

Orthodontic treatment of patients medicated with bisphosphonates – a clinical case report

Kieferorthopädische Behandlung bei Patienten unter Bisphosphonattherapie – ein klinischer Fallbericht

Elena Krieger¹, Bernd d'Hoedt², Herbert Scheller³, Collin Jacobs¹, Christian Walter⁴, Heinrich Wehrbein¹

Abstract

Introduction. Bisphosphonates (BP) are an established medication, e.g., for the prevention/therapy of osteoporosis. The effects of the changed bone metabolism for orthodontic treatments are unknown.

Case report. A 66-year-old woman underwent a total oral rehabilitation. The therapy included (1) tooth extractions, (2) periodontal treatment, (3) insertion of dental implants, (4) provisional implant restorations, (5) orthodontic treatment, and (6) definite implant restorations. The orthodontic tooth movements were in- and retrusion of the upper frontal teeth, intrusion of the lower front teeth, using the dental implants as skeletal anchorage. After implant insertion and one month before beginning the orthodontic treatment, osteoporosis was diagnosed in this patient and, without notification to our facility, BP treatment was initiated by her general practitioner (alendronate oral, 70 mg/week), with an overall duration of intake of 7 months. After 13 months, the orthodontic treatment was successfully accomplished; however enlarged periodontal gaps, sclerotic bone areas, and mild apical root resorptions of the upper frontal teeth were found in this patient.

Conclusion. Currently, there are no recommendations for orthodontic patients undergoing BP therapy. Orthodontic tooth movement in this low-risk patient with a short duration of intake and a low-dose BP medication was possible. Because of the reduced bone metabolism and the higher amount of side effects, the treatment should be performed with extremely light forces and frequent monitoring.

Zusammenfassung

Einleitung. Bisphosphonate (BP) haben sich in vielen medizinischen Bereichen etabliert und stellen heute eine wichtige Medikamentengruppe zur Prophylaxe und Therapie von Osteoporose dar. Die Auswirkungen des veränderten Knochenstoffwechsels auf kieferorthopädische Behandlungen sind nicht geklärt.

Fallbericht. Bei einer 66-jährigen Patientin wurde eine interdisziplinäre Gesamtrehabilitation durchgeführt. Die Therapie umfasste 1) Zahnextraktionen, 2) Parodontalbehandlung, 3) Insertion endossaler Implantate, 4) prothetische Interimsversorgungen, 5) kieferorthopädische Behandlung und 6) prothetische Endversorgungen der Implantate. Die kieferorthopädischen Behandlungsziele waren: In-/Retrusion der Oberkiefer- und Intrusion der Unterkiefer-Incisivi, skeletal verankert durch Einbeziehung der dentalen Implantate. Allgemeinmedizinisch wurde nach Implantatinsertion einen Monat vor Beginn der kieferorthopädischen Behandlung bei der Patientin Osteoporose diagnostiziert und ohne Unterrichtung unserer Einrichtung durch den Hausarzt eine BP-Therapie eingeleitet (Alendronat oral, 70 mg/Woche, Gesamteinnahmedauer sieben Monate). Die kieferorthopädischen Zahnbewegungen konnten erfolgreich durchgeführt werden (Behandlungsdauer 13 Monate). Jedoch wies die Patientin posttherapeutisch erweiterte Parodontalspalten, Sklerosierungen im Alveolar-knochen und leichte apikale Wurzelresorptionen der Oberkieferfrontzähne auf.

Schlussfolgerung. Zum Thema kieferorthopädische Behandlung bei Patienten unter BP-Einnahme liegen derzeit keine Empfehlungen vor. Orthodontische Zahnbewegungen waren bei der hier beschriebenen Niedrigrisikopatientin mit möglichst kurzer Einnahmedauer und niedrigdosierter Bisphosphonattherapie möglich. Die Durchführung sollte aufgrund des reduzierten Knochenstoffwechsels und der beschriebenen Nebeneffekte mit sehr geringen Kräften unter engmaschigem Monitoring erfolgen.

¹ Department of Orthodontics, Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz

² Department of Oral Surgery, Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz

³ Department of Prosthodontics, Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz

⁴ Department of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz

Keywords

Osteoporosis · Medication · Interdisciplinary · Adult treatment

Introduction

Bisphosphonates are nonhydrolyzable and not enzymatically cleavable synthetic analogs of natural pyrophosphates. Used to treat both metabolic bone disease and malignancies with osseous malignoma, they can be taken intravenously or orally [22]. They have been classified as nitrogenous and non-nitrogenous bisphosphonates [5]. The former—including alendronate, risedronate, and ibandronate—are used to treat osteoporosis and osteopenia in peri- and postmenopausal women [25].

Bisphosphonates are preferably deposited in the acidic environment of the resorption lacunae of osteoclasts. They are absorbed by these cells and inhibit them both directly (by inhibiting farnesyl diphosphatase) and indirectly (by reducing the osteoclast-stimulating activity of osteoblasts). In addition, they reduce the number of osteoclasts by inhibiting the recruitment of these cells and shortening their lifespan [10].

