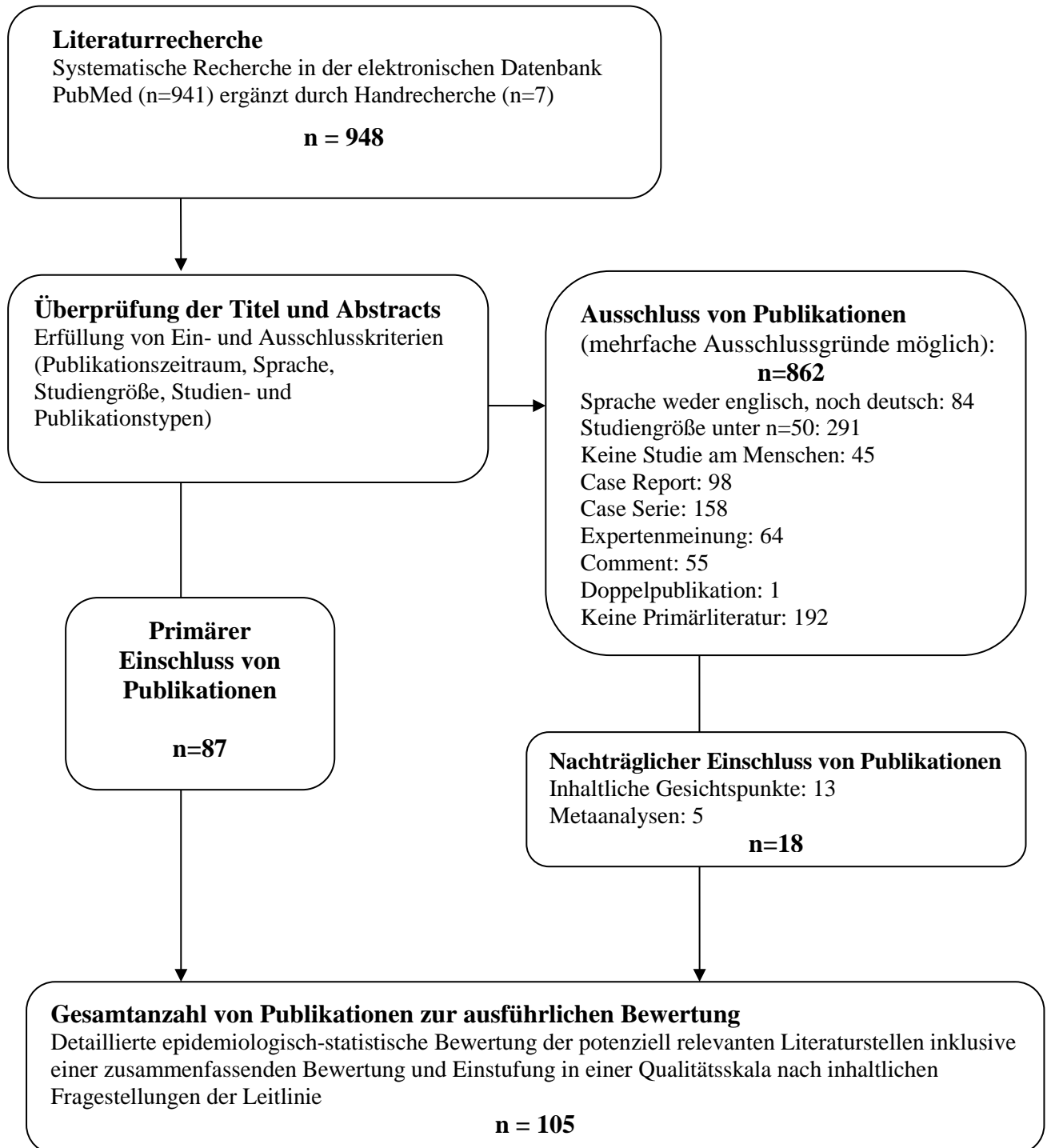
Abbildung 1

Die **Empfehlungsgrade A, B, 0** bedeuten:

A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
O	Empfehlung offen

Abbildung. 2: Flussdiagramm zur Literaturidentifizierung und Bewertung für die
Ersterstellung der Leitlinie vom 15.04.2012

(n = Anzahl der Publikationen)



Methodik für die Publikation der Aktualisierung der S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) vom 14.01.2017

Für die Aktualisierung der S3-Leitlinie wurde eine erneute systematische Literaturrecherche mit PubMed nach den gleichen Kriterien wie in Kapitel 3.1 beschrieben durchgeführt. In der durchgeführten Literaturrecherche wurden insgesamt 1440 Publikationen gefunden. Alle Abstracts wurden gemäß vereinbarten Ein- und Ausschlusskriterien für die weitere ausführliche Bewertung geprüft. Einschlusskriterien waren Publikationsjahr ab 2012 bis 2016 (einschließlich), Sprache der Publikation (englisch), Studiengröße (mindestens 10 einbezogene Probanden), Studie am Menschen, systematische Reviews, Meta-Analysen und Primärliteratur. Ausgeschlossen wurden Ökologische Studien, Case Reports, Case Serien, Expertenmeinungen, Anekdoten, Comments und Doppelpublikationen. Nach Sichtung der Abstracts verblieben 130 ausführlich zu bewertende Publikationen.

Basierend auf der Literaturbewertung durch die Autoren der einzelnen Studien zu den sechs verschiedenen Fragestellungen (Tabelle 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.6) sind die Evidenztypen nach AWMF und ÄZQ gebildet worden (Tabelle 3). Die Qualitätsbewertung für randomisierte Studien erfolgte nach den JADAD-Kriterien:

1. Wurde die Studie als randomisiert beschrieben? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
2. War die Randomisierung sachgerecht? (Ja 1 Punkt, Nein -1 Punkt)
3. Wurde die Studie als doppelblind beschrieben? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
4. War die Verblindung sachgerecht? (Ja 1 Punkt, Nein -1 Punkt)
5. Wurden die Ausfälle (Drop-outs) begründet? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt).

Die Qualitätsbewertung für nicht-randomisierte Studien erfolgte nach der Checkliste der AWMF zur Bewertung der Qualität nicht-randomisierter Studien:

1. Wurde ein prospektives Design verwendet? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
2. Wurden die Ein-/ und Ausschlusskriterien eindeutig definiert? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
3. Wurden alle Patienten, die die Einschlusskriterien im Einschlusszeitraum erfüllten, konsekutiv rekrutiert (lt. Autorenangabe/Einschätzung des Bewerter) (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
4. Waren die Patientencharakteristika in der Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
5. Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Prüf-Intervention, gleich behandelt? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)
6. Wurden die Ausfälle (Drop-outs) begründet? (Ja 1 Punkt, Nein kein Punkt)

Die den jeweiligen Aussagen zugeordneten LoE sind im Text angegeben. Auf der Basis des LoE I bis IV wurde gemäß des Nationalen Programms für Versorgungsleitlinien (NVL-Programm) [NVL 2004] für die einzelnen Aussagen im Leitlinienentwicklungsprozess die Festlegung der Empfehlungsgrade A, B oder 0 vergeben (Abbildung 2 siehe Anhang). Auf dem Weg der Formulierung und Graduierung der Empfehlung wurde innerhalb der Expertengruppe Konsens hergestellt.

Strukturierte Konsensfindung

Der Prozess der Konsensusfindung für die Aktualisierung der Leitlinie wurde wie in Kapitel 3.1 beschrieben durchgeführt. Für die Aktualisierung fand eine Konsensuskonferenz am 14.01.2017 statt. Das AWMF-Audit und die methodische Moderation der Konferenz wurden von Frau Prof. Dr. Kopp geleitet. Vor der

Konsensuskonferenz lagen von allen an der Konsensuskonferenz beteiligten und abstimmungsberechtigten Personen eine Erklärung über Interessen nach dem AWMF Formblatt 2010 (siehe Anhang 3) vor. Als relevanter Interessenskonflikt wurde ein erheblicher direkter finanzieller Bezug zum Leitlinien-Thema gewertet (erhebliche Einnahmen durch Advisory Board/Berater-Tätigkeiten mit thematischem Bezug zur Leitlinie, Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft).

Tabelle 4.1 Welchen Einfluss hat eine Antiresorptiva-Therapie auf die Lebensqualität der behandelten Patienten?

Nr.	PMID	Erstautor	Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
1	23669294	Bai H	2013	Randomisiert kontrollierte Studie	694	A: 5mg Zolendronat iv B: Placebo	Knochendichte, Frakturrisiko	Signifikante Reduktion Trochanterfrakturrisiko, höhere Knochendichte	Ib	JADAD: 2
2	24802732	Huang S	2014	Prospektive Studie	220	A: 5mg Zolendronat iv	Knochendichte, Lebensqualität	Verbesserung Lebensqualität und Knochendichte durch Zolendronat-Gabe	III	KS: 2
3	25123562	Hongo M	2014	Randomisiert kontrollierte Studie	45	A: Risedronat und Elcatonin B: Risedronat	Schmerzen	Reduktion Schmerzen	Ib	JADAD: 2
4	25533578	Patrick D	2013	Narratives Review		A: Denosumab B: Zoledronat	Schmerzen	Reduktion Schmerzen	IV	-
5	22951813	Cleeland C	2013	Randomisiert kontrollierte Studie	2046	A: Denosumab B: Zoledronat	Scherzen	Reduktion Schmerzen	Ib	JADAD: 4
6	22898302	Peddi P	2012	Meta-Analyse	6 Studien mit 6142 Patienten	A: Denosumab B: Zoledronat	Skelett-bezogene Events, Schmerz, Lebensqualität	Geringe Inzidenz für SRE für Denosumab	Ia	-
7	22843941	Kyrgidis A	2012	Prospektive kontrollierte Studie	69	A: Patienten mit AR-ONJ B: Patienten mit Kopf-Hals Tumor	Lebensqualität	Fragebogen LQ-HN35 suffizientes Tool	Iib	KS: 5

8	2121243 3	Miksad R	2011	Kohortenstu die	35	A: Patienten vor und nach AR- ONJ	Lebensqualität	Signifikanter Verlust der Lebensqualität durch AR-ONJ	III	KS: 1
---	--------------	----------	------	--------------------	----	---	----------------	--	-----	-------

Tabelle 4.2 Wie hoch sind die Inzidenz und die Häufigkeitsrate für eine AR-ONJ bei Patienten unter Antiresorptiva-Therapie?

