

Klinische Anwendung von Bisphosphonaten in der Dentalimplantologie: Histomorphometrische Auswertung



Francesco Zuffetti, MD, DDS¹/Francesca Bianchi, MD, DDS¹/
Raffaele Volpi, MD, DDS²/Paolo Trisi, DMD³/Massimo Del Fabbro, BSC, PhD⁴/
Matteo Capelli, DMD¹/Fabio Galli, MD, DDS¹/Franco Capsoni, MD⁵/
Tiziano Testori, MD, DDS⁶

Bisphosphonate sind eine Gruppe osteotroper Medikamente. Sie beeinflussen den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Funktion der Osteoklasten. Da Bisphosphonate die Knochenresorption reduzieren können, werden sie hauptsächlich zur Behandlung von Erkrankungen des Knochenstoffwechsels eingesetzt, insbesondere bei Osteoporose, Morbus Paget, Multiplem Myelom und anderen soliden Tumoren mit Knochenmetastasen. Ihre Verwendung hat die Lebensqualität der Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, signifikant verbessert. Die Fähigkeit der Bisphosphonate, die Knochenresorption zu hemmen, könnte dazu genutzt werden, die Primärstabilität von Implantaten während der Osseointegration zu erhalten. In dieser histologischen klinischen Studie wurde die Reaktion des Knochengewebes um ein Implantat, das mit einer Bisphosphonatlösung behandelt worden war (Test), mit der des Knochens um ein unbehandeltes Implantat (Kontrolle) verglichen. Das mit Bisphosphonatlösung behandelte Implantat erreichte einen größeren Kontakt mit dem neugebildeten Knochen als das Kontrollimplantat. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:31–39.)

¹Tutor, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Galeazzi Orthopaedic Institute, Division of Odontology, Department of Health Technologies, Universität Mailand, Italien.

²Präsident, Italian Society for the Study of Bisphosphonates in Odontostomatology, Spello (PG), Italien; Gastprofessor, Università degli Studi la Sapienza, Rom, Italien.

³Klinischer Forscher, IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, Division of Odontology, Department of Health Technologies, Universität Mailand, Italien.

⁴Forscher, Leiter, Section of Oral Physiology, Division of Odontology, Department of Health Technologies, Universität Mailand, Italien.

⁵Professor, IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, Division of Rheumatology, Department of Health Technologies, Universität Mailand, Italien.

⁶Leiter, IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, Section of Implant Dentistry and Oral Rehabilitation, Division of Odontology, Universität Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Massimo Del Fabbro, Head of Section of Oral Physiology, Department of Health Technologies, Universität Mailand, Istituto Ortopedico Galeazzi, Via R. Galeazzi 4, 20161 Milano, Italien; Fax: +39-02-50319960; E-Mail: massimo.delfabbro@unimi.it

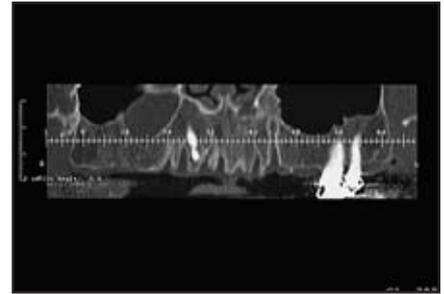
Bisphosphonate sind synthetische Verbindungen, die stark osteotrop wirken. Sie haben eine starke Affinität zu Calcium und Hydroxylapatit, binden sich an Knochen und beeinflussen seinen Stoffwechsel. Knochen kann sich normalerweise an funktionelle Veränderungen anpassen. Dafür hat er spezialisierte Zellen, wie Osteoblasten, Osteoklasten und „Lining Cells“. Heute werden Bisphosphonate hauptsächlich zur Behandlung von Erkrankungen des Knochenstoffwechsels eingesetzt, wie Osteoporose, Morbus Paget, Multiples Myelom und andere solide Tumoren mit Knochenmetastasen.