Bone metabolism plays a role in any orthodontically induced tooth movement, considering that osteoclasts and osteoblasts are required for bone resorption and bone remodeling [9, 23]. While children and adolescents have traditionally accounted for the vast majority of orthodontic patients, the number of adults seeking orthodontic treatment is steadily growing. This development poses new challenges to clinicians not only with regard to periodontal conditions (e.g., concerning the utility of periodontal ligament for anchorage) but also with regard to systemic diseases and related medications [5]. In their systematic review of studies dealing with the effects of medications on orthodontically induced tooth movement, Bartzela et al. [5] concluded that any intake of drugs like bisphosphonates can make a major difference and should be considered integral to treatment planning and patient information. Particular attention to any iatrogenic changes in bone metabolism by bisphosphonates is required whenever planning orthodontic treatment in menopausal women.

In addition, animal experiments [8, 14, 15] and case studies [22, 26] have revealed that orthodontic tooth movement was slower than usual in the presence of bisphosphonate administration. Zahrowski [26] reported in 2009 that slow tooth movement might indeed be noticeable years after bisphosphonates were discontinued. Documented cases of patients undergoing orthodontic treatment while on bisphosphonates revealed sclerotic changes in alveolar bone and widened periodontal spaces [22, 26]. Root resorption findings have been inconclusive: while some case reports [26] and animal studies [2] have included findings to that effect, there are also contradictory reports of an inhibitory effect on root resorption in animals [8, 11, 14, 15, 18].

Other still unclear issues concern any implications that the changes in bone metabolism induced by bisphosphonates may have for orthodontic treatment, including the need to redefine

Schlüsselwörter

Osteoporose · Medikamenteneinnahme · Interdisziplinäre Kooperation · Erwachsenenbehandlung

Einleitung

Bei Bisphosphonaten (BP) handelt es sich um nicht hydrolysierbare und nicht enzymatisch spaltbare, synthetische Analoga natürlich vorkommender Pyrophosphate. Sie werden bei metabolischen Knochenerkrankungen und bei Malignomen mit ossärer Metastasierung eingesetzt. Sie stehen sowohl als intravenös als auch in oral zu verabreichender Form zur Verfügung [22].

Eine mögliche Einteilung der BP ist die in nitrogenhaltige und nicht-nitrogenhaltige [5]. Alendronat, Risedronat und Ibandronat gehören zur Gruppe der hochpotenten nitrogenhaltigen BP, die in der Therapie der Osteoporose und Osteopenie bei peri- und postmenopausalen Frauen eingesetzt werden [25].

BP lagern sich bevorzugt im sauren Milieu der Resorptionslakunen von Osteoklasten ab, werden durch diese aufgenommen und hemmen sie direkt über Inhibition der Farnesyldiphosphatase und indirekt über eine Verminderung der Osteoklasten-stimulierenden Aktivität von Osteoblasten. Weiterhin erfolgt eine Reduktion der Anzahl der Osteoklasten durch Hemmung ihrer Rekrutierung und durch Verkürzung ihrer Lebensdauer [10].

Bei jeder kieferorthopädisch induzierten Zahnbewegung spielt der Knochenstoffwechsel eine obligate Rolle, da Osteoklasten und Osteoblasten benötigt werden, um Knochen ab- und umzubauen [9, 23]. Bestand früher das Patientenkontingent in der Kieferorthopädie größtenteils aus Kindern und Jugendlichen, lassen sich heute immer mehr erwachsene Patienten kieferorthopädisch behandeln. Dadurch stellen sich neben veränderten parodontalen Situationen wie desmodontaler Verankerungsmöglichkeiten neue Herausforderungen an den Behandler hinsichtlich Allgemeinerkrankungen und den resultierenden Medikationen [5]. Bartzela et al. [5] evaluierten in ihrer systematischen Literaturübersicht Studien über die Effekte von Medikamenten auf die orthodontisch induzierte Zahnbewegung. Sie kamen zu dem Schluss, dass Medikamente, beispielsweise BP, einen großen Einfluss haben können und die Einnahme essenziell für die Behandlungsplanung und Aufklärung ist [3]. Der durch BP iatrogen veränderte Knochenstoffwechsel ist bei der kieferorthopädischen Behandlung vor allem von Frauen in der Menopause zu beachten.

Des Weiteren wurde in der Literatur in tierexperimentellen Studien [8, 14, 15] oder Fallberichten [22, 26] eine verlangsamte Zahnbewegung bei Gabe von BP beschrieben. Zahrowski [26] berichtete 2009, dass eine Verlangsamung der Zahnbewegung auch noch Jahre nach Beendigung der Einnahme möglich wäre. In den bisher veröffentlichten Fallberichten [22, 26] wurden nach der kieferorthopädischen Behandlung unter BP-Therapie Sklerosierungen des Alveolarknochens sowie erweiterte Parodontalspalten beobachtet. Bezüglich Wurzelresorptionen findet



Figure 1. a–e Intraoral views of the baseline situation (10/2007)
Abbildung 1. a–e Ausgangsbefund: intraorale Fotos (10/2007)

indications. While writing this article, the only published statements available from professional societies about bisphosphonates relate to issues of general oral surgery [3, 13], i.e., bisphosphonate intake being a known risk factor for postsurgical jaw necrosis [1, 4, 13]. No guidelines addressing orthodontic issues are available.

This article describes the case of a 66-year-old woman who was prescribed alendronate to treat osteoporosis while undergoing extensive multidisciplinary full-mouth rehabilitation.

