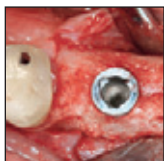


Autogenes Knochentransplantat bei einer Patientin unter oraler Langzeit-Bisphosphonattherapie: Fallbericht



Ahmed El-Halaby, DDS*
Jeffery Becker, DDS, MSD**
Nabil F. Bissada, DDS, MSD***

Eine 66-jährige Patientin wurde zur Implantatinsertion an die Klinik für Parodontologie der Case Western Reserve University überwiesen. Das Implantat sollte in der Position des unteren linken ersten Molars inseriert werden. Die Patientin erklärte, sie nehme seit sieben Jahren zur Behandlung ihrer Osteoporose orale Bisphosphonate. Es wurde ein autogenes Knochenblocktransplantat geplant, um den Alveolarkamm vor der Implantatinsertion aufzubauen. Der Eingriff erfolgte unter örtlicher Betäubung und das Implantat wurde acht Monate nach der Kammaugmentation erfolgreich inseriert. Die Einheilung verlief nach dem Eingriff komplikationslos und die bukkolinguale Breite des Kieferkammes nahm signifikant zu, sodass ein Implantat mit einem Durchmesser von 5 mm inseriert werden konnte. Die Heilung verlief trotz der oralen Langzeit-Bisphosphonattherapie im Spender- und Empfängerbereich regelrecht, und es trat keine Osteonekrose im Kiefer auf. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:599–605.)

- * Arzt in Facharztausbildung, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.
- ** Assistenzprofessor, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.
- *** Professor und Ordinarius, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

Korrespondenz an: Dr. Nabil F. Bissada, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, Case Western Reserve University, 10900 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio, 44106-4905, USA; Fax: +1 216-368-3204; E-Mail: nabil.bissada@case.edu

Bisphosphonate sind biomechanische Modifikatoren der Knochenresorption. Sie werden häufig zur Behandlung von Osteoporose, Morbus Paget und anderen Erkrankungen wie multipltem Myelom und metastasierendem Knochen-, Brust- oder Prostatakrebs eingesetzt¹. Die Behandlung mit Bisphosphonaten ist bei der Behandlung der Osteoporose sehr erfolgreich, da sie bei Frauen jenseits der Menopause die Häufigkeit von Frakturen der Hüft- und Wirbelknochen signifikant herabsetzt². Vor Kurzem wurde festgestellt, dass bei diesen Medikamenten nach oralen chirurgischen Eingriffen als schwerwiegende Komplikation eine Osteonekrose im Kiefer auftreten kann³. Bei Patienten, die eine intravenöse Infusion der Bisphosphonate erhielten, war die Quote für eine Osteonekrose im Kiefer hoch³⁻⁸. In vielen Studien wurde gezeigt, dass diese Komplikationen nach Zahnextraktionen auftreten⁴, während in anderen Studien berichtet wurde, dass eine Kiefernekrose bei Patienten unter intravenöser Bisphosphonattherapie auch spontan auftreten kann⁶⁻⁹.

Es ist dokumentiert, dass sich bei Patienten, die mit oralen Bisphosphonaten (OB) behandelt wurden, nach Zahnextraktionen eine Kiefernekrose entwickeln kann⁹⁻¹¹. Yarom