Es werden drei Klassen von Bisphosphonaten unterschieden: Bisphosphonate der ersten Generation, wie Etidronat, das zunächst eingesetzt wurde, um ektopische Verkalkungen zu inhibieren, und das später als Medikament gegen die Resorption gegeben wurde; Bisphosphonate der zweiten Generation, wie Clodronat und Tiludronat, die eher die Knochenresorption hemmen und nicht der Mineralisierung vorbeugen. Zu der dritten Generation, den Aminobisphosphonaten, gehören Pamidronat, Alendronat, Neridronat, Risedronat und Zoledronat. Sie haben eine stärkere Wirkung als die Bisphosphonate der früheren Generationen.



Abb. 1 (links) Orthopantomogramm der Ausgangssituation.

Abb. 2 (unten) CT-Scan des Oberkiefers (Panoramaschicht), Ausgangssituation.



Die Wirkung der Bisphosphonate auf den Stoffwechsel des Knochens um Dentalimplantate ist bei Menschen bisher nicht untersucht worden. Möglicherweise sind daher Bisphosphonate nützlich, weil sie die Knochenresorption hemmen. Damit beugen sie dem periimplantären Knochenabbau vor, womit die Primärstabilität der Implantate erhalten bleibt, vor allem in den frühen Phasen der Osseointegration.

In dieser Studie wurde die Reaktion des Knochengewebes um ein Implantat, das mit einer Bisphosphonatlösung behandelt worden war (Test), histomorphometrisch untersucht und der Prozentsatz des Knochen-Implantat-Kontakts (BIC) um das Testimplantat mit dem eines unbehandelten Implantats (Kontrolle) verglichen.

Material und Methode

Diese Pilotstudie wurde gemäß den Prinzipien der Erklärung von Helsinki von 1975 in der revidierten Version von 2000 durchgeführt¹. Das Protokoll wurde von der Ethikkommission des Department of Health Technologies der Universität Mailand genehmigt.

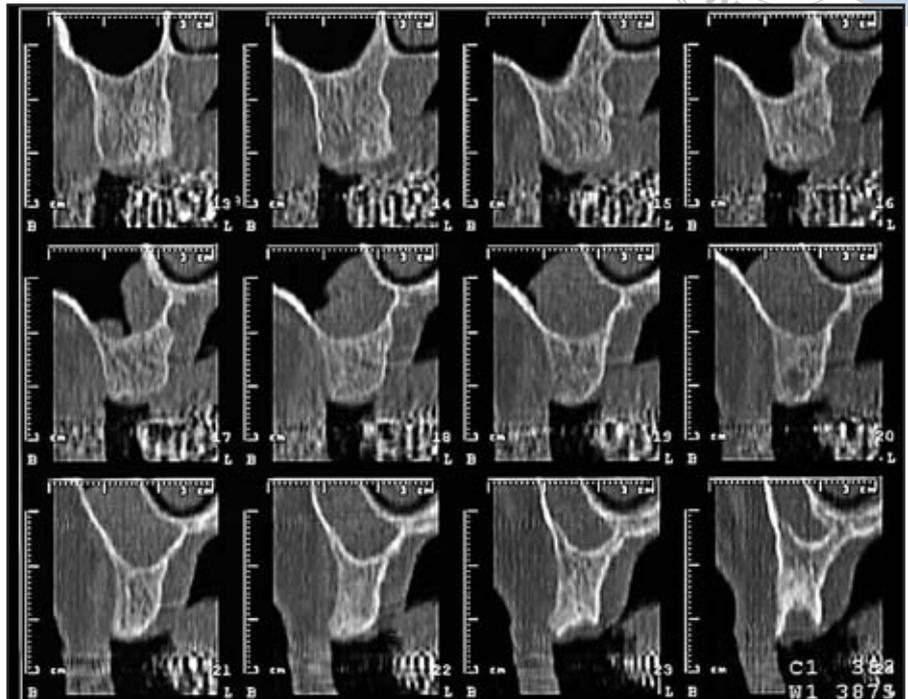
Ein 53-jähriger Patient, Nichtraucher, klagte über funktionelle und ästhetische Defizite, die durch seine beiden Prothesen verursacht waren. Er war vollständig unbezahlt (Abb. 1). Die Anamnese ergab, dass der Patient nur leichten Bluthochdruck hatte, der medikamentös eingestellt war.