Case report

This female patient first presented in 2007 when she was 66 years old. Baseline findings included a reduced dental arch with some hopeless teeth and compromised periodontal structures (Figure 1, Figure 3). Vertical support was only present in

sich keine eindeutige Aussage. In Fallberichten [26] und tierexperimentellen Studien wurde von Wurzelresorptionen berichtet [2]. Andere tierexperimentellen Untersuchungen dagegen beschrieben eine inhibierende Wirkung von BP auf Wurzelresorptionen [8, 11, 14, 15, 18].

Bisher sind die Auswirkungen, die durch den veränderten Knochenstoffwechsel auftreten, und die dadurch resultieren Konsequenzen auf eine kieferorthopädische Behandlung und ggf. neu zu stellenden Indikationen nicht geklärt. Seitens der Fachgesellschaften wurden bisher lediglich Stellungnahmen bezüglich allgemein-zahnärztlich-chirurgischer Behandlungen veröffentlicht [3, 13], beispielsweise ist die BP-assoziierte Kiefernekrose ein bekanntes Risiko bei chirurgischen Eingriffen unter BP-Medikation [1, 4, 13]. Hinsichtlich kieferorthopädischer Aspekte liegen keine Leitlinien vor.



Figure 2. a, b Extraoral views of the baseline situation (10/2007)

Abbildung 2. a, b Ausgangsbefund: extraorale Fotos (10/2007)

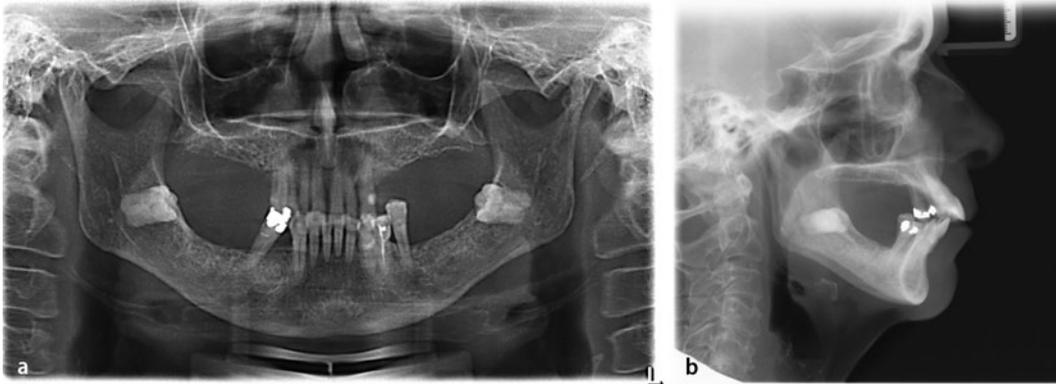


Figure 3. a Orthopantomogram and **b** cephalogram of the baseline situation (10/2007)

Abbildung 3. Ausgangsbefund: **a** Orthopantomogramm, **b** Fernröntgenseitenbild (10/2007)

the anterior segment. The patient had considerable esthetic deficits and impaired mastication. Clinicians of several disciplines agreed to perform full-mouth rehabilitation. Therapy was planned as follows:

1. surgical treatment: to reconstruct residual teeth, extract hopeless teeth, periodontal treatment, and placement of implants in posterior sites;
2. restorative treatment: delivery of long-term temporary restorations onto the implants, then inserting the final restorations after orthodontic treatment;
3. orthodontic treatment: intrusion and retrusion of the anterior dentition and correction of the mandibular dental midline using a multibracket appliance incorporating the dental implants for skeletal anchorage.

Detailed orthodontic examination revealed that mouth closure was impeded and esthetics severely compromised by the patient's anterior tooth positions (Figure 2). More specifically, these teeth were extremely protruded and overerupted in both jaws, including diastemata in the maxilla, a left shift of the mandibular dental midline, and an overjet of 10 mm (Figure 1).

Course of treatment

Treatment was started by extracting teeth 14, 35, and 45 at the Department of Oral Surgery in December 2007. Teeth 38 and 48 were impacted and, due to their unfavorable locations and the complexity of creating appropriate osteotomies, were merely kept under observation and not removed. Teeth 23, 31, and 41 revealed grade II–III mobility, teeth 32 and 42 grade II mobility, and teeth 13–22 and 32 grade 0–I mobility at that point in time. Periodontal treatment was performed in October 2008, including deep scaling of all teeth and regenerative treatment of tooth 23 with Emdogain® (Figure 4). Mobility, at

Im Folgenden wird eine 66-jährige Patientin vorgestellt, bei der während einer umfangreichen, interdisziplinären Gesamt-rehabilitation aufgrund einer Osteoporose eine Bisphosphonat-Therapie mit Alendronat gestartet wurde.