et al.¹² berichteten von 11 Patienten, bei denen eine Kiefernekrose diagnostiziert wurde und die durchschnittlich 4,1 Jahre OB (Alendronat) erhalten hatten. Die Kiefernekrose entwickelte sich bei neun der 11 Patienten nach einem Dentaleingriff und bei den anderen beiden Patienten im Zusammenhang mit schlecht sitzenden Prothesen¹². Im Vergleich dazu kam Jeffcoat aufgrund von zwei kontrollierten klinischen Studien zu dem Schluss, dass die Insertion von Dentalimplantaten bei gleichzeitiger Bisphosphonattherapie ein sicheres Verfahren ist, mit einer Erfolgsrate von 99 % und ohne Auftreten einer Kiefernekrose¹³. Fugazzotto et al.¹⁴ berichteten, dass nach der Insertion von 169 Implantaten bei 61 Patienten, die mit OB behandelt wurden, keine Kiefernekrosen aufgetreten waren. Von den Implantaten wurden 39 sofort nach der Zahnextraktion inseriert¹⁴. Die durchschnittliche Dauer der OB-Therapie betrug 3,3 Jahre. Nur vier der 61 Patienten nahmen 70 mg/Woche ein, die übrigen 35 mg/Woche (Alendronat). Noch aktueller ist die Studie von Bell und Bell, die 41 Patienten untersuchten, die sechs Monate bis 11 Jahre mit OB behandelt worden waren, ehe sie insgesamt 101 Implantate erhielten¹⁵. Sie berichteten von einer Erfolgsrate von 95 %, ohne Entwicklung einer Kiefernekrose. Wang et al. berichteten von einer Patientin, bei der sich eine Kiefernekrose entwickelte, die sechs Wochen nach der Insertion mehrerer Implantate diagnostiziert wurde¹⁶. Die Patientin hatte die OB seit über 10 Jahren eingenommen. Der Fall wurde erfolgreich chirurgisch behandelt, unter anderem mit Knochentransplantaten im Defektbereich.

Schätzungen zufolge ist der Unterkiefer doppelt so häufig von einer Kiefernekrose betroffen wie der

Oberkiefer¹⁷. Das Risiko einer Kiefernekrose besteht zwar vor allem bei Patienten, die intravenöse Bisphosphonate erhalten, aber es ist nicht klar, welche Empfehlungen ausgesprochen werden sollten, um dieser Erkrankung vorzubeugen bzw. sie zu behandeln. Das ist vor allem deshalb wichtig, weil bei immer mehr Patienten unter einer Bisphosphonattherapie vor bzw. während einer Implantatinsertion ein oral- oder parodontalchirurgischer Eingriff vorgenommen werden muss. Die Academy of Osseointegration berichtete vor Kurzem, dass Patienten, die seit mehr als drei Jahren OB einnehmen, offensichtlich ein hohes Risiko haben, eine Kiefernekrose zu entwickeln¹⁸. Allerdings gibt es erst wenige dokumentierte Fälle einer Kiefernekrose bei Patienten unter einer OB-Therapie. Deshalb gibt es noch keine allgemein akzeptierten definitiven Richtlinien, insbesondere für Patienten, bei denen im Zusammenhang mit einer Implantattherapie ein Eingriff wie z. B. eine Augmentation mit einem autogenen Blocktransplantat oder ein Sinuslift vorgenommen werden muss. Solche Verfahren gelten als komplizierter als ein einfacher Eingriff wie z. B. eine Zahnextraktion. In diesem Bericht wird eine klinische Situation beschrieben, die bei einer Patientin, die mit OB behandelt wurde, vor der Implantatinsertion eine Augmentation erforderlich machte.

Fallbericht

Im September 2007 wurde eine 66-jährige Patientin zur Implantatinsertion an die Klinik für Parodontologie der Case Western Reserve University überwiesen. Das Implantat sollte in der Position des unteren linken ersten Molars inseriert werden. Die Anamnese ergab, dass sie

seit sechs Jahren zur Behandlung ihrer Osteoporose orale Bisphosphonate (70 mg/Woche Alendronat) einnahm. Zur Behandlung ihrer Hypercholesterinämie nahm sie täglich 20 mg Iovastatin ein. Sie war Nichtraucherin und systemisch gesund. Der Patientin fehlten im Oberkiefer mehrere Zähne, die durch eine herausnehmbare Brücke ersetzt worden waren. Im Unterkiefer fehlten der linke erste und zweite Molar. Alle dritten Molare waren bereits in jungem Alter extrahiert worden. Auf dem Röntgenbild wurde noch ein Wurzelrest des oberen linken dritten Molars entdeckt (Abb. 1). Alle noch vorhandenen Zähne waren parodontal gesund. Die Sondierungstiefe betrug an allen Zähnen 1 bis 3 mm, und es traten nur minimale Sondierungsblutungen auf. Die Patientin klagte vor allem darüber, dass sie auf der linken Seite wegen der fehlenden Zähne schlecht kauen konnte. Alle früheren Extraktionen hatten viele Jahre vor der Alendronatbehandlung stattgefunden. Die klinische Untersuchung zeigte, dass der Unterkieferkamm im linken Seitenbereich vertikal und horizontal resorbiert war (Seibert-Klasse III) (Abb. 1). Im Bereich des ersten Molars war der Kamm 4 bis 5 mm breit. Die Patientin wurde darüber informiert, dass das Risiko einer Kiefernekrose nach einem oralchirurgischen Eingriff bestand. Sie unterzeichnete die Einwilligung nach Information. Der erste chirurgische Termin war im Januar 2008. Zu diesem Zeitpunkt nahm die Patientin bereits seit sieben Jahre Alendronat ein.