Nr.	PMID	Erstautor	Publikationsjahr	Studien-design	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
1	2620248 8	Papapoulos S	2015	Prospektive Studie	4550	A	1	1	IIa	KS: 4
2	2397995 5	Bone HG	2013	Prospektive Extension Studie	4550	A	1	1	IIb	KS: 4
3	2036125 2	Guarneri V	2010	Retrospektive Auswertung von 2 Doppelblind Studien	3560	B	2	2	III	KS: 2
4	2412038 2	Lescaille G	2014	Retrospektive Studie	42	B	2	2	III	KS: 3
5	2313239 1	Beuselinc B	2012	Retrospektive Studie	52	B	2	2	III	KS: 4

6	2663217 6	Kajizono M	2015	Retrospektiv e Kohortenstu die	155	B	2	2	III	KS: 4
7	2600170 8	Kwon JW	2015	Nationale Kohortenstu die	2332	B	2	2	III	KS: 3
8	2543969 4	Hoskin P	2014	Subgruppena nalyse von random. Doppelblind studien ALSYMPC Trial	352	A	1	1	Ila	JADAD: 4
9	1921214 5	Christodoulou C	2009	Retrospektiv e Auswertung	116	B	2	2	III	KS: 3
10	2135369 5	Fizazi K	2011	Randomisier te Doppelblind studie	1901	A	1	1	Ib	JADAD: 4
11	2297521 8	Lipton A	2012	Retrospektiv e Phase 3 Studie	5723	B	2	2	III	KS: 4

12	2542547 5	Smith MR	2012	Phase 3 randomisiert und Placebo- kontrolliert	1432	A	1	1	Ib	JADAD: 4
13	2604049 9	Gnant M	2015	Multicenter, randomisiert e Doppelblind Studie	3425	A	1	1	Ib	JADAD: 4
14	2416226 0	Henry D	2014	Retrospektiv e Analyse einer Phase 3 Studie	1597	B	2	2	III	KS: 4
15	2777839 4	Hernandez M	2016	Review von Kindern	18 Artikel	A	2	2	IV	-
16	2504792 9	Hallmer F	2014	Retrospektiv e Studie	1.2 Millionen	B	2	2	III	KS: 4
17	2549737 6	Rogers SN	2014	Retrospektiv e Studie	383	B	2	2	III	KS: 2
18	2198609 4	Saad F	2012	Analyse von drei Phase 3 Studien	5723	B	2	2	III	JADAD: 3
19	2374924 4	Rugani P	2014	Prospektive Studie	63	A	1	1	Iib	KS: 2

20	2314754 2	Then C	2012	Retrospektive Untersuchung	120	B	2	2	III	KS: 3
21	2357916 2	Taylor T	2013	Retrospektive Studie	225	B	2	2	III	KS: 2
22	2412038 2	Lescaille G	2014	Retrospektive Studie	77	B	2	2	III	KS: 3
23	2036125 2	Guameri V	2010	Metaanalyse von drei randomisierten Studien	3560	B	2	2	Ia	JADAD: 4
24	2633540 2	Stoepck AT	2016	Open Label Extension Studie	295	B	2	2	Ib	JADAD: 4
25	2399277 7	Ulmner M	2014	Umfrage in Schweden	Ca. 70.000 Patiententh erapiejahre	B	2	2	III	KS: 2
26	2272331 0	Orwoll E	2012	Placebo- kontrollierte Phase 3 Studie	242	A	1	1	Ib	JADAD: 2
27	2360514 2	Qi WX et al.	2014	Meta- analyse von 7	8963	A	2	2	Ia	-

				randomisiert en Studien						
--	--	--	--	----------------------------	--	--	--	--	--	--

Tabelle 4.3 Was sind effektive Methoden und Maßnahmen zur AR-ONJ-Prophylaxe?

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
1	1864796 4	Ripamonti, CI	2009	Kohortenstudie Kontrolliert ohne Randomisierung (mit retrospektivem Anteil)	N=966	A: mit Prophylaxe N=154; B: ohne Prophylaxe n=812	1+2: Inzidenzrate AR-ONJ	A: 1,3%; B: 3,2%	III	KS: 3
2	1868986 4	Dimopoulos, MA	2009	Kohortenstudie	N=128	A: mit Prophylaxe n=38; B: ohne Prophylaxe n= 90	1+2: Inzidenzrate AR-ONJ	A: 26,3%; B: 6,7 %	II	KS: 4

				Prospektiv, kontrolliert ohne Randomisierung						
3	1980568 2	Vahsevanos, K	2009	Kohortenstudie Prospektive (keine Kontrolle)	N=1,621	X	Inzidenzrate AR- ONJ	X	I Ib	KS: 4
4	1990309 1	Haidar, A	2009	Kohortenstudie Retrospektive	N=53	X	Inzidenzrate AR- ONJ	X	III	KS: 2
5	1922053 1	Dickinson	2009	Expertenmeinung mit Evidenzempfehlungen					IV	-
6	2212977 8	Bonacina, R	2011	Kohortenstudie Prospektiv Kontrolliert ohne Randomisierung	N=282	A: mit Prophylaxe N=217; B: ohne Prophylaxe n= 65	A+B: Inzidenzrate AR-ONJ	A: 0%; B: 4,6 %; (6Mo) 10,8%(18Mo)	I Ia	KS: 5

				(mit retrospektivem Anteil)						
7	21427065	Vandone, AM	2012	Kohortenstudie Prospektiv Kontrolliert ohne Randomisierung und retrospektivem Anteil	N=411	Prospektiver Anteil A: mit Prophylaxe N=129; B: ohne Prophylaxe N= 82 Retrospektive Kontrolle N=200	A+B: Inzidenzrate AR-ONJ	A: 2,8%; B: ?? %; Retro: 5,5%	Ia	KS: 4
8	24778063	DE Lullis, F	2014	Kohortenstudie Prospektive (ohne Kontrolle)	N=200	X	Inzidenzrate AR-ONJ	A: 0% (0/200)	Iib	KS: 4
9	24553860	Bramati, A	2015	Kohortenstudie Prospektive (ohne Kontrolle)	N= 212	X	Inzidenzrate AR-ONJ	A: 0% (0/212)	III	KS: 5
10	26241323	Sim, W	2015	Kohortenstudie	N=1243	X	Inzidenzrate AR-ONJ	2,7%	III	KS: 1

				Retrospektiv						
11	2620248 8	Papapoulos, S	2015	Prospektive Studie	N=4550	X	X	X	Ila	KS: 4
12	2755537 4	Mücke, T	2016	RCT Prospektiv	N=253	A: Prophylaxe dentist N=163; B: Prophylaxe author N= 90	Incidence rate AR-ONJ (IR) Incidence Proportion AR- ONJ (IP)	IP: A: 23.3%; B: 2.2%	Ila	JADAD : 3

Tabelle 4.4 Was sind effektive Methoden und Maßnahmen zur AR-ONJ-Prävention?

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Evidenz-grad	JADAD (max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
1	2692413 5	Matsumoto A	2016	Kohortenstudie Retrospektiv	N=19	N=19 (Ex 40 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	92,5 % Heilung nach Zahnex	III	KS: 3
2	2595876 7	Otto S	2015	Kohortenstudie Prospektiv	N=72	N=72 (Ex 216 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	96,7% Heilung nach Zahnex	Iib	KS: 5
3	2584131 1	Bodem JP	2015	Kohortenstudie Retrospectiv	N=61	N=61 (Ex 184 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	86,9% Heilung nach Zahnex	III	KS: 3

4	2318237 4	Heufelder MJ	2014	Kohortenstudie prospektiv	N=68	N=68 (Ex 117 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	iv. 96,4 % Heilung nach Zahnex oral 100%	Iib	KS: 5
5	2328802 6	Mozzati M	2013	RCT prospektiv	N=700	A: N=334 B: N=366 (keine plast. Deckung) (Ex 1480 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	A: 100 % B: 100 % Heilung nach Zahnex	Ib	JADAD: 2
6	2333246 9	Hasegawa T	2013	Kohortenstudie retrospektiv	N=201	A: BP Unterbrechung für 3 Mo B: keine BP Unterbrechung (Ex 434 Zähne)	Inzidenzrate AR-ONJ	A: 100% Heilung nach Zahnex B: 1 ONJ	III	KS: 2
7	2357916 2	Taylor T	2013	Retrospektive Studie	N=225	A: N=202 (orale BP) B: N=23 (i.v. BP)	Inzidenzrate AR-ONJ	A: 97,5% B: 66,2 % Heilung nach Zahnex	III	KS: 2
8	2343415 9	Scoletta M	2013	Kohortenstudie prospektiv	N=63	A: N=63 (iv. BP) (Ex 200 Zähne)		A: 99%	III	KS: 3
9	2000616 3	Lodi G	2010	Kohortenstudie prospektiv	N=23	N=23 (Ex 38 Zähne)		100 % Heilung nach Zahnex	III	KS:3

10	2131613 6	Ferlito S	2011	Kohortenstudie Retrospektiv	N=43	N=43 (Ex 102 Zähne)		100% Heilung nach Zahnex	III	KS: 4
11	2248386 0	Mozzati M	2012	Randomisierte kontrollierte Studie	N=176	A: N=91 (+PRPP) B: N=85 (ohne PRPP) (Ex 542 Zähne)		A: 100 % B: 94,2% Heilung nach Zahnex	Ib	JADAD: 3
12	2352443 6	Vescovi P	2013	Kohortenstudie Retrospektiv	N=217	N=217 (Ex 589 Zähne)		99,2% Heilung nach Zahnex	III	KS: 2
13	2030776 5	Saia G	2010	Kohortenstudie Prospektiv	N=60	N=60 (Ex 185 Zähne)		98,5%	Iib	KS: 4
14	2845173 2	Hasegawa T	2017	Kohortenstudie Retrospektiv	n=1175	n=1175 (Ex n=2458)	A: Plastische Deckung und/oder Mod/Ost B: Keine plastische Deckung Mod/Ost	A: 100% B: 98%	Iib	KS: 5

Tabelle 4.5 Was sind effektive Methoden und Maßnahmen zur Diagnostik und Früherkennung einer AR-ONJ?

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Evidenzgrad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/KS (max 6 Pkt)
1	25864820	Torres SR	2015	Retrospektive Studie	84	A: BP-ONJ (n=10) B1: BP-Thx (n=27) B2: Kontrolle (n=47)	MICBT (mandibular inferior cortical bone thickness) in OPGs	A: 6,81 +- 1,35mm B1: 5,44+-1,09 mm B2: 4,79+-0,85mm	III	KS: 2
2	25560326	Bagan JV	2015	Retrospektive Studie	83	A: BP-ONJ: 43 B keine BP-ONJ 40	Mandibular density, Radiolucency, cortical widths and sclerosis in CTs	A: 160,48 B: 92,12 (p<0.01)	III	KS: 1
3	25171737	Gallego L	2014	Retrospektive Studie	64	A: BP-ONJ (32) B: keine BP-ONJ (32)	Verdickung der Kieferhöhlenschleimhaut in OPGs and CTs	A: 21(65,6%) B: 11(34,4%)	III	KS: 3
4	25053572	Fleisher KE	2014	Retrospektive Studie	23	A: 25 BP-ONJ Läsionen mit konventionelle Radiographie untersucht. B: 25 BP-ONJ Läsionen mit FDG PET/CT untersucht	Vergleich FDG PET/CT-Befunde mit Projektionsradiographie.	A: 20 Läsionen erkannt (80%) B: 25 Läsionen erkannt (100%)	Iib	KS: 4
5	24997160	Guggenberger R	2014	Retrospektive Studie	44	A: BP-ONJ (22) A ₁ : quantitative Knochendichtewerte (BDV) mit region and volume of interest based approaches (ROI and VOI). A ₂ : qualitatives Scoring von BP-assoziiierter Nekrose, Sklerose und Periostverdickung B: Kontrollgruppe ohne BP-Therapie (22)	Quantitative and qualitative Evaluation von BP-assoziierten Nekrosen, Sklerosen und Periostverdickungen im DVT.	A ₁ : Sensitivität für BP-ONJ: 57/83% (VOI / ROI) Spezifität= 61/77% (VOI/ROI) A ₂ : Sensitivität 96%, Spezifität 79-96%	III	KS: 4