Fallbericht

Eine weibliche Patientin stellte sich erstmalig 2007 im Alter von 66 Jahren vor. Der Ausgangsbefund ergab eine verkürzte Zahnreihe, u. a. mit nicht erhaltungswürdigen Zähnen, sowie parodontale Schädigungen (Abbildung 1, Abbildung 3). Eine vertikale Abstützung war lediglich im Frontzahnbereich vorhanden. Neben den deutlichen ästhetischen Einbußen konnte keine zufriedenstellende Mastikation von der Patientin durchgeführt werden. Es wurde sich daher auf eine Gesamtrehabilitation mit mehreren Fachdisziplinen geeinigt mit folgenden Therapien:

1. Oralchirurgie: Sanierung der Restdentition, Exzision nicht erhaltungswürdiger Zähne, Parodontalbehandlung, Insertion dentaler Implantate im Seitenzahnbereich;
2. Prothetik: Versorgung der dentalen Implantate zunächst mit Dauerprovisorien, nach der kieferorthopädischen Behandlung mit endgültigen Restaurationen;
3. Kieferorthopädie: In- und Retrusion der Frontzähne und Korrektur der dentalen Mittellinienverschiebung im Unterkiefer mittels Multibracket-Apparatur und skeletaler Verankerung durch Einbeziehung der dentalen Implantate.

Der kieferorthopädische Befund ergab im Detail einen erschwerten Mundschluss aufgrund der Frontzahnstellung mit erheblichen ästhetischen Einbußen (Abbildung 2): intraoral stark protrudierte, lückige und in Supraposition stehende Oberkieferfrontzähne sowie stark protrudierte und in Supra-

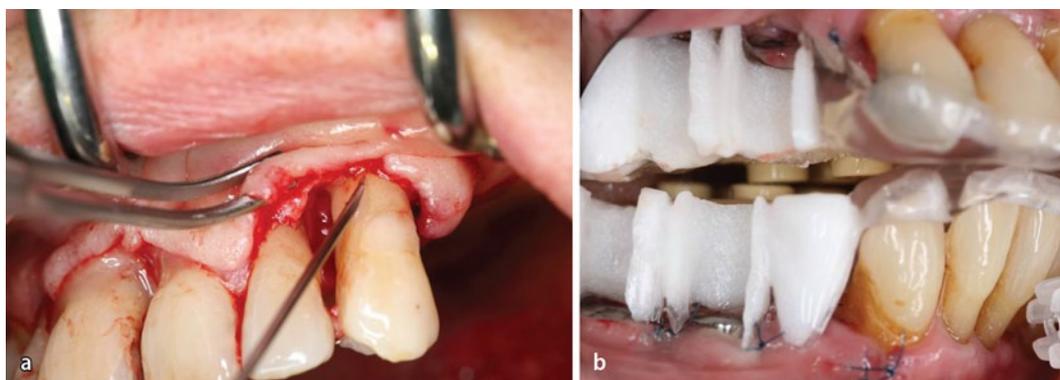


Figure 4. Oral surgery: **a** periodontal treatment with regenerative material (Emdogain®) applied to tooth 23 (10/2008); and **b** situation immediately after insertion of the dental implants with the upper and lower drilling guides in situ (4/2009)

Abbildung 4. Oralchirurgie: **a** Parodontalbehandlung (10/2008): Applikation regenerativen Materials (Emdogain®) an Zahn 23; **b** Ober- und Unterkiefer Bohrschablone in situ, Zustand nach Insertion der dentalen Implantate (04/2009)



Figure 5. Situation after implant placement and periodontal treatment (08/2009) with periodontal splinting in situ (arrow; Department of Oral Surgery) and the temporary implant restorations in situ (Department of Prosthodontics). Implants were placed more distal than usual with mesially extended restorations (red)

Abbildung 5. Zustand nach Insertion der Implantate und Parodontalbehandlung (08/2009), Parodontalschiene in situ (Pfeil; Oralchirurgie); provisorische Versorgung der Implantate in situ (Prothetik); Insertionsstelle weiter distal, sowie Überextension der provisorischen Versorgung nach mesial (rot)

this point, was grade 0–I for teeth 13–23 and grade II for teeth 32/42.

In April and May 2009, enossal implants 4.1–4.5 mm in diameter and 8–10 mm long (ITI; Straumann, Basel, Switzerland) were placed through CBCT-based drilling guides at sites 14, 15, 24, 25, 35, 36, 45, and 46 (Figure 4, Figure 5). In August 2009, after a healing period of 3–4 months, long-term temporary restorations in the form of implant-supported metal frameworks with composite veneering were delivered at the Department of Prosthodontics. By selecting implant positions more distal and restorations extending toward the mesial, adequate space was created for the subsequent orthodontic phase with intrusion and retrusion of the anterior teeth and correction of the shifted mandibular midline (Figure 5).

A multibracket appliance was inserted 5 or 6 months after implant placement in October 2009, using 0.22" slots (Roth 22; Dentaureum, Ispringen, Germany). We took advantage of the enossal implants for skeletal anchorage to ensure maximum stability (Figure 6). In September 2009, the patient started taking an oral bisphosphonate (alendronate 70 mg/week) as an osteoporosis prophylaxis. With no information having come from her general practitioner, we were not aware of this fact until 6 months later. She stopped taking the medication after 7 months of intake because of recurrent colitis, a known side-effect of bisphosphonates. After evaluating the situation and performing case-specific risk stratification, we decided not to interrupt orthodontic treatment and to continue with mild force application. A combined segmental-arch and straight-wire technique was applied with superelastic nickel–titanium and stainless steel

position stehende Unterkieferfrontzähne mit dentaler Mittellinienverschiebung nach links bei einem Overjet von 10 mm (Abbildung 1).