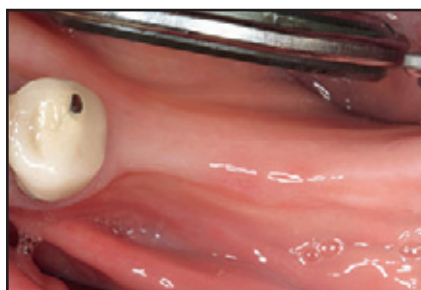


Abb. 1a und 1b Ausgangssituation: klinische okklusale Ansicht und Panoramaröntgenaufnahme des unteren linken unbezahnten Knochenkamms im Seitenzahnbereich.



Abb. 2a (links) Klinische Ansicht des Spenderbereichs nach der Entnahme des Knochenblocks (Pfeile), der bukkal zum Bereich des linken ersten Molars inseriert wurde.

Abb. 2b (rechts) Die Knochenersatzpartikel werden um das autogene Blocktransplantat eingebracht.



Chirurgisches Vorgehen

Lingual zum unbezahnten Knochenkamm wurde horizontal eine 2 mm lange Inzision geführt, um bukkal eine adäquate Zone keratinisiertes Gewebe zu erhalten. Die Inzision wurde mesial zur mesialen Oberfläche des ersten Prämolars sulkulär ausgedehnt. Dort erfolgte eine vertikale Entlastungsinzision, um den Einblick in den Eingriffsbereich und den Zugang zu dem Defekt zu optimieren. Die Inzision wurde distal zur lateralen Seite des Ramus mandibulae ausgedehnt, um diesen Bereich für die Entnahme eines autogenen Knochenblocks freizulegen. Dann wurden bukkale und linguale Lap-

pen voller Dicke gelöst, um den Alveolarkamm freizulegen.

Der Empfängerbereich wurde durch Perforation bis ins Knochenmark präpariert, um die Migration von Osteoprogenitoren und die Revaskularisierung des Transplantats anzuregen (Abb. 2). Mit einem kleinen runden Karbidbohrer wurde ein 3 bis 4 mm dicker und 12 bis 13 mm langer Kortikalisblock entnommen (Abb. 2). Das Blocktransplantat wurde mit Fixierschrauben (ACE Surgical Supply) im Empfängerbereich stabilisiert (Abb. 2).

Um den Block wurden Transplantatpartikel inseriert, damit zwischen dem Transplantat und dem Empfängerbereich kein Spalt verblieb

(Abb. 2). Dabei handelte es sich um eine 1:1-Mischung aus deproteinisiertem bovinem Knochenersatzmaterial (Bio-Oss, Osteohealth) und gefriergetrocknetem kortikalem Knochen-Allotransplantat (OraGraft, LifeNet Health). Der augmentierte Bereich wurde mit einer resorbierbaren Kollagenmembran (Bio-Gide, Osteohealth) bedeckt (Abb. 3). Für den spannungsfreien Wundverschluss wurden adäquate Entlastungsinzisionen ins Periost geführt. Der Bereich wurde mit Einzelknopfnähten mit 4-0 Vicryl (Ethicon, Johnson & Johnson) verschlossen. Der Spenderbereich wurde mit den gleichen Knochentransplantatpartikeln gefüllt.

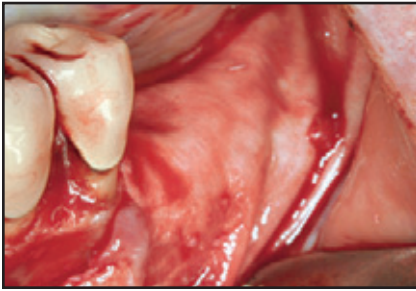


Abb. 3 (links) Kollagenmembran, die das Knochentransplantat bedeckt.