Röntgenuntersuchung

Es wurde eine CT-Untersuchung von Ober- und Unterkiefer angefordert, die auch den osteomeatalen Komplex der Kieferhöhle einschloss. Der CT-Scan zeigte, dass es möglich war, Implantate zu inserieren, auch wenn der Knochen nur vom Typ IV war (Abb. 2).

Der Patient wurde über die therapeutischen Alternativen informiert, und für beide Zahnbögen wurden festsitzende implantatgetragene Prothesen gewählt. Außerdem wurde der Patient über die Modalitäten und Ziele der Insertion von zwei weiteren Implantaten auf der Höhe des Tuber maxillare informiert, die später wieder entfernt und histologisch analysiert werden sollten. Der Patient erklärte sich mit beiden Verfahren einverstanden.

Abb. 3 CT-Scan des Oberkiefers (senkrechte Schichten), Ausgangssituation.



Chirurgisches Vorgehen

Eine Stunde vor dem Eingriff erhielt der Patient prophylaktisch Antibiotika (Amoxicillin + Clavulansäure 2 g). Drei Minuten vor der Operation spülte er den Mund mit einer Spülung, die 0,2 % Chlorhexidindigluconat enthielt. Der Eingriff erfolgte unter intravenöser Sedierung und örtlicher Betäubung mit Articainhydrochlorid (1:100000). Im Anschluss an die Betäubung erfolgte eine krestale Inzision im Oberkiefer ohne Entlastungsschnitte. In den Oberkiefer wurden sechs Implantate (Osseotite NT, Implant Innovations) inseriert, dazu auf Höhe des rechten Tuber maxillare zwei weitere Osseotite-Implantate (Durchmesser 3,75 mm, Länge 7 mm). Die Oberfläche eines Implantats war mit einer modifizierten Clodronatlö-

sung behandelt worden (Testbereich) (Abb. 3).

Da der Knochen sehr schlecht mineralisiert war, war das Implantatlager präpariert worden, um eine gute Primärstabilität sicherzustellen. Der Bereich wurde mit physiologischer Salzlösung gespült, um etwaige Knochenfragmente von der Osteotomie zu entfernen. Anschließend wurde er mit einer modifizierten Clodronatlösung gespült. Das Gewebe wurde vernäht, und die Implantate konnten gedeckt einheilen.

Zwei Monate nach der Implantation wurde nach einer Infiltrationsanästhesie eine Inzision in den Tuber maxillare mit einem vestibulären vertikalen Entlastungsschnitt geführt. Die beiden zusätzlichen Implantate wurden mit einem Trepanbohrer mit 6 mm äußerem Durch-

messer entnommen (Abb. 4 und 5). Die Biopsate wurden mit einer sterilen physiologischen Lösung gewaschen, in eine 10 % Formalinlösung gegeben, gepuffert und zur histomorphometrischen Auswertung zum Labor geschickt.

Die Implantate wurden sechs Monate später mit der definitiven Prothese restauriert (Abb. 6).

Histologie und Histomorphometrie

Die Biopsate wurden mit Remacrylharz in ansteigender Konzentration infiltriert, ausgehend von einer 50 % Äthanol-Harz-Konzentration, bis zu 100 % Harz. Jeder Schritt dauerte 24 Stunden. Die Lichtpolymerisation erfolgte durch 48-stündige Bestrahlung mit blauem Licht. Nach der Polymerisation wurden die Blöcke