Therapieverlauf

Zunächst wurden im Dezember 2007 in der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie der Universitätsklinik Mainz (ZMK) die Zähne 14, 35, 45 extrahiert. Die impaktieren Zähne 38, 48 wurden aufgrund der ungünstigen Lage und des hohen Aufwandes einer Osteotomie belassen und lediglich weiter beobachtet. Die Zähne 23, 31, 41 wiesen zu diesem Zeitpunkt einen Lockerungsgrad von II–III auf, die Zähne 32, 42 Grad II und 13–22, 43 0–I. Es erfolgte eine Parodontalbehandlung (Oktober 2008) mittels Deep Scaling aller Zähne und regenerativen Verfahren an Zahn 23 (Emdogain®; Abbildung 4). Die Zähne 13–23 wiesen bis auf 32, 42 (Grad II) nun Lockerungsgrad 0–I auf.

DVT-unterstützt wurden enossale Implantate (4,1–4,5 mm Durchmesser, 8–10 mm Länge ITI, Straumann, Basel, Schweiz) mittels Borschablonen in Regio 14, 15, 24, 25, 35, 36, 45, 46 im April bzw. Mai 2009 inseriert (Abbildung 4, Abbildung 5). Nach einer Einheilphase von drei bis vier Monaten wurden im August 2009 die enossalen Implantate in der Poliklinik für Prothetik mittels Langzeitprovisorien (Metallbasis mit Kompositverblendung) versorgt. Die Implantate wurden weiter distal inseriert mit nach mesial extendierter provisorischer Versorgung, um genügend Platz für die geplante kieferorthopädische In- bzw. Retrusion der Frontzähne und die Korrektur der Mittellinienverschiebung im Unterkiefer (UK) zu haben (Abbildung 5).



Figure 6. Situation at the beginning of orthodontic treatment with the multi-bracket appliance in situ (10/2009). Implants at posterior sites are utilized for skeletal anchorage

Abbildung 6. Beginn der aktiven kieferorthopädischen Behandlung (10/2009): Multibracket-Apparatur in situ. Dentale Implantate des Seitenzahnbereichs zur skelettalen Verankerung genutzt

archwires. Maximum stability for all orthodontic movements was obtained by taking advantage of the enossal implants for skeletal anchorage, as the usability of periodontal ligament for anchorage was limited by the paucity of residual teeth and their compromised periodontal condition. The long-term temporary restorations supported by the implants were progressively reduced on their mesial aspect to create adequate space for the intrusion and retrusion of the anterior teeth.

The planned orthodontic movements were successfully implemented, for example, by attaining 16.5° retrusion of the upper incisors (Figure 7). Following 11 months of active treatment and 2 months of passive stabilization, the multibracket appliance was removed after discussing the case with the Department of Prosthodontics. On the same day, a bonded retainer was applied to teeth 33–43 and each jaw fitted with a vacuum-formed retention splint (Duran 2.0 mm; Scheu Dental, Iserlohn, Germany). At this point, teeth 13–23 exhibited grade I–II and teeth 33–43 grade II–III mobility. In the weeks that followed, the final restorations for the dental implants were fabricated and inserted at the Department of Prosthodontics (Figure 8). Another retainer was bonded palatal to 13–23 and further stabilization provided by the overnight use of retention splints.

Overall, both the vertical arrangement of the anterior teeth (Figure 8, Figure 9) and gingival recession on the buccal surface of tooth 11 improved markedly after orthodontic treatment (Figure 8). Increased mobility of the anterior mandibular teeth was observed. Radiographs obtained at the end of active orthodontic treatment revealed anterior teeth with mild apical root resorption and widened periodontal spaces (Figure 7). Other findings included a beneficial effect on the osseous condition of tooth 23 (regenerative periodontal treatment prior to orthodontic treatment) and sclerotic changes in alveolar bone in the root

Die Multibracket-Apparatur wurde fünf bzw. sechs Monate nach Implantatinserktion im Oktober 2009 inseriert (22er-Slot, Roth-Werte, Dentaforum, Ispringen, Deutschland). Die enossal Implantate wurden als skeletale Verankerung genutzt, um eine maximale Verankerung zu gewährleisten (Abbildung 6). Die Patientin begann ohne Unterrichtung unserer Einrichtung im September 2009 mit der hausärztlicherseits verordneten Einnahme von BP zur Osteoporoseprophylaxe (Alendronat oral 70 mg/Woche). Die Einnahme wurde nach sechs Monaten in der ZMK bekannt. Die Medikation der BP wurde nach sieben Monaten Einnahmezeit beendet, da bei der Patientin eine rekurrende Kolitis auftrat, die zu den bekannten Nebenwirkungen der BP gehört. Nach Evaluierung und individueller Risikostratifizierung wurde beschlossen, die kieferorthopädische Behandlung nicht zu unterbrechen und weiterhin mit leichten Kräften durchzuführen. Die kieferorthopädische Behandlung wurde mittels superelastischen Nickel titan- und Edeltahlbögen anhand Segmentbogen- sowie Straightwire-Technik durchgeführt. Aufgrund der parodontalen Schädigung der Restdentition und somit verminderten desmodontalen Verankerungsmöglichkeiten bzw. des geringen Restbestands an Zähnen wurden alle kieferorthopädischen Bewegungen mittels skelettaler Verankerung über die enossal Implantate maximal verankert. Die Dauerprovisorien der enossal Implantate wurde sukzessive mesial reduziert, um ausreichend Platz für die In- und Retrusion der Frontzähne zu schaffen.