6	24856927	Bedogni A	2014	Retrospektive Studie	799	Patienten in AAOMS Stages 0=192 1= 72 2= 405 3= 130	Evaluation der Übereinstimmung von AAOMS staging und CT für das Ausmaß der Nekrose. (focal vs. diffus: Überschreiten des Alveolarfortsatzes)	focal 0=82(32%) 1=30 (12%) 2=142(56%) 3=0 diffus 0=110 (20%) 1=42(8%) 2=130(24%) 3=130(24%)	III	KS: 1
7	24503386	Hamada H	2014	Retrospektive Studie	40	A: BP-ONJ 20 A1: mit freiliegendem Knochen A2: ohne freiliegenden Knochen. B: keine BP-ONJ 20	Röntgendichte des Unterkiefers im CT.	A1: 867.01 HU +-214.46 A2: 816.20 HU +-270.75 B: 444.03 HU +-145.73	III	KS: 4
8	23786404	Thumbiger e-Math V	2014	Fall-Kontroll-Studie	73	A: BP-ONJ (25) B: BP-Therapie (48)	Sondierungstiefe , klinisches Attachment Level(CAL), BoP, Alveolarknochenhöhe in OPGs.	Anzahl der BP-Infusionen: A:38,4 B:18,8 Fehlende Zähne A:7,8 B:3,1 CAL: A:2,18mm B1,56mm Alveolarknochenhöhe A:0,59 B:0,62	III	KS: 3
9	23525860	Walter C	2014	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	258	A: 129 BP-ONJ B: 129 Kontrollen ohne BP-Therapie	Anzahl verbleibender Zähne, Knochenresorption um Zähne im OPG	Anzahl Zähne A: 12.9 +- 8,4 B: 16.4 +-9,4 Knochenresorption A: 5,5 +-2.3mm B: 3,1 +-1.1mm	III	KS: 4
10	23159120	Wilde F	2012	Retrospektive Studie	20	27 BP-ONJ- Läsionen A1: Stage 1 (n=10) A2: Stage 2 (n=7) A3: Stage 3 (n=8) A4: Stage 4 (n=2)	Korrelation von klinischem Stadium mit radiologischen Befunden im CBCTs. B1: Destruktion der Spongiosatrabel.	A1: B1, B2 A2: B1, B2, B3, B4 A3: B1, B2, B3, B4, B5 A4: B1, B2, B3, B4, B5	III	KS: 0

							B2: Erosion der Kortikalis. B3: Sequestration B4: Osteosclerosis B5: Periostanlagerung			
11	23083951	Rocha GC	2012	Prospektive Fall-Kontroll-Studie	60	A: 30 Patienten mit ZOL- Therapie. B: 30 Patienten ohne BP.	Evaluation von Veränderungen in Alveolarer Kortikalis (AC), Markanteil (MP) und Dentoalveolärer Region (DA) im OPG	Signifikanter Unterschied von Veränderungen in AC, MP und DA (P<.05). Signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Knochenveränderungen zwischen A und B	III	KS: 4
12	22926469	Bocanegra-Pérez MS	2012	Prospektive Studie	44	A: BP-ONJ	Veränderungen im OPG	Radioluzenz in der BP-ONJ-region, „Erkrankung des Alveolarknochens in 76%“, Größe im OPG 2,3cm (1,2-4cm)	IV	KS: 2
13	22668629	Torres SR	2012	Retrospektive Studie	88	A: 12 BP-ONJ B: 66 Kontrolle ohne BP.	Mandibuläres Kortikalisvolumen, Kortikalisdicke, Kortikalisfläche und Verhältnis Kortikalisfläche zu -dicke im DVT.	Kortikalisvolumen (mm ³): A=268.43+-189.54 bzw. 166.18+-34,67 B=135.32+-38.52 bzw. 141,65+-24,60 Kortikalisfläche(mm ²): A=49.54+-31.75 B=27.69+-7.71 Kortikalisdicke (mm): A=6.05+-2.18 B=4.22+-0.80 Verhältnis Kortikalisfläche zu dicke A: 7,47+-1,90 B: 6,17+-1,23	III	KS: 2

14	26232916	Assaf AT	2015	Prospektive Studie	21	27 ARONJ-Läsionen	Vergleich Ausmaß der Läsion in der klinischen Untersuchung, im PET-CT und intraoperativ	Klinische Untersuchung: 2,3+-1,1 SPECT 4,3+-1,6 Intraoperativ 3,6+-1,0	III	KS: 1
15	24075237	Belcher R	2014	Retrospektive Studie	20	46 PETs bei 20 Patienten mit BP-ONJ .	Report findings and characterize them in cases of BPONJ using PET scans.	Sensivität: 43% Spezifität: 19% Genauigkeit: 62%	III	KS: 1
16	27876532	Dal Pra KJ	2016	Systematisches review		CTX als prädiktiver Parameter für ARONJ			Iib	-
17	23954759	Kim JW	2013	Fall-Kontroll-Studie	74	A: BRONJ (n=37) B: BP-Therapie ohne BRONJ (n=37)	Serum: CTX, Osteocalcin, PTH, BAP, Calcium, Albumin Urin: DPD, NTX	Signifikant niedrigere Werte für sPTH bei BP-ONJ	III	KS: 3
18	23543695	Migliorati CA	2013	Prospektive Studie	92	A: Zahnextraktion bei BP-Therapie (n=53) B: Zahnextraktion ohne BP (n=39)	CTX-Wert, Entwicklung einer BP-ONJ	CTX in Gruppe A: 202 (43-2150) CTX in Gruppe B: 342 (69-792) pg/ml (p<0,003)	Ila	KS: 5

Tabelle 4.6 Wie beeinflusst die gewählte Therapie und Rehabilitation den Therapieerfolge einer AR-ONJ?

Tabelle 4.6.1 Medikamentöse Therapie und minimal invasive Chirurgie

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	22561331	Thumbigere	2012	Retrospektive Studie	18	Medikamentöse und minimal invasive Chirurgie	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	7	0	III	KS: 2
2	23601221	Anavi-Lev	2013	Retrospektive Studie	52			25	21	IV	KS: 2
3	22892237	Holzinger	2013	Prospektive Studie	88			51	N/R	I Ib	KS: 4
4	23722119	Beninati	2013	Prospektive Studie	51			16	N/R	I Ib	KS: 4
5	22092390	Fortuna	2012	Prospektive Studie	26			19	N/R	I Ib	KS: 4
6	22595135	O'Ryan & Lo	2012	Retrospektive Studie	30			N/R	N/R	IV	KS: 1
7	23903583	Nomura	2013	Fallserie	13			3	N/R	IV	-
8	22704590	Jabbour	2012	Retrospektive Studie	14			12	N/R	IV	KS: 3

Tabelle 4.6.2 Medikamentöse Therapie, minimal invasive und ausgedehnte Chirurgie

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	23830962	Lerman	2013	Retrospektive Studie	120	Medikamentöse, Minimal	Symptomverbesserung,	N/R	N/R	III	KS: 2

2	23114879	Hansen	2013	Fallserie	37	invasive und ausgedehnte Chirurgie	Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	N/R	N/R	IV	-
---	----------	--------	------	-----------	----	---	--	-----	-----	----	---

Tabelle 4.6.3 Medikamentöse Therapie

Nr.	PMID	Erstautor	Publikationsjahr	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenzgrad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	26770707	Alshimy	2014	Prospektive Studie	96	Medikamentöse Therapie	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	59	0	Iib	KS: 4

Tabelle 4.6.4 Minimal invasive Chirurgie

Nr.	PMID	Erstautor	Publikationsjahr	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenzgrad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	22883322	Graziani	2012	Retrospektive Studie	347	Minimal invasive Chirurgie	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	145	0	III	KS: 2
2	23756612	Mercer	2013	Fallserie	91			N/R	8	IV	-
3	21907470	Ferlito	2012	Prospektive Studie	94			N/R	N/R	III	KS: 4

4	22130456	Schubert	2012	Prospektive Studie	258			41	0	Iib	KS: 4
---	----------	----------	------	--------------------	-----	--	--	----	---	-----	-------

Tabelle 4.6.5 Laser

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	24648841	Vescovi	2014	Retrospektive Studie	63	Laser	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	N/R	N/R	Iib	KS: 3
2	21958312	Vescovi	2012	Fallserie	151			N/R	N/R	IV	-
3		Rugani	2013	Fallserie	12			10	2	IV	-
4	21940198	Martins	2012	Retrospektive Studie	22			22	0	III	KS: 1

Tabelle 4.6.6 Wachstumsfaktoren und Ozon

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	22265335	Mozzati	2012	Retrospektive Studie	32	Wachstumsfaktoren (PRP or BMP2)	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	32	0	Iib	KS: 3
2	22647765	Bocanegra	2012	Prospektive Studie	8			8	0	Iib	KS: 4
3	22475108	Coviello	2012	Fallserie	7			5	0	IV	-
4	22565901	Cicciu	2012	Fallserie	20			N/R	N/R	IV	-
5	26909261	Ripamonti	2012	Prospektive Studie	24		Symptomverbesserung,	16	8	Iib	KS: 5

6	23161050	Agrillo	2012	Retrospektive Studie	131	Ozon	Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	66	N/R	III	KS: 2
---	----------	---------	------	----------------------	-----	-------------	--	----	-----	-----	-------

Tabelle 4.6.7 Unterbrechung AR-Therapie, Hyperbare Sauerstofftherapie, Teriparatide

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	18282788	Boonyapakorn	2008	Prospektive Studie	22	Unterbrechung der AR-Therapie (Drug Holiday)	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	11	3	Iib	KS: 3
2	21782307	Urade	2011	Retrospektive Studie	263			90	N/R	Iib	KS: 2
3	19484166	Park	2010	Fallserie	5			1	N/R	IV	-
4	23036797	Watters	2013	Fallserie	109			32	N/R	IV	-
5	20674411	Wilde	2011	Retrospektive Studie	24			20	4	Iib	KS: 3
1	20403529	Chiu	2010	Fallserie	12	Hyperbare Sauerstofftherapie	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	N/R	N/R	IV	-
2	22698292	Freiberger	2012	Randomisiert kontrollierte Studie	22			N/R	N/R	Ib	JADAD: 3
3	17577496	Freiberger	2007	Fallserie	16			8	0	IV	-
1	22218418	Kwon	2012	Prospektive Studie	6	Teriparatide	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente	N/R	N/R	III	KS: 3
2	22398853	Narvaez	2013	Fallserie	7			6	N/R	IV	-

3	24554340	KM Kim	2014	Retrospektive Studie	15		Wundheilung, Rezidiv	15	0	Iib	KS: 4
---	----------	--------	------	----------------------	----	--	----------------------	----	---	-----	-------

Tabelle 4.6.8 Fluoreszenz und ausgedehnte Chirurgie

Nr.	PMID	Erstautor	Publikations-jahr	Studientyp	Patienten-anzahl	Gruppen (A: Intervention; B: Kontrolle)	Outcome (1. Intervention; 2. Kontrolle)	Ergebnis (1. Intervention; 2. Kontrolle)		Evidenz-grad	JADAD (RCT max 5 Pkt)/ KS (max 6 Pkt)
								CH	NH		
1	20971542	Pautke	2011	Prospektive Studie	15	Fluoreszenz	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	13	2	Iib	KS: 4
2	19022151	Fleisher	2008	Fallserie	10			9	1	IV	-
3	24011463	Assaf	2014	Prospektive Studie	20					Iib	KS: 4
4	27263757	Otto	2016	Prospektive Studie	54					Iib	KS: 5
5	27856150	Ristow	2016	Randomisiert kontrollierte Studie	40					Ib	JADAD: 3
1	20824743	Seth	2010	Retrospektive Studie	11	Ausgedehnte OP	Symptomverbesserung, Schmerzreduktion, suffiziente Wundheilung, Rezidiv	11	0	III	KS: 2
2	19371819	Carlson & Basile	2009	Prospektive Studie	82			N/R	N/R	Iib	KS: 4
3	16484704	Badros	2006	Retrospektive Studie	22			N/R	N/R	III	KS: 2
4	21439892	Bedgoni	2011	Prospektive Studie	30			4	2	Iib	KS: 5
5	22736052	Jacobsen	2012	Retrospektive Studie	110			58	6	Iib	KS: 2
6	22336489	Voss	2012	Retrospektive Studie	21			19	2	Iib	KS: 3

7	2405149 8	Hanasono	2013	Fallserie	13			8	0	IV	-
8	1856215 4	Nocini	2009	Fallserie	7			6	N/R	IV	-
9	2181856 8	Lemound	2012	Retrospektiv e Studie	20			18	N/R	III	KS: 3
10	2404403 0	Blus	2013	Fallserie	8			7	N/R	IV	-

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Das Gesamtmanuskript wurde nach Abschluss des formalen Konsensusverfahrens sowohl nach der Ersterstellung als auch nach der Aktualisierung den Vorständen bzw. Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Kommentierung / Verabschiedung vorgelegt. Kommentare wurden sämtlich berücksichtigt durch Ergänzungen bzw. redaktionelle Überarbeitungen.