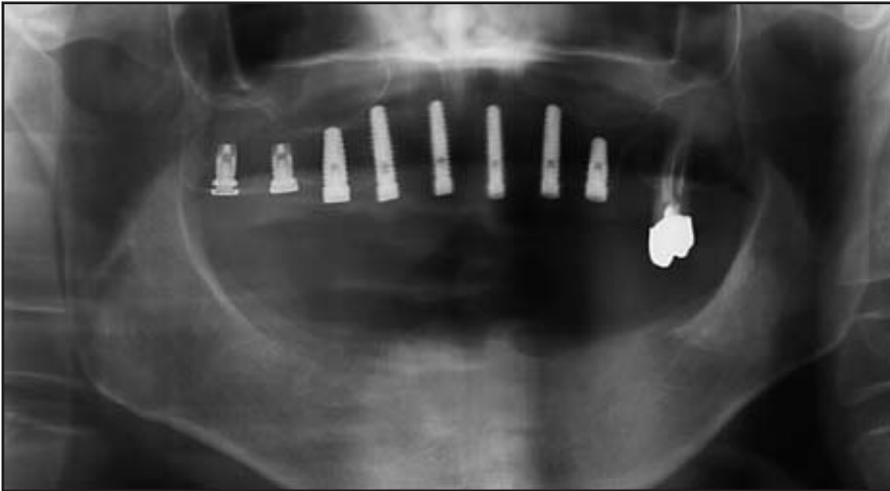


Abb. 4 Orthopantomogramm, das nach der Inserterion der 6 Implantate in den Oberkiefer aufgenommen wurde. Im Bereich des rechten Tubers maxillaris wurden zwei weitere Implantate inseriert.



Abb. 5 (links) Entfernung des Testimplantats mit dem Trepanbohrer.

Abb. 6 (rechts) Entfernung des Kontrollimplantats mit dem Trepanbohrer.



beschaffen, um überschüssiges Harz zu entfernen und das Implantat freizulegen. Die Biopsate wurden mit einem Kleber auf Methacrylat-Basis auf Kunststoffträgern befestigt.

Mit einem Hochgeschwindigkeits-Micromet-Mikrotom mit rotierender Scheibe (Remet) wurde ein Schnitt von 250 µm Dicke vom Block gelöst. Der Schnitt wurde dann mit einem LS2-Trennschleifgerät (Micromet) auf etwa 40 µm beschliffen. Anschließend wurde jeder Schnitt mit Schleifpapier und einer 3-µm-Polierpaste poliert. Für die Analyse der verschiedenen Altersstufen und Remodellingmuster des Knochens wur-

de Toluidinblau verwendet. Mit basischem Fuchsin wurde das fibröse Gewebe kenntlich gemacht und der Kontrast verbessert.

Für die histomorphometrische Analyse wurden die Bilder aus dem Mikroskop über eine JVD-TK-C-Farbvideokamera (JVC Victor Company) und einen Framegrabber digitalisiert. Die Bilder wurden mit einem 10x-Objektiv erstellt, das die gesamte Implantatoberfläche darstellte. Sie wurden mit IAS-2000-Software (Delta Sistemi) analysiert. Für jeden Schnitt wurden die beiden zentralsten Bereiche analysiert. Bei der Angabe der Prozentzahlen wurde

die Gesamtlänge des Implantat-Interface berücksichtigt.

Mit der IAS-2000-Software wurden die folgenden Parameter erhoben:

- Prozentuales Knochenvolumen (KV), also der Bereich des gesamten Mikroskopfelds, der von der Knochenmatrix eingenommen wurde. Für die Messung wurde der Knochenoberflächenbereich umrissen, um ihn im Mikroskopfeld darzustellen. Er wurde als Prozentsatz des gesamten Biopsatbereichs angegeben.

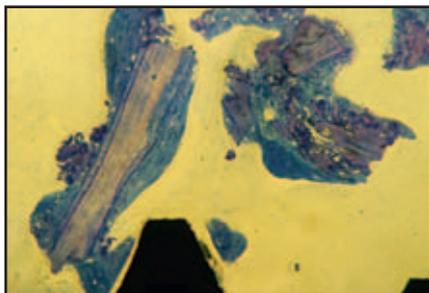


Abb. 7 (links) *Histologische Ansicht des Testimplantats. Die Knochenbälkchen in der Nähe der Implantatoberfläche bestehen aus einem zentralen Nukleus aus altem Lamellenknochen, der von Schichten aus primärem parallelfaserigem Knochen und Geflechtknochen umgeben ist. Auch kleine Knochenchips und feine Partikel sind in die neue Knochenmatrix eingebettet (Toluidinblau; x 100).*