Die geplanten kieferorthopädischen Bewegungen konnten erfolgreich umgesetzt werden, beispielsweise wurden die oberen Incisivi um $16,5^\circ$ retrudiert (Abbildung 7). Daher konnte nach elf Monaten aktiver Behandlung und zwei Monaten passiver Stabilisierung die Multibracket-Apparatur in Absprache mit der prothetischen Abteilung entfernt werden. Am selben Tag wurde ein Kleberretainer an den Zähnen 33–43 fixiert und eine Retentionsschiene im Ober- und Unterkiefer eingegliedert (Tiefziehschiene, 2,0 mm Duran, Scheu Dental, Iserlohn, Deutschland). Die Zähne 13–23 wiesen zu diesem Zeitpunkt einen Lockerungsgrad von I–II und 33–43 II–III auf. In der Abteilung für Prothetik wurde innerhalb der folgenden Wochen die definitive Versorgung der dentalen Implantate hergestellt und eingesetzt (Abbildung 8). Es wurde zusätzlich ein Kleberretainer palatinal von 13 bis 23 inseriert und weiter mit Retentionsschienen nächtlich stabilisiert.

Insgesamt konnte sowohl die vertikale Ausgangssituation im Frontzahnbereich (Abbildung 8, Abbildung 9), sowie die gingivale Situation (bukale Rezession) am Zahn 11 deutlich verbessert werden (Abbildung 8). Es lag eine erhöhte Mobilität der Unterkieferfrontzähne vor. Die Röntgenbilder am Ende der aktiven kieferorthopädischen Behandlung zeigten im Oberkiefer leichte apikale Wurzelresorptionen im Frontzahnbereich, erweiterte Parodontalspalten (Abbildung 7) sowie ein positiver Effekt auf die knöcherne Situation des Zahns 23, der vor der kieferorthopädischen Behandlung regenerativ parodontal behandelt worden war (Abbildung 7). Des Weiteren bestanden Sklerosierungen im Alveolarknochen im Bereich der Wurzeln (Abbildung 7). Der bereits prätherapeutisch bestehende Kno-