Abschließend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände aller 44 mitherausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen verabschiedet und autorisiert.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

- **Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten für die Ersterstellung der Leitlinie:**

Die Literaturrecherche, die Bewertung der Evidenz und die Erstellung der Evidenztabelle erfolgte für die Ersterstellung neutral durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Mainz. Für die Aktualisierung erfolgte die Bewertung der Evidenz durch die Autoren der Leitlinie.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenskonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die so gravierend wären, dass sie eine unbotmäßige Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten (s. Anhang: Tab. zu Interessenkonflikten).

Zu Beginn der Konsensuskonferenzen wurden alle Teilnehmer aufgefordert, sich im Einzelfall der Stimme zu enthalten, sofern für ein spezielles Thema ein Interessenkonflikt bestünde. Durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die transparente Evidenzbasierung, die Anwendung formaler Konsensusverfahren sowie durch die abschließende externe Begutachtung durch die Vorstände der Fachgesellschaften wurde zusätzlich möglichen Verzerrungen entgegengewirkt.

- **Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten für die Aktualisierung der Leitlinie:**

Vor der Konsensuskonferenz lagen von allen an der Konsensuskonferenz beteiligten und abstimmungsberechtigten Personen eine Erklärung über Interessen nach dem AWMF Formblatt 2010 (siehe Anhang) vor. Als relevanter Interessenskonflikt wurde ein erheblicher direkter finanzieller Bezug zum Leitlinien-Thema gewertet. Zu Beginn der Konferenz wurden die Anwesenden gefragt, ob sie zur Gruppe der Antiresorptiva-Verordnenden (n=4), der Gruppe der chirurgisch tätigen und somit AR-ONJ behandelnden (n=8) oder keine der beiden Gruppen zugehörig sind. Hintergrund dieser Einteilung war, dass die Antiresorptiva-Verordnenden das Risiko einer AR-ONJ möglicherweise unterschätzen, während die AR-ONJ Behandelnden das Risiko einer AR-ONJ möglicherweise überschätzen. Eine Abstimmung der

einzelnen Konsensuspunkte nach Gruppen getrennt, zeigte gleiche Abstimmungsverhältnisse. Daher wurde in der Gesamtauswertung der Konsensuspunkte keine Aufteilung in die einzelnen Gruppen durchgeführt.

○ **Finanzierung der Leitlinie:**

Die Erstellung der Erst-Leitlinie vom 15.04.2012 wurde paritätisch von folgenden Gesellschaften bzw. Körperschaften mit jeweils 10.000 € (Summe: 50.000 €) finanziert: DGMKG, DGZMK, BDO, KZBV, BZÄK.

Die Mittel wurden überwiegend für die externe Literaturbasierung durch das IMBEI und zum kleinen Anteil für administrative Kosten (Moderation Fr. Prof. Kopp, Administration Lenkungsgruppe) verwendet.

Die Aktualisierung der Leitlinie vom 14.01.2017 wurde mit 5000 € von der DGMKG finanziert. Die Mittel wurden für administrative Kosten (Konsensuskonferenz, Administration Lenkungsgruppe) verwendet.

Die Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und auch die anderen paritätisch finanzierenden und auch die teilnehmenden Gesellschaften haben für diese S 3-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten.

6. Verbreitung und Implementierung

○ Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Inhalte der LL werden durch Fachvorträge im Rahmen von Kongressen (z.B. Krebskongress 2018, DEGRO 2018, DGMKG 2018, DGZMK 2018, BDO 2018, DGZI 2018, DGI 2018), Symposien (MKG-Update 2018, ZGH 2018 etc.), Kammer-zertifizierte Curricula und Fortbildungen verbreitet.

○ Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Der bereits implementierte ASO Laufzettel (www.onkosupport.de/laufzettel) dient der Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation für AR-ONJ-Prophylaxe und –Prävention.

○ Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Die Frage der Verursachung zusätzlicher Kosten durch die Empfehlungen der LL wurde von den Teilnehmern eingehend diskutiert.

Die AR-ONJ-Prophylaxe vor AR-Medikation und die Früherkennungsmaßnahmen einer AR-ONJ lösen keine zusätzlichen Kosten aus, da lediglich die im Rahmen der GKV ohnehin empfohlenen Maßnahmen vorgesehen sind.

Die AR-ONJ-Prävention unter / nach AR-Medikation löst zwar aufgrund der empfohlenen Maßnahmen (antibiotische Abschirmung, besondere OP-Kautelen) ggf. zusätzliche Kosten aus, die aber weit unter den Kosten der notwendigen Therapie einer manifesten AR-ONJ liegen.

Die Kosten der notwendigen Therapie einer AR-ONJ sind im ambulanten (GKV-Bereich) und stationären (DRG-Bereich) bereits implementiert. Darüber hinausgehende Kosten werden durch die Empfehlungen der LL nicht ausgelöst.

Organisatorische Barrieren in der Umsetzung der LL-Empfehlungen können aus der suboptimalen interdisziplinären Kommunikation zwischen AR-Verordnenden und Zahnärzten/Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen entstehen.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wird laufend aktualisiert. Spätestens 2023 **erfolgt eine vollständige Revision**. Verantwortlich für das Aktualisierungsverfahren ist die DGMKG (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie).

Neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der LL-Gruppe beobachtet und sich hieraus ergebende **zwischenzeitliche Neuerungen / Korrekturen als Addendum** publiziert (Internetversion, Fachzeitschriften).

Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register. Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gerichtet werden.

Anhang 1: Checkliste zur epidemiologisch-statistischen Beurteilung der Literatur

Literaturrecherche und epidemiologisch-statistische Beurteilung der Pimärliteratur zum Thema

Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ)'

**im Rahmen der Erstellung einer S3-Leitlinie durch die Arbeitsgemeinschaft
der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**

- Checkliste -

Inhalt

Teil A: Basis-Check zum Ein- oder Ausschluss eines Artikels

- A 1 Basisdaten
- A 2 Erfüllung der Einschluss- bzw Ausschlusskriterien des Projektes
- A 3 Doppelpublikationen (wenn möglich Ausschluss)
- A 4 Entscheidung zum Einschluss oder Ausschluss
- A 5 Ein- und Ausschluss abgeschlossen
- A 6 Erfolgte Evaluation der Veröffentlichung

Teil B: Detaillierte Analyse der Qualität der Studie bei eingeschlossenen Arbeiten (einzelne
Qualitätspunkte von -4 bis +4)

- B 1 Übersicht und Studiendesign
- B 2 Angaben zum Untersuchungszentrum
- B 3 Zeitraum der Durchführung der Studie
- B 4 Angaben zum Patientengut allgemein, Population und Selektion
- B 5 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patientinnen in die Studie
- B 6 Angaben zur Fallzahlschätzung und Randomisierung
- B 7 Umfang der Studie, Patientenzahlen, Vergleichsgruppen
- B 8 Qualität der Methodik
- B 9 Darstellung der Basischarakteristika
- B 10 Darstellung der Ergebnisse der Studie, Endpunkte/Komplikationen
- B 11 Qualität der statistischen Analyse
- B 12 Diskussion/Interpretation/Eigenbeurteilung der Publikation

Teil C. Epidemiologisch-statistische Gesamtbeurteilung der einzelnen Publikation mit einer
Auf- und Abbewertung (Score mit finaler Qualitätsstufe)

- C 1 Studientyp
- C 2 Fehlende Präzision
- C 3 Confounding unwahrscheinlich
- C 4 Mängel

Quelle: PubMed Hand Recherche Andere: _____

Artikel wurde: _____ **Qualitätspunkte:** _____ **Score:** _____ **Qualitätsstufe:** _____

Teil A: Basis-Check zum Ein- oder Ausschluss eines Artikels

A 1 Basisdaten

A 1.1	Titel	_____
A 1.2	Autoren	_____
A 1.3	Datum (Journal)	_____
A 1.4	Datum (EPUB)	_____
A 1.5	Journal	_____
A 1.6	Ausgabe	_____
A 1.7	Anfangseite-Endseite	_____
A 1.8	Abstrakt	_____
A 1.9	Institut	_____

A 2 Erfüllung der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien des Projektes

A 2.1	Einschlusskriterium: Publikationsjahr ab 2003 (einschließlich)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.2	Einschlusskriterium: Englische oder Deutsche Sprache	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.3	Einschlusskriterium: Studiengröße mit 50+ Teilnehmern Gesamte Teilnehmerzahl: N = _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.4	Einschlusskriterium: Studien am Menschen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.5	Einschlusskriterium: KEINE Ökologische Studie Q1 = 0P	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.6	Einschlusskriterium: KEIN Case Report Q1 = 0P	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.7	Einschlusskriterium: KEINE Case Serie Q1 = 0P	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.8	Einschlusskriterium: KEINE Expertenmeinung Q1 = 0P	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.9	Einschlusskriterium: KEINE Anekdote Q1 = 0P	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich

A 2.10	Einschlusskriterium: KEINE Comments OP	Q1 =	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich
A 2.11	Einschlusskriterium: Primärliteratur/Primärforschung		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht möglich

Nur wenn A 2.11 gleich „nein“, dann:

SEKUNDÄRE LITERATUR/FORSCHUNG

Zusammenfassung von Primärliteratur:

A 2.11.1 Q1	Gepoolte Analyse	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1-4 P
A 2.11.2 Q1	Meta Analyse	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1-4 P
A 2.11.3 Q1	Systematischer Review	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	0 P
A 2.11.4 Q1	Andere Sekundärliteratur:	_____	0 P

TERTIÄRE LITERATUR/FORSCHUNG

Zusammenfassung von Primär- und Sekundärliteratur:

A 2.11.5 Q1	Enzyklopädie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	0 P
A 2.11.6 Q1	Referenzbuch	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	0 P
A 2.11.7 Q1	Monographie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	0 P
A 2.11.8 Q1	Leitlinie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	0 P
A 2.11.9 Q1	Andere Tertiärliteratur:	_____	0 P

A 3 Doppelpublikationen (wenn möglich Ausschluss)

Sind weitere Veröffentlichungen der Daten dieser Publikation aufgefallen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Bei "ja", weitere Veröffentlichungen (mit denselben Patienten) nennen:	Ref.Man-Nr.: Erstautor, Jahr:	Welche Publ. wird eingeschlossen: RefMan

**A 4 Entscheidung zum Einschluss oder Ausschluss
 der Publikation in die weitere epidemiologisch-statistische Beurteilung**

Einschluss **Ausschluss**

**(Einschluss, falls kein Grund für einen Ausschluss gesehen wird, d.h. KEINE
 Fragen unter A 2.1 bis A 2.11 darf mit einem „Nein“ oder einem „Nicht möglich“
 beantwortet sein und,
 wenn eine Doppelpublikation aufgefallen ist,
 sollte nur eine Veröffentlichung eingeschlossen werden!)**

Worauf ist der Ausschluss zurückzuführen:

Worauf ist der Sonderfall des Einschlusses zurückzuführen:

A 5 Ein- und Ausschluss abgeschlossen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
---------------------------------------	---

A 6 Erfolgte Evaluation der Veröffentlichung	Wann: _____ _____	Durch wen: _____ _____
--	-------------------------	------------------------------

Teil B: Detaillierte Analyse der Qualität der Studie bei eingeschlossenen Arbeiten (einzelne Qualitätspunkte von -4 bis +4)

B 1. Übersicht und Studiendesign

B 1.1 Grunderkrankung:

- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Multiples Myelom bzw. Plasmocytom
- Primäre Osteoporose
- Sekundäre Osteoporose
- Morbus Paget
- Dialyse
- andere: _____
- Keine Angabe möglich

B 1.2 Zielrichtung:

- Prophylaxe vor BP-Therapie
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die eine Kiefernekrose vermeiden sollen und vor BP-Medikation erfolgen (Bsp.: Sanierung von Entzündungsherden in der Mundhöhle)
- Prävention unter BP-Therapie
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die eine Kiefernekrose vermeiden sollen und während oder nach BP-Medikation erfolgen (Bsp.: Antibiotische Abschirmung für Operationen in der Mundhöhle bei einem BP-Patienten)
- Früherkennung von Kiefernekrose
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die der Erkennung früher Stadien einer Kiefernekrose dienen (Bsp.: regelmässige Untersuchungen der Mundhöhle auf den Befund freiliegender Knochen hin)
- Diagnostik von Kiefernekrose
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die bei klinischem Verdacht auf eine Kiefernekrose der weiteren Erhärtung der Diagnose bzw. der weitergehenden Abklärung (Ausdehnung etc.) dienen (Bsp.: Bildgebende Diagnostik, Szintigraphie etc.)
- Therapie oder Therapieoutcome
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die der Heilung einer manifesten Kiefernekrose dienen bzw. die die Heilungschancen einer Therapiemaßnahme untersuchen (Bsp.: Heilungsraten nach konservativer Therapie; Heilungsraten nach operativer Therapie)
- Inzidenz und Prävalenz von Kiefernekrose
Publikation befasst sich mit Maßnahmen, die sich mit der Auftretenshäufigkeit einer Kiefernekrose (Prävalenz oder Inzidenz) beschäftigen

Keine Angabe möglich

B 1.3 Studiendesign (nur eine richtige Lösung, maximal 4 Punkte)

PRIMÄRE LITERATUR/FORSCHUNG

**Interventionelles Design zum Testen von Hypothesen
 (Manipulation von Studienfaktoren):**

B 1.3.1 Q1	Randomisierte, kontrollierte Studie doppel-blind	Labor Klinik „Community Intervention“	<input type="checkbox"/>	4 P
B 1.3.2 Q1	Randomisierte, kontrollierte Studie einfach-blind	Labor Klinik „Community Intervention“	<input type="checkbox"/>	3 P
B 1.3.3 Q1	Randomisierte, kontrollierte Studie nicht verblindet	Labor Klinik „Community Intervention“	<input type="checkbox"/>	2 P
B 1.3.4 Q1	Nicht randomisierte, kontrollierte, quasi-experimentelle Studie	Labor Klinik „Community Intervention“	<input type="checkbox"/>	1 P
B 1.3.5 Q1	Dramatische Ergebnisse in unkontrollierten Experimenten	z.B. Ergebnisse der Einführung der Penicillin-Behandlung in den Vierziger-Jahren	<input type="checkbox"/>	1 P

**Beobachtendes Design zum Testen von Hypothesen
 (Keine Manipulation von Studienfaktoren):**

B 1.3.6 Q1	Prospektive Kohorten Studie		<input type="checkbox"/>	2 P
B 1.3.7 Q1	Retrospektive Kohorten Studie		<input type="checkbox"/>	2 P
B 1.3.8 Q1	Fall-Kohorten Studie		<input type="checkbox"/>	2 P
B 1.3.9 Q1	„Nested“ Fall-Kontroll Studie		<input type="checkbox"/>	2 P
B 1.3.10 Q1	Populationsbasierte Fall-		<input type="checkbox"/>	2 P

	Kontroll Studie		
B 1.3.11 Q1	Krankenhaus- basierte Fall- Kontroll Studie	<input type="checkbox"/>	2 P

Beschreibendes Design zum Erstellen von Hypothesen:

B 1.3.12 Q1	Register Studie / Beschreibende Kohorten Studie	z.B. Register Studie des DKKR zur Inzidenz und Mortalität bei Leukämie	<input type="checkbox"/>	1 P
B 1.3.13 Q1	Querschnitts Studie	z.B. Seroprävalenz Studie bei Jugendlichen zum HPV Status	<input type="checkbox"/>	1 P
B 1.3.14 Q1	Ökologische Studie	AUSSCHLUSS-KRITERIUM	<input type="checkbox"/>	0 P
B 1.3.15 Q1	Case Report	AUSSCHLUSS-KRITERIUM	<input type="checkbox"/>	0 P
B 1.3.16 Q1	Case Serie	AUSSCHLUSS-KRITERIUM	<input type="checkbox"/>	0 P
B 1.3.17 Q1	Experten Meinung	AUSSCHLUSS-KRITERIUM	<input type="checkbox"/>	0 P
B 1.3.18 Q1	Anekdote	AUSSCHLUSS-KRITERIUM	<input type="checkbox"/>	0 P

B 1.3.19 Q1	Andere Primäre Literatur (bis zu 4 Punkten)	<input type="checkbox"/> <hr/>	0-4P
-------------------	---	-----------------------------------	------

B 1.4. Multicenterstudie

B 1.4.1 Q2	Basiert die Studie auf mehr als einem Center oder einer Forschungsgruppe?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1 P
---------------	---	--	-----

B 2. Angaben zum Untersuchungszentrum

B 2.1 Q3	Wurden Informationen zu Studienzentren gegeben? zu welchen Zentren:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein, keine Angabe	1 P
-------------	--	--	-----

	-		
	-		

B 3. Zeitraum der Durchführung der Studie

B 3.1 Q4	Gibt es Angaben zum Zeitraum der Rekrutierung?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, von _____ / _____ (Monat/Jahr) bis _____ / _____ (Monat/Jahr)	1 P
B 3.2 Q5	Gibt es Angaben zum Zeitraum des Follow-up in der Studie?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, von _____ / _____ (Monat/Jahr) bis _____ / _____ (Monat/Jahr)	1 P

B 4. Angaben zum Patientengut allgemein, Population und Selektion

B 4.1 Q6	Gibt es Angaben zur einbezogenen Population?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein, keine Angaben	1 P
B 4.2 Q7	zu B 4.1: Falls ja, gibt es nähere Angaben zu einem möglichen Selektionsproblem. (bis zu -2 Punkten)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein, keine Angaben <u>Welches:</u> _____	-2 P

B 5. Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patientinnen in die Studie

B 5.1 Q8	Wurden Ein- oder Ausschlusskriterien angegeben?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein, keine Angaben	1 P
--------------------	---	---	------------

B 6. Angaben zur Fallzahlschätzung und Randomisierung

B 6.1 Q9	Gibt es in der Publikation Angaben zur statistischen Power der Studie?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1 P
B 6.2 Q10	Gibt es eine Vergleichsgruppe?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1 P
B 6.3 Q11	Zu B 6.2: Falls ja, war die Vergleichsgruppe randomisiert?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1 P

B 7. Umfang der Studie, Patientenzahlen, Vergleichsgruppen

B 7.1 Q12	Gesamte Teilnehmerzahl	Mehr als 500? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1 P
B 7.2	Zahl von BP-ONJ Fällen	n=	
B 7.3	Zahl der Untersuchungsarme	_____	

B 8. Qualität der Methodik

B 8.1 Q13	Wurden primäre Zielkriterien definiert?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	1 P
B 8.2 Q14	War der Beurteiler des Zielkriteriums verblindet bezüglich der vorangegangenen Maßnahme? Falls ja: In welchem Punkt erfolgte eine Verblindung?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe Verblindung erfolgte bezüglich <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Behandler <input type="checkbox"/> Begutachter <input type="checkbox"/> Auswerter _____	1 P
B 8.3 Q15	Wurden Methoden zur Optimierung der Qualität angewendet, z.B. Mehrfachbeobachtungen, Hinweise auf Training der Prüfer?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	1 P
B 8.4 Q16	PB-ONJ als Outcome definiert	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	2 P
B 8.5 Q17	Wurden alle Patienten untersucht auf Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	2 P
B 8.6 Q18	Gibt es nähere Angaben zu einem möglichen Informationsbias? (bis zu -2 Punkten)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe	-2 P

B 9. Darstellung der Basischarakteristika

	Welche Basischarakteristika der Patienten wurden beschrieben?		
B 9.1 Q19	- Anzahl Falls ja und mehrere Gruppen: wurde die Anzahl pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.2 Q20	- Geschlecht Falls ja und mehrere Gruppen: wurde die Angabe pro Interventionsgruppe gemacht?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.3 Q21	- Alter Wie erfolgte die Angabe? Falls ja und mehrere Gruppen: wurde Alter pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Mittelwerte, Median o.ä. <input type="checkbox"/> Bereich (von – bis) <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.4 Q22	- Raucherstatus (Anteile) Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.5 Q23	- Grunderkrankung Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.6 Q24	- Paradontale Erkrankung und zahnärztl. Behandlung Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.7 Q25	- Bisphosphonat-Therapie Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.8 Q26	- Bisphosphonat-Therapiedosis Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P
B 9.9 Q27	- Bisphosphonat-Therapielänge Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt	0,25 P

<p>B 9.10 Q28</p>	<p>- Bisphosphonat-Therapieanzahlen Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt</p>	<p>0,25 P</p>
<p>B 9.11 Q29</p>	<p>- Bisphosphonat-Therapieintervalle Falls ja und mehrere Gruppen: wurde dieser pro Interventionsgruppe genannt?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> pro Arm <input type="checkbox"/> nur insgesamt</p>	<p>0,25 P</p>
<p>B 9.12 Q30</p>	<p>Wurden weitere Basischarakteristika beschrieben?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Falls ja, welche: _____</p>	<p>0,25 P</p>