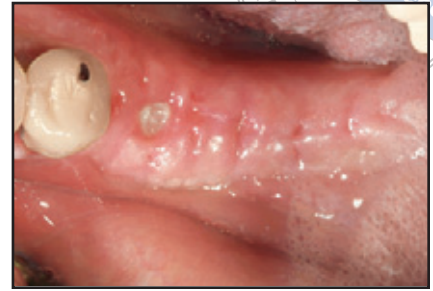


Abb. 4 (rechts) 2 Wochen nach der Alveolarkammaugmentation. Ein kleiner Bereich der Membran liegt frei.

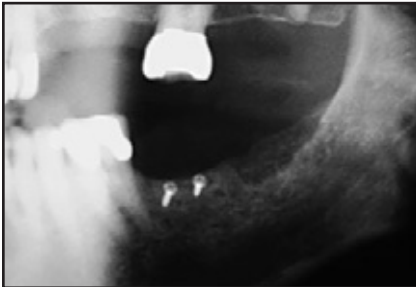


Abb. 5 (links) Stärkere Vergrößerung der Panoramaraöntgenaufnahme, die 5 Wochen nach der Kammaugmentation gemacht wurde. Im Spenderbereich ist der Alveolarknochen leicht radioluzent. Die Fixierschrauben, die das Transplantat stabilisieren, sind zu erkennen.

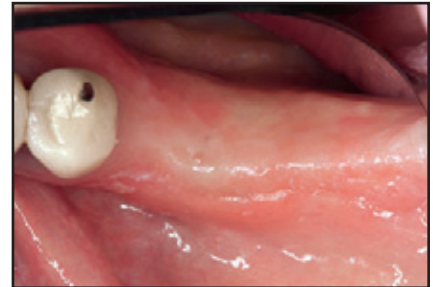


Abb. 6 (rechts) Klinische Ansicht beim Follow-up nach 8 Monaten. Die bukkolinguale Breite des Kieferkamms hat zugenommen.

Nach dem Eingriff wurden Clindamycin (fünf Tage 300 mg dreimal täglich), Ibuprofen (fünf Tage dreimal täglich 800 mg) und 0,12 % Chlorhexidin-Mundspülung (14 Tage zweimal täglich) verschrieben. Die Fäden wurden nach 14 Tagen entfernt. Im Inzisionsbereich war ein Teil der Membran (2 mm Durchmesser) freigelegt (Abb. 4). Der Eingriffsbereich wurde vorsichtig kürettiert und die Patientin wurde angewiesen, die Chlorhexidinspülung eine weitere Woche anzuwenden. In der nächsten Sitzung, fünf Wochen nach dem Eingriff, hatte sich der freiliegende Bereich vollständig geschlossen und es wurde eine Panoramaraöntgenaufnahme gemacht (Abb. 5). Die klinischen Untersuchungen neun Wochen und acht Monate nach dem Eingriff zeigten

ein normales Heilungsmuster ohne Komplikationen (Abb. 6).

Implantatinsertion

Damit die Fixierschrauben entfernt werden konnten, wurde nach der örtlichen Betäubung mit einer Kartupele 2 % Lidocain (1:100000 Epinephrin) eine mediane Inzision auf dem Alveolarkamm geführt, bei dem das bukkale keratinisierte Gewebe erhalten blieb. Ebenso wurde am mesialen Lineangle des zweiten Prämolars eine vertikale Entlastungsinzision geführt. Es war offensichtlich, dass der Alveolarkamm in der Breite zugenommen hatte (um etwa 5 bis 10 mm) (Abb. 6). Die Fixierschrauben wurden entfernt, und mithilfe einer vorgefertigten chirurgi-

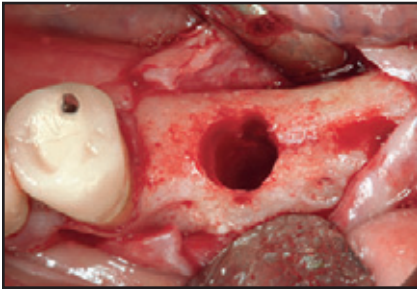


Abb. 7a Osteotomie für die Implantatinsertion, die nach der Lösung eines bukkalen und lingualen Lappens voller Dicke präpariert wurde.