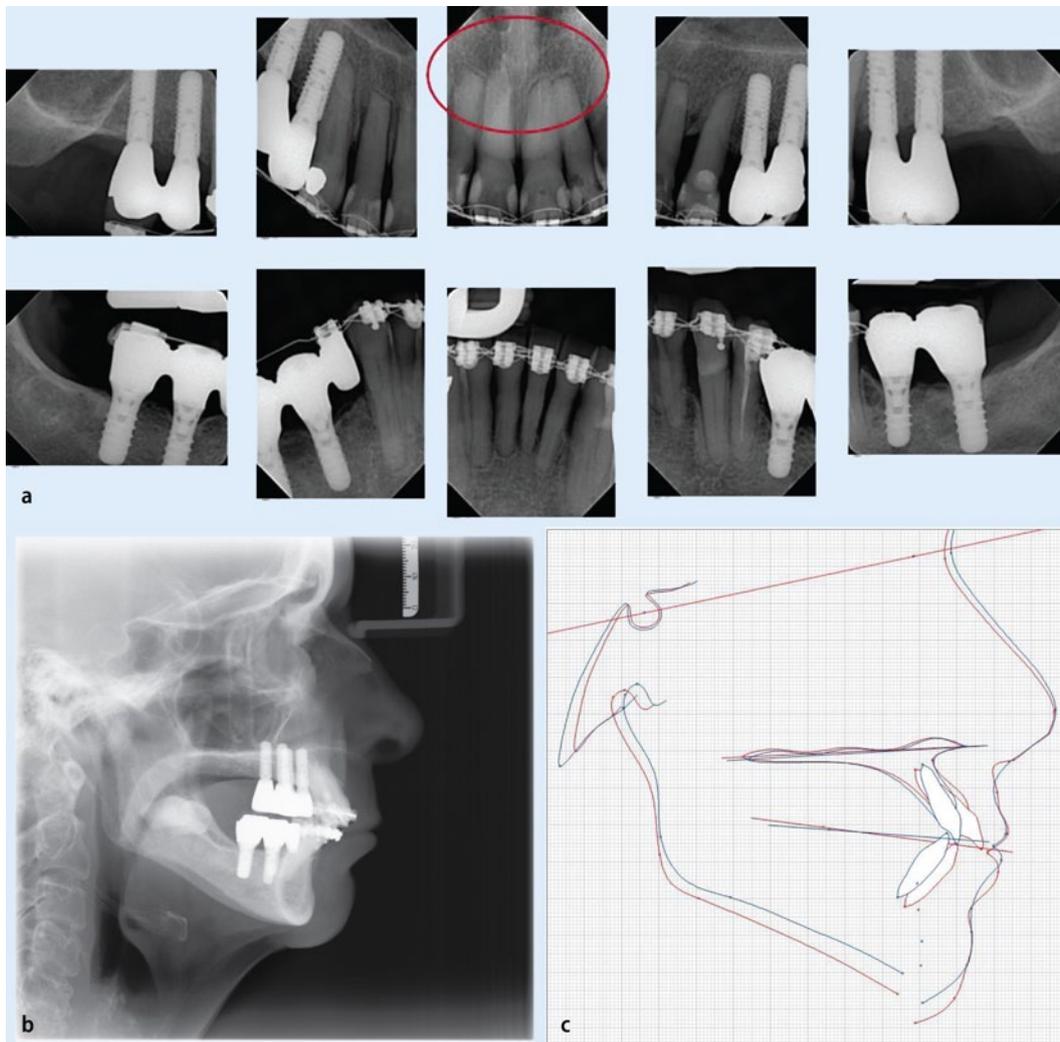


Figure 7. Radiographic findings at the end of active orthodontic treatment (11/2010): **a** dental status with mild apical resorption of roots in the maxillary anterior segment (*red circle*) and a beneficial development of the bone situation mesial to tooth 23 where regenerative periodontal treatment had been performed; **b** lateral cephalogram; **c** superimposed tracings of the pretreatment (*red*) and posttreatment (*blue*) cephalograms

Abbildung 7. Röntgenbefund nach Abschluss der aktiven kieferorthopädischen Behandlung (11/2010): **a** Zahnstatus: leichte apikale Wurzelresorptionen im Oberkieferfrontzahnbereich. Positiver Verlauf der knöchernen Situation mesial des Zahns 23 (regenerative Parodontalbehandlung); **b** Fernröntgenseitenbild; **c** Überlagerung der Durchzeichnungen der prä- (*rot*) und post-therapeutischen (*blau*) Fernröntgenseitenbildern

areas (Figure 7). The preexisting bone loss in the anterior mandibular segment did not progress.

Discussion

Osteoporosis is diagnosed via a T-score obtained by testing the bone density; this is compared to the mean bone density of healthy young women. Bone densities revealing at least 2.5 standard deviations below the mean score (T-score ≤ -2.5) are defined as osteoporosis, while values between -1.5 and -2.5 are considered osteopenia [17]. Alendronate and risedronate are two of the active ingredients used in the prophylaxis and treatment of osteoporosis. As well as reducing bone loss, these bisphosphonates are capable of enhancing the mineralization density of bone and, as a result, are commonly used in postmenopausal women or patients using corticosteroids [10].

Our patient had been placed on oral alendronate without informing us. The fact became known to us 6 months into the orthodontic treatment regimen. By that time, the only alternative

chenverlust im UK Frontzahnbereich erscheint stabil geblieben zu sein.

Diskussion

Zur Diagnose der Osteoporose wird eine Knochendichtemessung durchgeführt, bei der ein T-Wert ermittelt wird. Dieser wird verglichen mit dem Durchschnittswert von jungen gesunden Frauen. Osteoporose ist daher definiert als Knochendichte von mindestens 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert (T-Wert $\leq -2,5$). Bei einer Standardabweichung zwischen -1 und $-2,5$ handelt es sich um eine Osteopenie [17]. Wirkstoffe für die Osteoporoseprophylaxe und -therapie sind u. a. Alendronat oder Risedronat. Diese BP mindern nicht nur den Knochenverlust, sondern können auch die Knochenmineralisationsdichte erhöhen [10]. Daher werden sie häufig bei postmenopausalen Frauen oder mit Kortikosteroiden behandelten Patienten eingesetzt [10].



Figure 8. a–e Intraoral views of the final situation following orthodontic treatment and insertion of the final implant-supported restorations (02/2011)

Abbildung 8. a–e Endsituation (02/2011): nach kieferorthopädischer Behandlung und Einsetzen der definitiven prothetischen Implantatversorgungen; intraorale Fotos

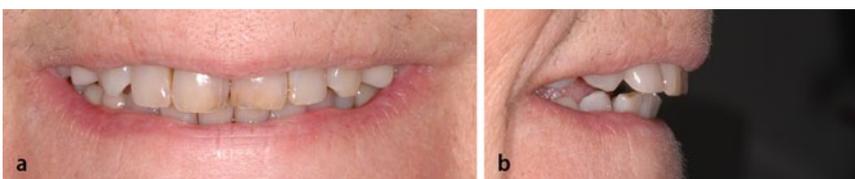


Figure 9. a, b Extraoral views of the final situation (02/2011)

Abbildung 9. a, b Endsituation: extraorale Fotos (02/2011)

option would have been to discontinue the tooth movements and leave the situation as it was. Resolving the esthetic and functional problems associated with our patient's anterior tooth arrangement only by prosthodontic or conservative means could hardly be implemented. Nor did temporary discontinuation of the bisphosphonate or a wait-and-see strategy seem likely to improve the osseous situation, considering that bisphosphonates have a half-life of 10 years or more [22, 25]. Even years after taking the patient off bisphosphonates, there would still be the risk of slow tooth movement [26].