B 10. Darstellung der Ergebnisse der Studie, Endpunkte/Komplikationen

<p>B 10.1 Q31</p>	<p>Waren mehr als ein Untersuchungszeitpunkt pro Patient vorgesehen? Falls ja, wie viele:</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt _____ Anzahl Untersuchungen</p>	<p>1 P</p>
<p>B 10.2 Q32</p>	<p>Wie wurde die Patientenzufriedenheit erhoben? Per Befragung/Fragebogen Falls ja, nähere Angaben: Falls nein, auf welche andere Weise?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt Anzahl Fragen: _____ <input type="checkbox"/> per Post <input type="checkbox"/> Telefonisches Interview <input type="checkbox"/> Persönliches Interview _____ _____</p>	<p>1 P</p>

B 11. Qualität der statistischen Analyse

<p>B 11.1 Q33</p>	<p>Wurden die angewendeten statistischen Methoden im Methodenteil vollständig angegeben?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nur unvollständig <input type="checkbox"/> keine Angaben zur Statistik im Methodenteil</p>	<p>1 P</p>
------------------------------	--	---	-------------------

<p>B 11.2 Q34</p>	<p>Wurden statistische Methoden angewendet? (z.B. Regression, Survival Analysis, Tests) Nachfolgend detailliert eintragen:</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>1 P</p>
<p>B 11.3 Q35</p>	<p>Bei vergleichenden Untersuchungen: Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für die Schätzer des Unterschieds der untersuchten primären Endpunkte angegeben?</p>	<p><input type="checkbox"/> entfällt, da keine Vergleiche Falls Vergleich: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p>	<p>1 P</p>
<p>B 11.4 Q36</p>	<p>Fand eine Adjustierung/Standardisierung der Ergebnisse statt?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>	<p>1 P</p>
<p>B 11.5 Q37</p>	<p>Gibt es nähere Angaben zu einem möglichen Confounding (Probleme mit der Adjustierung)? (bis zu -2 Punkten)</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>	<p>-2 P</p>

B 12. Diskussion/Interpretation/Eigenbeurteilung der Publikation

B 12.1 Q38	Wurde ein Selektionsbias oder anderer Typ von Bias diskutiert?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	1 P
B 12.2 Q39	Werden Limitationen aufgeführt? Welche?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	1 P
B 12.3 Q40	Wurde die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität) bezüglich Intervention, Vergleichsbehandlung, Patienten, beteiligter Teams und Zentren diskutiert?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	1 P
B 12.4 Q41	Gibt es nicht angegebene Limitationen, Counfounder, Selektions-, Informations- oder Reporting-Bias in den Augen des Beurteilers des Papers? Falls ja, welche? (bis zu -4 Punkten)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	-4 P

Q = Qualitätspunkt für die epidemiologisch/statistische Bewertung

P = Punkt

B = Basispunkt

S = Score

Score	Qualitätsstufe
-3 (bis -4)	Sehr niedrig
-2	
-1	Niedrig
0	
1	Moderat
2	
3	Hoch
4 (bis 5)	

Teil C. Epidemiologisch-statistische Gesamtbeurteilung der einzelnen Publikation mit einer Auf- und Abbewertung (Score mit finaler Qualitätsstufe)

Quelle: PubMed Hand Recherche Artikel wurde: _____ (eingeschlossen/nicht eingeschlossen)

Qualitätspunkte: _____

Zielrichtung: _____

Score: _____ Qualitätsstufe: _____

Score: _____ Qualitätsstufe: _____

Score: _____ Qualitätsstufe: _____

C 1. Studientyp

C 1.1 B1		Studientyp (siehe A 1.5 bis A 1.11.9 und B 1.3.1 bis B 1.3.13)	_____	0 S bis 4 S
---------------------	--	--	-------	--------------------

C 2. Fehlende Präzision

C 2.1 B2	Prophylaxe	Fehlende Präzision durch kleine Teilnehmerzahlen	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 2.2 B2	Prävention	Fehlende Präzision durch kleine Teilnehmerzahlen	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 2.3 B2	Früherkennung	Fehlende Präzision durch kleine Teilnehmerzahlen	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 2.4 B2	Diagnostik	Fehlende Präzision durch kleine Teilnehmerzahlen	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 2.5 B2	Therapie	Fehlende Präzision durch kleine Teilnehmerzahlen	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 2.6 B2	Inzidenz und	Fehlende Präzision durch	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S

	Prävalenz	kleine Teilnehmerzahlen	_____	
--	-----------	-------------------------	-------	--

C 3. Confounding unwahrscheinlich

C 3.1 B3	Prophylaxe	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S
C 3.2 B3	Prävention	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S
C 3.3 B3	Früherkennung	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S
C 3.4 B3	Diagnostik	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S
C 3.5 B3	Therapie	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S
C 3.6 B3	Inzidenz und Prävalenz	Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Confounder	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	+1 S

C 4. Mängel

C 4.1 B4	Prophylaxe	Mängel in der Studiendurchführung und/oder in der Berichtserstattung	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 4.2 B4	Prävention	Mängel in der Studiendurchführung und/oder in der Berichtserstattung	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S

C 4.3 B4	Früherke- n-nung	Mängel in der Studiendurchführ- ung und/oder in der Berichtserstattun- g	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 4.4 B4	Diagnostik	Mängel in der Studiendurchführ- ung und/oder in der Berichtserstattun- g	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 4.5 B4	Therapie	Mängel in der Studiendurchführ- ung und/oder in der Berichtserstattun- g	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S
C 4.6 B4	Inzidenz und Prävalen- z	Mängel in der Studiendurchführ- ung und/oder in der Berichterstattung	<input type="checkbox"/> Sehr groß <input type="checkbox"/> Groß <input type="checkbox"/> Klein <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend _____	-1 S oder -2 S

Literatur zur Evidenzbasierung und Methodik

1. Kunz R, Djulbegovic B, Schunemann HJ, Stanulla M, Muti P, Guyatt G. Misconceptions, challenges, uncertainty, and progress in guideline recommendations. *Semin Hematol* 2008;45(3):167-75.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):395-400.
3. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(8):637-9.
4. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.
5. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.
6. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 2007;18(6):805-35.
7. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1235-41.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
9. Schunemann HJ. [GRADE: from grading the evidence to developing recommendations. A description of the system and a proposal regarding the transferability of the results of clinical research to clinical practice]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009;103(6):391-400.
10. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-6.
11. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.

Anhang 2: Tabellarische Zusammenfassung zu den Erklärungen über Interessenkonflikte bei der Ersterstellung der Leitlinie:

Leitlinienkoordinator: Dr. B.L.J. Schmidt Leitlinie: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) AWMF-Registernr: 007-091	
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
Prof. Dr. Dr. K.A. Grötz	keine
PD Dr. Jörn-Uwe Piesold	keine
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	Straumann, Sanofi, Camlog, Bayer
Dr. B.L.J. Schmidt	keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Sanofi-Aventis, u.a.
Prof. Dr. Dr. Christian Menzel	keine
PD Dr. Jens Büntzel	keine
Prof. Dr. Dr. Emeka Nkenke	Keine
Dr. Sebastian Hoefert	keine
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Riesenbeck	Keine

PD Dr. Stefan Hinz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk	Beratertätigkeit (Advisory Board) Novartis, Amgen, Medtronic
Dr. Sotirios Bisdas	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert Sader	Nicht in Bezug zur Leitlinie
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert Gaßner	Keine
Dr. P. Boehme	Keine
Frau K. Meissler	Keine
Herr H.-D. Bokemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klöpfer	Keine
Prof. Dr. P. Hadji	Roche, GSK, Amgen, Novartis, Astra Zena, Pfozer, Lilly
Frau Heidemarie Haase	keine
Dr. Markus Follmann MPH MSc.	keine
Prof. Dr. A. Däble	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	Amgen, Novartis, MSD, Lilly, Roche, Serrier
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten
Prof. Dr. Dr. K. A. Grätz	Vortragshonorare von folgenden Firmen: Amgen, Artoss, Astra, Cellego, Geistlich, Mectron, Medundata, MIP, Novartis, Nebel

PD Dr. Jörn- Ulwe Biscold	Vorträge auf Fortbildungsveranstaltungen der Landes Zahnärztekammer und Landesärztekammer Thüringen in
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nowas	Astratech, Straumann, Sanofi, Camlog, Roche, Zimmer, MIP
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Roche, Sanofii-Aventis, u.a.
Prof. Dr. Dr. Christian	Merck, Sanofi
PD Dr. Jens Rüntzel	Cefak/Vifer-Honorar für Vortrag
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Heufert	Honorar für einen BP-Vortrag über Krankheitsbild und Risiken BP- ONJ, Novartis Pharma GmbH 2009, Juli
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Biesenbeck	1: atos medical, 2: meda Pharm, 3: Ensa Pharm, 4: Spe Pharm; Vorträge und Dokumentationsfähigkeit
PD Dr. Stefan Linz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Honorare für ärztl. Fortbildungsveranstaltungen, gesponsert von Novartis und Amgen
Dr. Sotirios Biedas	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Vorträge und Vorsitz von Satellitensymposien zum Thema BP-ONJ für Roche, Pharma AG
Prof. Dr. Dr. Robert	Nicht in Bezug zur Leitlinie
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Reichme	Keine
Frau K. Meiseler	Keine
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	keine
Prof. Dr. P. Hedii	Roche, GSK, Amgen, Novartis, Astra Zena, Pfozer, Lilly
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MPH	keine
Prof. Dr. A. Pähle	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	Amgen, Novartis, MSD, Lilly, Roche, Serrier
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines
Prof. Dr. Dr. K. A. Grätz	Keine

PD Dr. Jörn- Ulwe Bissold	Keine
Prof. Dr. Dr. B. Al. Newes	Astra, Camlog, Nobel Biocare, Steiner, Roche
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
PD Dr. Jens Rüntzel	keine
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Haefert	Keine
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Biesenbeck	Keine
PD Dr. Stefan Hinz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
Dr. Sotirios Piedas	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Nicht in Bezug zur Leitlinie
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Rechme	Keine
Frau K. Meiseler	Keine
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	keine
Prof. Dr. P. Hedii	keine
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MPH	keine
Prof. Dr. A. Päble	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	Novartis, Vertrag mit dem Freistaat Bayern
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
Prof. Dr. Dr. K. A. Grätz	Keine

PD Dr. Jörn- Ulwe Bissold	Keine
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	Keine
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Ja, keine bedeutsame Interessenkonflikte
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
PD Dr. Jens Rüntzel	Keine
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Hoefert	Mundsperrer Dentsart-Hoefert mit Zungenspatel, Medicon e.G. Tuttlingen
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Biesenbeck	Keine
PD Dr. Stefan Hinz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
Dr. Sotirios Piedas	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Rehme	Keine
Frau K. Meiseler	Keine
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	Keine
Prof. Dr. P. Hedii	keine
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MPH	keine
Prof. Dr. A. Päble	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	keine
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
Prof. Dr. Dr. K. A. Grätz	Keine