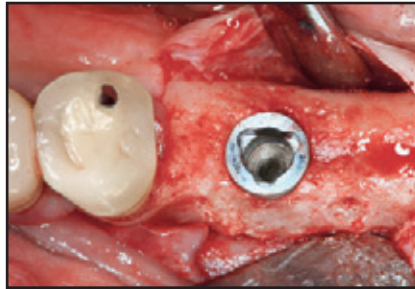


Abb. 7b Ein Implantat mit 5 mm Durchmesser wurde inseriert.

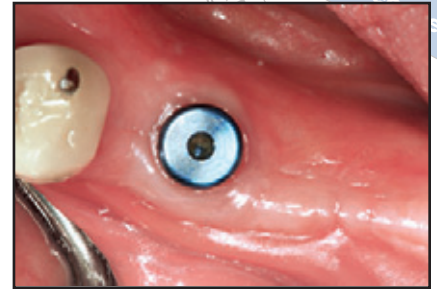


Abb. 7c Einheilung 6 Wochen nach der Implantatinsertion.

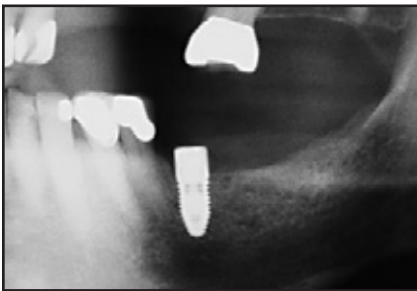


Abb. 8 10 Wochen nach der Implantatinsertion. Die Röntgendichte des Knochens im Empfängerbereich hat zugenommen. Das Implantat ist gut integriert.



Abb. 9a Klinisches Erscheinungsbild des linken Unterkieferbereichs nach der Restauration.



Abb. 9b Röntgenansicht der definitiven Versorgung.

schen Kunststoffschablone wurde eine Osteotomie für die Implantatinsertion präpariert (Abb. 7a). In den Osteotomiebereich wurde ein Implantat mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Länge von 10 mm (NobelReplace Tapered, Nobel Biocare) inseriert und mit einem Drehmoment von über 35 Ncm eine gute Primärstabilität erzielt (Abb. 7b). Das Implantat wurde mit einem Heilungsabutment von 5 x 3 mm versorgt. Der Eingriffsbereich wurde mit

Einzelknopfnähten aus 4-0 Vicryl und horizontalen Matratzennähten verschlossen.

Nach der Implantatinsertion erhielt die Patientin ein Antibiotikum (Clindamycin, fünf Tage dreimal täglich 300 mg). Die Fäden wurden 11 Tage nach dem Eingriff entfernt. Nach sechs und 10 Wochen wurde der Heilungsverlauf untersucht. Es gab keine Komplikationen (Abb. 7c). Eine Panoramaröntgenaufnahme, die nach 10 Wochen ge-

macht wurde, zeigte, dass der Spenderbereich röntgendicht war (Abb. 8), im Vergleich zu der früheren Panoramaröntgenaufnahme, die fünf Wochen nach der Entnahme des Knochenblocks gemacht worden war (Abb. 5). Vier Monate nach der Implantatinsertion wurde die definitive verschraubte Krone inseriert. Die Behandlung dauerte insgesamt 12 Monate (Abb. 9).

Diskussion

Die hier vorgestellte Behandlung einer Patientin unter einer Langzeit-OB-Therapie umfasste ein relativ umfangreiches oralchirurgisches Verfahren, gefolgt von der Implantatinsertion. Die Knochenregeneration war erfolgreich, sodass ein Implantat von ausreichender Größe inseriert werden konnte. Die Auswirkungen der Bisphosphonattherapie auf die Knochenphysiologie und die Knochenumbaurate, die zu einer höheren Knochendichte führt¹⁹, kann die erzielten Ergebnisse zum Teil erklären. Aufgrund früherer Berichte zu Patienten unter einer Langzeit-OB-Therapie wird die Häufigkeit einer Kiefernekrose auf 0,09 % bis 4 % der Patienten geschätzt^{11, 20}. Trotz der Langzeit-OB-Therapie (sieben Jahre) der Patientin und des umfangreichen Eingriffs verlief die Einheilung nach dem Eingriff komplikationslos und ohne Anzeichen einer Kiefernekrose.