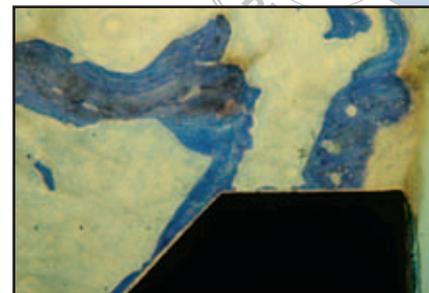


Abb. 8 (rechts) *Testbereich. Um die Implantate zeigten sich Osteoidschichten und Resorptionsoberflächen, die eine Remodellingaktivität aufwiesen (Toluidinblau; x 50).*

- Prozentualer Knochen-Implantat-Kontakt (BIC). Er gab die lineare Oberfläche des Implantats an, die in direktem Kontakt zur Knochenmatrix stand. Er wurde als Prozentsatz der gesamten Implantatoberfläche angegeben.

Ergebnisse

Die periimplantäre Knochendichte war sehr niedrig (KV Test = 18,26 %; KV Kontrolle = 12,34 %), entsprechend dem Knochentyp, der üblicherweise im Bereich des Tubera maxillare vorliegt. Um beide Implantate waren wenige und sehr dünne Knochenbälkchen zu sehen. Viele dieser Bälkchen bestanden aus einem kleinen zentralen Nukleus alten natürlichen Knochens, der von Schichten aus neugebildetem Knochen umgeben war (Abb. 7). Die alten natürlichen Bälkchen waren wahrscheinlich beim Bohren gebrochen und während der Einheilung in den neuen Knochen integriert worden. Manche Knochenoberflächen waren von Osteoidschichten und Osteoblasten bedeckt, ebenso von

resorbierenden Osteoklasten (Abb. 8).

Ein sehr hoher Prozentsatz der Oberfläche des Testimplantats (Abb. 9) war von neuem Knochen bedeckt (BIC = 39,85 %). Das war mehr als doppelt soviel wie die Menge des Knochens um das Kontrollimplantat (KV Test = 18,26 %). In diesem Biopsatknochen war die Anlagerung an die Implantatoberfläche hauptsächlich in den tieferen Bereichen der Gewinde zu finden. An den Gewindespitzen lag nur wenig Knochen vor (Abb. 10). An der Oberfläche des Kontrollimplantats hingegen fand sich nur sehr wenig Knochen (BIC = 5,22 %). Dabei handelte es sich hauptsächlich um kleine Bereiche der periimplantären Knochenbälkchen, die gelegentlich nah an die Implantat-

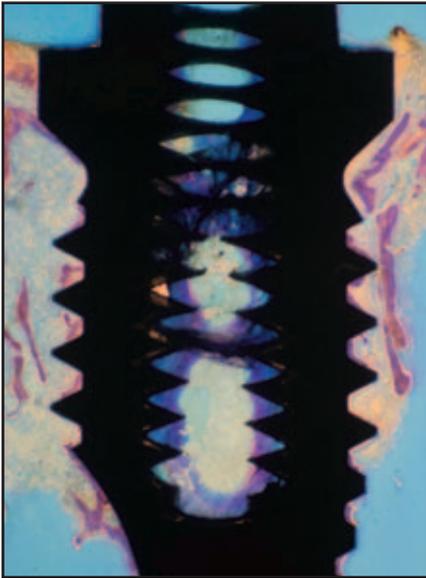


Abb. 9 Mit Bisphosphonat behandeltes Implantat (Test). Ein großer Teil des Gewindes ist mit einer dünnen Schicht aus neugebildetem Knochen gefüllt, trotz der geringen Dichte der periimplantären Knochens (x 10).