PD Dr. Jörn- Ulwe Bissfeld	Keine
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	Keine
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Roche
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
PD Dr. Jens Rüntzel	Keine
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Haefert	Keine
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Biesenbeck	Keine
PD Dr. Stefan Linz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
Dr. Sotirios Rieder	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Rehme	Keine
Frau K. Meiseler	Keine
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	Keine
Prof. Dr. P. Hedii	keine
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MPH	keine
Prof. Dr. A. Pähle	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	keine
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Prof. Dr. Dr. K.A. Grätz	Keine
PD Dr. Jörn- Uwe Diebold	Keine
Prof. Dr. Dr. B. Al Nawas	Keine
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
PD Dr. Jens Rützel	Keine
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Hoefert	Keine
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Riesenbeck	Keine
PD Dr. Stefan Linz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
Dr. Sotirios Riedes	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Rehme	Keine
Frau K. Meinler	Keine
Herr H.-D. Rekmeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	Keine
Prof. Dr. P. Hedii	keine
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MDH	keine
Prof. Dr. A. Räble	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	keine
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
Prof. Dr. Dr. K.A. Grätz	Teilnahme an LL-Vorhaben der folgenden Gesellschaften: ASORS, DEGRO, DKC, DGZMK, DGMKC

PD Dr. Jörn- Ulwe Bisseld	DGMKG, Mitteldeutsche Gesellschaft für ZMK-Heilkunde
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	DGMKG, DÖSAK
Dr. B.L.J. Schmidt	Keine
PD Dr. Marcus Schmidt	DGGG, AGO, DKG, weitere
Prof. Dr. Dr. Christian	DGN
PD Dr. Jens Rüntzel	Deutsche HNO-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für onkolog. Pharmazie
Prof. Dr. Dr. Emcke	Mitglied der AG Kieferchirurgie
Dr. Sebastian Haefert	AG-Kiefer, AKOPOM, DGMKG
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Benannter Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik für die S3 Leitlinie
Dr. Dorothea Biesenbeck	DEGRO (Mandat gebend), DKG, ASORS, MASCC
PD Dr. Stefan Linz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Mitglied DVO, DGE, DGIM, DGO, DDG, Vertreter des DVO in der RD Leitlinie, Sprecher der Sektion Knochenstoffwechsel der Dt.
Dr. Sotirios Rieder	Keine
PD Dr. Kullmann	Vertreter der Bundeszahnärztekammer, Berlin (Mitglied der Arzneimittelkommission)
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	DGMKG, DGZMK, DGC, DEGUM
Dr. P.J. Voss	Mitglied DGMKG
Prof. Dr. Dr. Robert	Östr. Gesellschaft MKG-Chirurgie
Dr. P. Reichme	Leitliniengruppe BZAEK/KZBV
Frau K. Meisler	Patientenvertretung der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	Keine
Prof. Dr. P. Hedii	DVO
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MPH	Koordinator des Leitlinienprogramms Onkologie
Prof. Dr. A. Päble	Europ. Leitlinie Harnblasenkarzinom
Prof. Dr. Franz Jakob	keine
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
Prof. Dr. Dr. K. A. Grätz	Keine

PD Dr. Jörn- Ulwe Bissold	Keine
Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	Keine
Dr. B.L.J. Schmidt	keine
PD Dr. Marcus Schmidt	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
PD Dr. Jens Rüntzel	Keine
Prof. Dr. Dr. Emcke	Keine
Dr. Sebastian Haefert	Keine
Prof. Dr. Reiner Mengel	Keine
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Keine
Dr. Dorothea Biesenbeck	Strahlentherapie
PD Dr. Stefan Hinz	Keine
Prof. Dr. Dr. Christian	Keine
Dr. Sotirios Piedas	Keine
PD Dr. Kullmann	Keine
PD Dr. C. Schindler	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P.J. Voss	Keine
Prof. Dr. Dr. Robert	Keine
Dr. P. Rehme	Keine
Frau K. Meiseler	Keine
Herr H.-D. Bakemeyer	Keine
Herr Karl-H. Klönfer	Keine
Prof. Dr. Dr. K.A. Crätz	Keine
Prof. Dr. P. Hodü	keine
Frau Heidemarie	keine
Dr. Markus Fellmann MDH	keine
Prof. Dr. A. Räble	keine
Prof. Dr. Franz Jakob	keine
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Prof. Dr. Dr. K.A. Crätz	HSK Dr. Horst Schmidt Kliniken, Ludwig-Erhard Straße 100, 65199 Wiesbaden
PD Dr. Jörn- Uwe Bieggeld	Helios-Klinikum Erfurt GmbH
Prof. Dr. Dr. B. Al Nawas	Universitäts-Medizin Mainz
Dr. B.L.J. Schmidt	Kiefer-und plastische Gesichtschirurgie in der Burgstraße Wiesbaden
PD Dr. Marcus Schmidt	Universitätsmedizin Mainz
Prof. Dr. Dr. Christian	HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken, Ludwig-Erhard Straße 100, 65199 Wiesbaden, Nuklearmedizin
PD Dr. Jens Rützel	Südharz-Krankenhaus Nordhausen
Prof. Dr. Dr. Emke	Universität Erlangen-Nürnberg
Dr. Sebastian Hoefert	Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen, UKT Tübingen
Prof. Dr. Reiner Mengel	Philipps-Universität Marburg, Med. Zentrum für Zahn-Mund- Kieferheilkunde
Prof. Dr. H.-J. Wenz	Christian-Albrecht-Universität zu Kiel
Dr. Dorothea Rieschbeck	Selbständige Tätigkeit, keine Applikation von Bisphosphonaten; wie, Schwerpunkt: Nebenwirkungen und Supportivtherapie
PD Dr. Stefan Hinz	Charite´ Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie
Prof. Dr. Dr. Christian	Universität Heidelberg
Dr. Sotirios Riedel	keine
PD Dr. Kullmann	Niedergelassen als Zahnarzt und Arzt in eigener Praxis seit 1993
PD Dr. C. Schindler	Medizinische Fakultät der TU Dresden, Institut für Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. Dr. Robert	Universitätsklinikum Frankfurt
Dr. P.J. Voss	Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Dr. Robert	Universitätsklinik Innsbruck, MKG-Chirurgie
Dr. P. Rehme	keine
Frau K. Meiseler	Pensionärin
Herr H.-D. Rekmeyer	keine
Herr Karl-H. Klöpper	Deutsche Lufthansa
Prof. Dr. P. Hadii	Universitätsklinik Gießen und Marburg, Klinik für Gynäkologie, avn. Endokrinologie u. Onkologie
Frau Heidmarie	keine
Dr. Markus Follmann MPH	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Prof. Dr. A. Böhle	selbstständig
Prof. Dr. Franz Jakob	Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Würzburg

Angabe „keine“= keine Interessenkonflikte

Anhang 3: Tabellarische Zusammenfassung zu den Erklärungen über Interessenkonflikte bei der Aktualisierung der Leitlinie:

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Michael Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: BDO Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas	AQUA Institut	ITI	Straumann, Camlog, Denstply, Geistlich	Nein	Straumann	Nein	Mitgliedschaften: DGI, ITI, IFDAE Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Infektionen, Implantologie, Onkologie, Biomaterialien, Rekonstruktive Chirurgie Kongress DGMKG/BDO, 3D Druck Kongress	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Ingo Diel	Amgen	Amgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Dt. osteo-onkologische Gesellschaft, Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Mammakarzinom, Knochennekrosen, Osteoporose, Therapie Mamakarzinom	Keine Konsequenz
Heidi Haase	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften:	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	
Prof. Dr. Dr. Dr. Christian Kasperck	Nein	Nein	Amgen, MSD, Novartis	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Knochen, Endokrinologie und Stoffwechsel	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Florian Schütz	OnkoZert	Novartis, Amgen, Roche	Novartis, Amgen, Roche, AstraZeneca	ClinSol	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Dt. Gesell. für Gynäkologie und Geburtshilfe, Dt. Krebsgesellschaft, Mamazone – Frauen gegen Krebs, Dt. Gesell. für Senologie, Dt. Osteonkologische Gesell., Berufsverband der Frauenärzte, European Academy of Senology, European Association of Clinical Research Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Immunologische Interaktionen bei gynäkologischen Malignomen und dem Mammakarzinom, Gynäkologischer Onkologe und Senologe	Keine Konsequenz
Dr. Urs Moser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: SGR, Osteoporose-Plattform SGR Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Leitung und Führung eines Osteoporose-Zentrums	
Dr. Dr. Sebastian Hoefert	Nein	Nein	Medicon	Nein	AO	Mundsperrer Denhard-Hoefert	Mitgliedschaften: AGKi, DGMKG; DGZMK, Osteologie e.V. EACMFS, AKOPOM Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: MRONJ; Kopf-Hals-Onkologie	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Sönke Langner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Kopf-Hals-Radiologie, MS_Bildgebung, Epilepsie-Bildgebung, Stroke Interventionen DeGIR-Zertifikat E/F, Ausbilder DeGIR E	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Veit Krenn	Mathys	Dt. Gesell. Rheumatologie und Orthopädie	Intern	Nein	Endoverein	Nein	Mitgliedschaften: DGP, DGRH, AE Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Chronische Entzündung, Rheumatologie	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Christopher Niedhart	TÜV Reinland, OSTAK	Amgen, MSD	Amgen, OSTAK, Alexion, UCB Pharma, TEVA Pharma	Nein	Amgen	Aktienbesitz Amgen, Roche, Novartis	Mitgliedschaften: DGOOC, Kompetenznetzwerk Osteoporose Nordrhein, DVO, OSTAK Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Osteoporose,	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Kinderorthopädie, Knochenersatzstoffe Miterstellung Grundkurse DVO zur Ausbildung Osteologe DVO	
Prof. Dr. Dr. Pautke	Nein	Nein	Amgen	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: DGMKG Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Kiefernekrose, Operative Versorgung MRONJ	Keine Konsequenz
Dr. Dr. Oliver Ristow	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: MRONJ, Patienten unter/vor antiresorptiver Therapie	Keine Konsequenz
Dr. Dr. Eik Schiegnitz	Nein	Nein	Straumann, Septodont, Geistlich, Dentsply, Mectron	Nein	Straumann, Geistlich, Dentsply	Nein	Mitgliedschaften: DGI, DGMKG, DGZMK Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: : Implantologie, Kiefernekrosen, Onkologie, Biomaterialien, Rekonstruktive Chirurgie	Keine Konsequenz
PD Dr. C. Schindler	Boehringer Ingelheim Pharma, Eli Lilly	Boehringer Ingelheim Pharma, Eli Lilly	Boehringer Ingelheim Pharma, Eli Lilly	Editor Sage Publications London	Novartis, Sanofi-Aventis, Boehringer, Roche, Abide Therapeutics, Therapix, Otonomy, Nordmark Pharma,	Nein	Mitgliedschaften: ACCP, DDG, DGKliPha inder DGPT Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Klinische Pharmakologie,	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					BMS, Baxalta, Novo Nordisk		Translationale Medizin, frühe klinische Arzneimittelentwicklung, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, unerwünschte Arzneimittelwirkung/Pharmakovigilanz	
Prof. Dr. Marcus Schmidt	Nein	MSD, Helsinn, Merck, Amgen, Tesaro	MSD, Helsinn, Merck	Deutsche Krebshilfe	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Konsequenz
PD Dr. Ingmar Staufenbiel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: DGZMK, DGP Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Parodontologie, Ernährung und Zahn- bzw. Mundgesundheit, Periimplantologie	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Hans Jürgen Wenz	Nein	Nein	Zahnärztekammern, Kreisvereine, Heraeus Kulzer, Dentsply, DeTrey, diverse zahntechnische Labore	Deutscher Ärzteverlag	Landesregierung Schleswig-Holstein, Sonderfond Innovation	Nein	Mitgliedschaften: VHZMK, SHGZMK, AKWLZ, DGPro Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Zahnärztliche Prothetik	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Carsten Ohlmann	Nein	Amgen	Amgen	Nein	MMF	Nein	Mitgliedschaften: DGU, AUO, AKO Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Dr. Sven Otto	Nein	Nein	Amgen	Nein	AO	Nein	Mitgliedschaften: DGMKG, AO Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: MRONJ, volles klinisches Spektrum Fortbildung/Vorträge für Studenten/Zahnärzte	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Reiner Mengel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Ina Kopp	Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS)	AQUA-Institut Wissenschaftlicher Beirat des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) SCIANA-Netzwerk, gefördert von Robert Bosch Stiftung, Health Foundation, Careum Stiftung	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DG Implant) Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (DVG)	Schattauer Verlag	Deutsche Krebshilfe (DKH) Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)	Nein	Mitgliedschaften: - Erweiterte Planungsgruppe für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied) - Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF (Mitglied) - Lenkungsausschuss des Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (Mitglied)	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			32. Deutscher Krebekongress 2016 Stiftung Gesundheitswi- ssen Landesärzte- kammer Hessen (LÄK Hessen) Akademie für Öffentliches Gesundheitsw esen Deutscher Schmerzkongr ess 2017 EBM Frankfurt, Arbeitsgruppe des Instituts für Allgemeinmedi- zin am FB Medizin der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt 33. Deutscher Krebekongress 2018				<ul style="list-style-type: none"> - Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende) - Guidelines International Network - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied) - Fachbeirat für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied) Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Leitlinien, Qualitätsmanagement, Versorgungsforschung - Seminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater - Aufbauseminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienberater - Workshops des Leitlinienprogramms Onkologie 	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			EU-MSE Koordination, IMBEI 34. Jahrestagung der AG der Ltd. KH-Ärzte					
Prof. Dr. Sönke Langner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Kopf-Hals Radiologie, MS-Bildgebung, Epilepsie-Bildgebung, Stroke Intervention DeGIR-Zertifikat E/F, Ausbilder DeGIR E	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Karin Jordan	Nein	MSD, Helsinn, Merck, Amgen, Tesaro	MSD, Helsinn, Merck	Nein	Dt. Krebshilfe	Nein	Mitgliedschaften: BDO, KZV Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Teilnahme an der Konferenz
Dr. Dorothea Riesenbeck	Nein	Nein	Merck-Serona, Medac	Nein	Tepilta-Studie	Nein	Mitgliedschaften: DEGRO, ESMO, MASCC, ASORS, EOCC; ISOO Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Nebenwirkungen der RT; Mukositis, Praxistätigkeit Radiotherapie, keine Systemtherapie	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Strahlenschutzkurse Dortmund	
Dr. Dr. Pit Voss	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: DGMKG Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Kiefernekrosen	Keine Konsequenz
Dr. Martin Ullner	KZV Hessen	Nein	Camlog	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: BDO, KZV Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit:	Keine Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Knut Grötz	Nein	Nein	Fortbildungseinrichtungen d. Landeszahnärztekammern LZKH / FAZH ZFZ Stuttgart ZÄK Sachsen-Anhalt FFZ-Freiburg Fortbildungseinrichtungen der Universitäten UKM Uni Münster	Nein	Nein	Nein	Mitgliedschaften: DGI, DGMKG, ITI, BDO Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Behandlung von Risikopatienten Kongresspräsidentschaften / Wissenschaftliche Leitungen	Keine Konsequenz