Die Ursache der Kiefernekrose ist zwar nicht bekannt, aber sie ist möglicherweise das Ergebnis einer relativen Abnahme der Blutversorgung²¹. Um das Risiko einer Kiefernekrose zu minimieren, sollten die grundlegenden chirurgischen Prinzipien strikt befolgt werden, wie die atraumatische Lappenhandhabung, eine ausreichende Kühlung beim Bohren des Knochens und ein sicheres chirurgisches Vorgehen. Es muss auch darauf geachtet werden, dass durch eine adäquate Lappenlösung, die einen spannungsfreien Wundverschluss ermöglicht, einer Freilegung des Knochens vorgebeugt wird. Außerdem könnten die systemischen Auswirkungen der Bisphosphonate zu dem erstaunlichen Ergebnis der hier vorgestellten Augmentation beigetragen, also zu der signifikanten Zunahme der Kammbreite und der Heilung im

Spenderbereich, die in den klinischen und röntgenologischen Untersuchungen festgestellt wurden (Abb. 7 und 8). Dies wird durch den gesunden Parodontalstatus der noch vorhandenen Zähne der Patientin unterstützt. Palomo et al.²² und Jeffcoat et al.²³ berichteten von einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit und Schwere einer Parodontalerkrankung bei Patienten unter einer OB-Therapie. Außerdem wurde bei Parodontalpatienten unter einer OB-Therapie eine verbesserte Knochenmineraldichte im Ober- und Unterkiefer festgestellt²⁴. Ob der Parodontalstatus dieser Patientin und die komplikationslose postoperative Heilung mit der OB-Therapie zusammenhängen, müsste noch ermittelt werden. Bisher sind Berichte zu OB im Wesentlichen auf das Auftreten von Kiefernekrosen nach oralchirurgischen Verfahren konzentriert. Die Sicherheit und die Ergebnisse umfangreicher chirurgischer Eingriffe bei Patienten, die OB einnehmen, könnten jedoch leichter beurteilt werden, wenn es auch ausreichend Daten zu erfolgreichen Fällen gäbe. Nach dem Kenntnisstand der Autoren ist dies der erste dokumentierte Bericht über eine komplikationslose Einheilung nach einem umfangreichen Eingriff zur Entnahme eines autogenen Knochenblocktransplantats bei einer Patientin unter Langzeit-OB-Therapie. Berichte über solche Daten werden den Patienten helfen, die bestmögliche Behandlung zu erhalten, ohne eine Kiefernekrose befürchten zu müssen.

Schlussfolgerungen

Bei dieser Patientin, die seit sieben Jahren OB einnahm, konnten ein umfangreicher chirurgischer Eingriff zur Augmentation und eine erfolgreiche Implantatinsertion vorgenommen werden. Die Einheilung verlief regelrecht, und es trat keine Osteonekrose im Kiefer auf.

Literatur

1. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:331-335.
2. Holder KK, Kerley SS. Alendronate for fracture prevention in postmenopause. *Am Fam Physician* 2008;78:579-581.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
4. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-329.
5. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1669-1674.
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-534.
7. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4254.
8. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-869.



9. Marx RE, Sawatari V, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567–1575.
10. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83–93.
11. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 415–423.
12. Yarom N, Yahalom R, Shoshani V, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007;18:1363–1370.
13. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21: 349–353.
14. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. 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;78:1664–1669.
15. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1022–1024.
16. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol* 2007;78: 584–594.
17. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753–761.
18. Academy of Osseointegration, Committee for the Development of Dental Implant Guidelines, American Academy of Periodontology, Iacono VJ, Cochran SE, Eckert MR, Wheeler SL. Guidelines for the provision of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:471–473.
19. Strewler GJ. Decimal point—Osteoporosis therapy at the 10-year mark. *N Engl J Med* 2004;350:1172–1174.
20. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61–66.
21. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318–320.
22. Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. *Menopause* 2005; 12:685–690.
23. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lornbardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9:70–76.
24. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol* 2003;5:5–10.