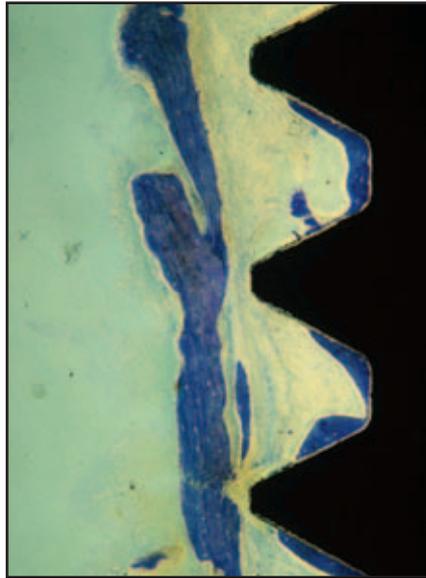


Abb. 10 Testimplantat. Der neugebildete Knochen bedeckte einen großen Teil der Implantatoberfläche und drang tief in die Implantatwindungen ein (Toluidinblau; x 25).



Abb. 11 Kontrollimplantat. Der periimplantäre Knochen weist eine geringe Dichte auf. Es entstand nur an wenigen Punkten ein Knochen-Implantat-Kontakt (x 10).

oberfläche heranreichten und begrenzte Kontaktspitzen erzeugten (Abb. 11). Im Kontrollimplantat zeigten die meisten dieser Knochenbälkchen sehr wenige Verbindungen zur Implantatoberfläche und zueinander.

Diskussion

Der Erfolg von osseointegrierten Implantaten² kann durch die anatomischen Gegebenheiten des Wirtsbereichs gefährdet sein. Knochen von geringer Dichte und stark atrophierte Knochen werden mit Implantatmisserfolgen in Verbindung gebracht^{3, 4}. Um den langfristigen Erfolg der Implantatbehandlung zu verbessern, wurde die Forschung auf die Untersuchung der Wirksam-

keit biologischer Mediatoren, wie z. B. Bisphosphonate, auf den Einheilungsvorgang erweitert⁵⁻⁹. Die Heilung einer chirurgischen Läsion, wie sie für die Insertion von Dentalimplantaten geschaffen wird, löst eine biologische Reaktion aus, die zur Reparatur des beschädigten Gewebes und zur ankylotischen Integration des alloplastischen Implantats führt.

In den letzten Jahren hat das Interesse an Medikamenten, die die Osseointegration von Dentalimplantaten fördern und verbessern können, zugenommen. In der Literatur finden sich einige Beispiele für mögliche pharmakologische Alternativen zur Konditionierung von Implantatoberflächen, um die Knochenmasse und -qualität zu verbessern. Es wurden mehrere Studien durch-

geführt, um das Verständnis dafür zu verbessern, wie Bisphosphonate in der Dentalimplantologie eingesetzt werden können. So wurde ihre Fähigkeit genutzt, die Mechanismen der Knochenresorption zu stören. Meraw et al.¹⁰ verwendeten Alendronat, das an die Oberfläche von enossalen Implantaten gebunden war, um seine Wirkung auf die Knochenregeneration zu untersuchen. Sie bestätigten, dass die Verwendung von Alendronat den Prozentsatz von Knochen, der in Kontakt zum Implantat stand, beträchtlich erhöhte¹¹.

In einer von Skoglund et al.¹² durchgeführten Studie wurde die Wirkung von systemisch oder topisch verabreichtem Ibandronat auf die anfängliche Implantatstabilität untersucht. In der Studie zeig-

te sich, dass man die Primärstabilität von Implantaten in der Kortikalis und in der Spongiosa mit Ibandronat verbessern kann^{12, 13}. Yoshinari et al.¹⁴ untersuchten die Knochenreaktion nach der Insertion von Implantaten, die mit Bisphosphonaten beschichtet waren, und von Implantaten, die mit kleinen Calciumphosphatpartikeln beschichtet waren. Um die mit Bisphosphonaten beschichteten Implantate zeigte sich eine deutliche Zunahme des Knochens und im Vergleich zu anderen Implantatoberflächen eine statistisch signifikante Zunahme des BIC. Narai und Nagahata¹⁵ inserierten in die Femora von Ratten, die an einer durch eine Ovariectomie ausgelösten Osteoporose litten, Implantate. Bei den Ratten, die mit Alendronat behandelt worden waren, war das Drehmoment bei der Entfernung der Implantate höher als bei denjenigen, die keine Bisphosphonatbehandlung erhalten hatten. Kurth et al.¹⁶ wiesen nach, dass Ibandronat die Osseointegration von Implantaten, die nach einer Ovariectomie in die Femora von Ratten inseriert wurden, verbesserte. Kajiwara et al.¹⁷ zeigten, dass Implantatoberflächen, die mit Pamidronat behandelt worden sind, die Knochenbildung um Implantate, die in die Tibia von Ratten inseriert wurden, verbesserten.