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Firmen / Unternehmen Straumann GmbH Dentsply Mectron GmbH Cellpharm GmbH Meisinger Verlage / Dienstleister Kongressorga- nisation Oemus Media AG Med-Update GmbH Boeld GmbH Deutscher Ärzte-Verlag Rosenberg Zürich wissenschaftlic he und					

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			berufständige Gesellschaften DGI und LVs/QZs der DGI ITI International Team for Implantology DGMKG BDO DGOI ZGH Hessen VWZ Stuttgart					
Prof. Dr. Erika Baum	Nein	Nein	Kompetenzzentrum Weiterbildung Allgemeinmedizin Hessen und IhF	KVH aktuell, der Allgemeinarzt	Nein	Nein	Mitgliedschaften: DEGAM Schwerpunkt wissenschaftlicher/klinischer Tätigkeit: Versorgung in der Hausarztpraxis	Keine Konsequenz

Literatur

1. 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.
2. 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.
3. La Verde, N., et al., *Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution*. Support Care Cancer, 2008. **16**(11): p. 1311-5.
4. Barker, K., et al., *Survey of members of myeloma UK on biphosphonates-associated jaw osteonecrosis*. Br J Haematol, 2007. **139**(4): p. 626-8.
5. Dao, V. and R.A. Kraut, *Bisphosphonate use and health history questionnaire*. N Y State Dent J, 2008. **74**(6): p. 20-2.
6. 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.
7. 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.
8. Lund, T., et al., *Multiple myeloma: changes in serum C-terminal telopeptide of collagen type I and bone-specific alkaline phosphatase can be used in daily practice to detect imminent osteolysis*. Eur J Haematol, 2010. **84**(5): p. 412-20.
9. 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.
10. Grant, B.T., et al., *Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2008. **66**(2): p. 223-30.
11. 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.
12. Rogers, S.N., et al., *A survey of consultant members of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2009. **47**(8): p. 598-601.
13. McLeod, N.M., B.J. Davies, and P.A. Brennan, *Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK*. Surgeon, 2009. **7**(1): p. 18-23.
14. Cafro, A.M., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid*. Clin Lymphoma Myeloma, 2008. **8**(2): p. 111-6.
15. Fugazzotto, P.A., et al., *Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices*. J Periodontol, 2007. **78**(9): p. 1664-9.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Estilo, C.L., et al., *Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy*. *Oncologist*, 2008. **13**(8): p. 911-20.
 21. Treister, N., et al., *Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. *Oral Dis*, 2009. **15**(1): p. 88-92.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Jadu, F., et al., *A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(12): p. 2015-9.
 26. Elad, S., et al., *Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma*. *Clin Lab Haematol*, 2006. **28**(6): p. 393-8.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Abu-Id, M.H., et al., *"Bis-phossy jaws" - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2008. **36**(2): p. 95-103.
 31. 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.
 32. Ibrahim, T., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study*. *Oncologist*, 2008. **13**(3): p. 330-6.
 33. Treister, N.S., B. Friedland, and S.B. Woo, *Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010. **109**(5): p. 753-64.

34. 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.
35. Wutzl, A., et al., *Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Head Neck, 2008. **30**(9): p. 1224-30.
36. Boonyapakorn, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies*. Oral Oncol, 2008.
37. Badros, A., et al., *Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(36): p. 5904-9.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Carlson, E.R. and J.D. Basile, *The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5 Suppl): p. 85-95.
43. 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.
44. Magopoulos, C., et al., *Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals*. Am J Otolaryngol, 2007. **28**(3): p. 158-63.
45. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1567-75.
46. 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.
47. Pautke, C., et al., *Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(3): p. 471-6.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Mauri, D., et al., *Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **116**(3): p. 433-9.
54. Jeffcoat, M.K., et al., *Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis*. J Int Acad Periodontol, 2007. **9**(3): p. 70-6.
55. Fehm, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 605-9.
56. Walter, C., et al., *Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients*. Cancer, 2009. **115**(8): p. 1631-7.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Lyles, K.W., et al., *Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture*. N Engl J Med, 2007. **357**(18): p. 1799-809.
61. 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.
62. Aguiar Bujanda, D., et al., *Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis*. Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 556-60.
63. Walter, C., et al., *Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Head Face Med, 2010. **6**(1): p. 11.
64. Wilkinson, G.S., et al., *Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(13): p. 1016-24.
65. Jung, T.I., et al., *Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy*. J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(3): p. 363-70.
66. Corso, A., et al., *A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma*. Leukemia, 2007. **21**(7): p. 1545-8.
67. Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8580-7.
68. Addeo, R., et al., *Management of pain in elderly patients receiving infusion of zoledronic acid for bone metastasis: a single-institution report*. Support Care Cancer, 2008. **16**(2): p. 209-14.
69. Brufsky, A.M., et al., *Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results*. Clin Breast Cancer, 2009. **9**(2): p. 77-85.

70. 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.
71. Zervas, K., et al., *Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients*. Br J Haematol, 2006. **134**(6): p. 620-3.
72. Chahine, C., et al., *Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate*. J Pediatr, 2008. **153**(5): p. 719-20.
73. Mhaskar, R., et al., *Bisphosphonates in multiple myeloma*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD003188.
74. Wells, G., et al., *Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD004523.
75. Wells, G.A., et al., *Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD001155.
76. Musto, P., et al., *A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma*. Cancer, 2008. **113**(7): p. 1588-95.
77. Malmgren, B., E. Astrom, and S. Soderhall, *No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates*. J Oral Pathol Med, 2008. **37**(4): p. 196-200.
78. Stumpe, M.R., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Head Neck, 2009. **31**(2): p. 202-6.
79. Israeli, R.S., et al., *The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy*. Clin Genitourin Cancer, 2007. **5**(4): p. 271-7.
80. Guarneri, V., et al., *Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years*. Oncologist, 2005. **10**(10): p. 842-8.
81. 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.
82. Etminan, M., et al., *Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study*. J Rheumatol, 2008. **35**(4): p. 691-5.
83. Brufsky, A., et al., *Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole*. Oncologist, 2008. **13**(5): p. 503-14.
84. 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.
85. Badros, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors*. J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 945-52.
86. Koka, S., N.M. Babu, and A. Norell, *Survival of dental implants in postmenopausal bisphosphonate users*. J Prosthodont Res, 2010. **54**(3): p. 108-11.
87. Sarasquete, M.E., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple*

- myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis.* Blood, 2008. **112**(7): p. 2709-12.
88. Ortega, C., et al., *Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis.* Acta Oncol, 2007. **46**(5): p. 664-8.
89. 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.
90. Wang, E.P., et al., *Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy.* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(7): p. 1328-31.
91. 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.
92. Berenson, J.R., et al., *Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(19): p. 6289-95.
93. Pazianas, M., W.A. Blumentals, and P.D. Miller, *Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker.* Osteoporos Int, 2008. **19**(6): p. 773-9.
94. 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.
95. Jeffcoat, M.K., *Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone.* Int J Oral Maxillofac Implants, 2006. **21**(3): p. 349-53.
96. 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.
97. 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.
98. Walter, C., et al., *Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis.* Support Care Cancer, 2007. **15**(2): p. 197-202.
99. 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.
100. Murad, O.M., et al., *Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study.* Endocr Pract, 2007. **13**(3): p. 232-8.
101. Haidar, A., et al., *Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw.* Scand J Urol Nephrol, 2009. **43**(6): p. 442-4.
102. Palaska, P.K., V. Carstos, and A.I. Zavras, *Bisphosphonates and time to osteonecrosis development.* Oncologist, 2009. **14**(11): p. 1154-66.
103. Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia.* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(3): p. 415-23.
104. Zavras, A.I. and S. Zhu, *Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?* J Oral Maxillofac Surg, 2006. **64**(6): p. 917-23.
105. 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.

Erstveröffentlichung: 06/2007

Überarbeitung von: 12/2018

Nächste Überprüfung geplant: 12/2023

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online