Shibutani et al.¹⁸ zeigten, dass Bisphosphonate die Knochenresorption bei ligaturinduzierter Periimplantitis bei Beagles hemmten. Meraw et al.^{10, 11} berichteten, dass die topische Verwendung von Alendronat für die Regeneration von periimplantären Defekten bei Hunden die frühe Knochenbildung um Implantate verbesserte. Yaffe et al.¹⁹ zeigten, dass die lokale Anwendung von Bisphosphonaten in der Parodontalchirurgie das regionale Beschleunigungsphänomen (RAP) er-

höhte. Dabei handelt es sich um die lokale Reparaturreaktion auf einen schädlichen Stimulus. Die Verwendung von Bisphosphonaten beschleunigte diesen Reparaturprozess. Durch die Verbesserung der verschiedenen Erholungsphasen beschleunigt dieses Phänomen die normale physiologische Genesung und verkürzt die Heilung von der Hälfte bis auf ein Zehntel der üblichen Zeitspanne²⁰⁻²³. RAP setzt wenige Tage nach dem Trauma (Implantation) ein und zeigt nach ein bis zwei Monaten typische Höchstwerte.

In Knochen hält es normalerweise vier Monate an, aber es kann, ehe es abklingt, noch sechs bis 24 Monate bestehen bleiben²⁰⁻²². In jeder Phase der Knochenreparatur spielen die Wachstumsfaktoren im Knochen bei der Aktivierung der verschiedenen Zelltypen eine äußerst wichtige Rolle. Testori et al.²⁴ untersuchten, ob mit der topischen Anwendung von Bisphosphonaten bei Menschen der periimplantäre Osteolyseprozess gehemmt und die Bildung von neuem Knochen in verbesserter Qualität um Implantate gefördert werden kann. Sie kamen zu dem Schluss, dass die topische Verwendung von Clodronat, einem Nicht-Aminobisphosphonat, die Überlebensrate von Implantaten im Seitenzahnbereich verbessern kann. In diesem Bereich werden laut der Literatur die höchsten Misserfolgsraten nachgewiesen. In der Studie zeigten sich keine Nebenwirkungen durch die topische Anwendung der Bisphosphonate. Aus mehreren Studien ergab sich, dass sich die lokale Anwendung von Bisphosphonaten sich bei verschiedenen Implantatoberflächen nicht störend auswirkt²⁵. Vielmehr wird die Wirkung der verschiedenen Oberflächen durch die positive Modulation der Knochenzellreaktion noch verstärkt²⁶⁻³⁰.

In einer neueren Studie von Jeffcoat³¹ wurde gezeigt, dass während eines dreijährigen Follow-up die Anwendung von oralen Bisphosphonaten (Alendronat oder Risendronat) die Implantaterfolgsraten im Vergleich zu den Kontrollfällen verbessern kann, ohne dass eine Osteonekrose des Kiefers auftritt. In der letzten Zeit wurde von vielen Fällen einer Kieferosteonekrose berichtet. Einige davon traten spontan auf. Andere hingegen entwickelten sich nach oralchirurgischen Eingriffen bei onkologischen Patienten, die intravenös mit Aminobisphosphonaten behandelt worden waren^{32, 33}. Bisher wurde nur von sehr wenigen Fällen einer Oberkieferosteonekrose berichtet, die durch Nicht-Aminobisphosphonate wie Etidronat und Clodronat ausgelöst worden waren. Aus histopathologischer Sicht zeigt eine Osteonekrose die gleichen Eigenschaften wie eine Osteoradionekrose. Die starke antiosteoklastische und antiangiogene Aktivität hoher Dosen von Aminobisphosphonaten (Alendronat, Pamidronat, Zoledronat, Risendronat), die über einen längeren Zeitraum angewandt werden, könnte bei der Entwicklung einer Osteonekrose eine Rolle spielen, da Aminobisphosphonate sich auf Knocheniveau anreichern. Es ist deshalb ratsam, onkologische Patientinnen und Patienten, die eine intravenöse Langzeitbehandlung mit Bisphosphonaten erhalten und sich einem oralchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, sorgfältig zu untersuchen. Solche Patienten sollten an spezialisierte Zentren überwiesen werden.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Pilotstudie liefert ermutigende und vielversprechende Anhaltspunkte für die Untersuchung der möglichen topischen Anwendung von Bisphosphonaten in der Dentalimplantologie zur Verbesserung der Osseointegration von Implantaten.

Literatur

1. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000;284:3043–3045.
2. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaws. *Int J Oral Surg* 1981;10:387–416.
3. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: A study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:142–146.
4. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: A 5-year analysis. *J Periodontol* 1991;62:2–4.
5. Goodman SB, Trindade M, Ma T, Genovese M, Smith RL. Pharmacologic modulation of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2005;430:39–45.
6. Shea JE, Miller SC. Skeletal function and structure: Implications for tissue-targeted therapeutics. *Adv Drug Deliver Rev* 2005; 57:945–957.
7. Bukowski JF, Dascher CC, Das H. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:746–750.
8. Naemsch LN, Du X, Sims SM, Dixon SJ. P2 nucleotide receptors in osteoclasts. *Drug Develop Res* 2001;53:130–139.
9. Väänänen K. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption: Rationale for the design of new therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:959–971.

10. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol* 1999;70:151–158.
11. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol* 1999;70:1228–1233.
12. Skoglund B, Holmertz J, Aspenberg P. Systemic and local ibandronate enhance screw fixation. *J Orthop Res* 2004;22:1108–1113.
13. Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials* 2004;25:2133–2138.
14. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials* 2002;23:2879–2885.
15. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:218–223.
16. Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005;37:204–210.
17. Kajiwara H, Yamaza T, Yoshinari M, et al. The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats. *Biomaterials* 2005;26:581–587.
18. Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, Luan Q, Iwayama Y. Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:109–114.
19. Yaffe A, Fine N, Alt I, Binderman I. The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol* 1995;66:999–1003.
20. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res* 1989;248:283–293.
21. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res* 1989;248:294–309.
22. Frost HM. The regional acceleratory phenomenon: A review. *Henry Ford Hosp Med J* 1983;31:3–9.
23. Shih MS, Norrdin RW. Regional acceleration of remodeling during healing of bone defects in beagles of various ages. *Bone* 1985;6:377–379.
24. Testori T, Volpi R, Del Fabbro M, et al. Studio prospettico multicentrico sull'utilizzo topico del disodio clodronato in chirurgia implantare. *Implantologia Orale* 2005;4:79.
25. Viornery C, Guenther HL, Aronsson BO, Péchy P, Descouts P, Grätzel M. Osteoblast culture on polished titanium disks modified with phosphonic acid. *J Biomed Mater Res* 2002;62:149–155.
26. Peter B, Zambelli PY, Guicheux J, Pioletti DP. The effect of bisphosphonates and titanium particles on osteoblasts. An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1157–1163.
27. Peter B, Pioletti DP, Terrier A, Rakotomanana LR. Implant used as drug delivery system: Influence of partial biocoating on the bone remodelling. *Eur Cell Mater* 2001;2:73–74.
28. Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ, Cohen R, Bobyn JD. The Otto Aufranc Award: Bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. *Clin Orthop Relat Res* 2005;441:30–39.
29. Dixon SJ, Sims SM. P2 purinergic receptors on osteoblasts and osteoclasts: potential targets for drug development. *Drug Develop Res* 2000;49:187–200.
30. Papapoulos SE. Catabolic and anabolic signals in bone: Therapeutic implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:191–196.
31. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:349–353.
32. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753–761.
33. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7–14.