Die hier vorgestellte Patientin erhielt ohne Unterrichtung unserer Einrichtung BP (Alendronat, oral), was sechs Monate nach Beginn der kieferorthopädischen Behandlung bekannt wurde. Mögliche Behandlungsalternativen wären zum diesem Zeitpunkt lediglich das Stoppen der Zahnbewegungen und Belassen der Situation gewesen. Die Behebung der ästhetischen und funktionellen Einbussen durch die Frontzahnstellung wäre aber mittels prothetisch oder konservierenden Mitteln nur schwer möglich gewesen. Auch hätte eine Unterbrechung der BP-Einnahme bzw. ein Abwarten bezüglich der knöchernen Si-

The radiographic changes observed in our patient support the findings of sclerotic alveolar bone changes and widened periodontal spaces in current case reports [22, 26]. Similarly, the finding of increased tooth mobility after orthodontic movement in one of those reports [26] is consistent with the increased tooth mobility noted in our patient's anterior mandibular segment, although that cannot be unequivocally linked to the bisphosphonate if her reduced periodontal attachment is also taken into account. Furthermore, we noticed mild root resorption in the anterior maxillary teeth during orthodontic treatment in our patient. Osteoclasts are known to resorb cementum and dentin on the root surfaces [5, 7]. Another case of a woman on alendronate involving root resorption during orthodontic treatment is found in the literature [26]. A study of orthodontic movements in rats yielded root resorption on both the compressive and tensile sides after single-dose administration of a bisphosphonate, whereas the control group exhibited root resorption only on the compression side [2]. In contrast, following high-dose application of clodronate in rats, Choi et al. [8] observed less tooth movement and also less frequent root resorption than in a low-dose group and in a nontreated control group. Animal experiments by other study groups also suggest an inhibitory effect of bisphosphonates on root resorption [11, 14, 15, 18].

Fujimura et al. [11] studied mice on bisphosphonates and observed an inhibitory effect on sagittal orthodontic tooth movements, whereas root resorption was prevented. Considering, however, that these were transversal or sagittal movements and that the effects of medication were mostly dose-dependent, they might not occur in conjunction with vertical (and perhaps especially not with intrusive) movements and/or at the dose level our patient was taking. Intrusive tooth movements are usually thought to carry a higher risk of apical root resorption and should be executed with low forces applied slowly [27]. Therefore, the changed metabolism induced by bisphosphonates and resultant increase in bone density may raise the risk associated with intrusion still further, so that an even slower rate of executing these movements might be warranted.

Indications from animal experiments [8, 14, 15] and case studies [22, 26] that orthodontic tooth movements may decelerate in patients treated with bisphosphonates are not supported by the case presented here. Possible explanations include the shorter duration of intake or lower cumulative dose in our patient, but also the tooth mobility due to her significantly reduced periodontal attachment.

Various effects of bisphosphonate intake on the orofacial system have been reported, with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (ONJ) being a dreaded complication of surgical procedures in patients taking such medication [1, 4, 13]. The risk of developing ONJ appears to depend on the dose, duration of use, and application form (intravenous versus oral). One diagnostic sign is hypermineralization around the dental roots, which is considered an early indication of local toxicity. A number of other radiographic signs have been reported [19, 20, 21]:

- visibility of the lamina dura (notably in the lower molar regions),

tuation wahrscheinlich wenig Vorteil gebracht, da die Halbwertszeit von BP bei 10 und mehr Jahren liegt [22, 25] und eine Verlangsamung der Zahnbewegung auch noch Jahre nach Beendigung der Einnahme möglich wäre [26].

Die in den bisher veröffentlichten Fallberichten [22, 26] beschriebenen Sklerosierungen des Alveolarknochens sowie erweiterte Parodontalspalten stehen im Einklang mit den in diesem Fall beschriebenen radiologischen Veränderungen. Des Weiteren wurde in einem Bericht eine erhöhte Mobilität der bewegten Zähne beschrieben [26]. Auch bei der hier vorgestellten Patientin konnte eine erhöhte Mobilität im Unterkieferfrontzahnbereich festgestellt werden. Durch zusätzliches Vorliegen eines reduzierten, parodontalen Attachments lässt sich dieser Befund nicht eindeutig auf die BP-Einnahme zurückführen. Zusätzlich wurden bei der vorgestellten Patientin leichte Wurzelresorptionen der Oberkieferfrontzähne festgestellt, die während der kieferorthopädischen Behandlung auftraten. Bekannt ist, dass Zement und Dentin auf der Wurzeloberfläche durch Osteoklasten resorbiert werden [5, 7]. In der Literatur sind ebenfalls Wurzelresorptionen während der kieferorthopädischen Behandlung unter Alendronat-Therapie bei einer Patientin beschrieben [26]. Eine Tierstudie beschrieb Wurzelresorptionen bei Ratten unter Einzelgabe von BP bei orthodontischen Zahnbewegungen auf der Druck- als auch Zugseite, wohingegen die Kontrollgruppe nur auf der Druckseite Wurzelresorptionen aufwies [2]. Dagegen berichteten Choi et al. [8], dass bei hochdosierter Gabe von BP (Clodronat) bei Ratten im Vergleich mit der Gruppe mit niedriger BP-Dosis bzw. der unbehandelten Kontrollgruppe neben verminderter Zahnbewegungen auch weniger Wurzelresorptionen auftraten. Andere Arbeitsgruppen mit tierexperimentellen Versuchen stellten ebenso eine inhibierende Wirkung von BP auf mögliche Wurzelresorptionen fest [11, 14, 15, 18].

Fujimura et al. beschrieben [11] einen inhibierenden Effekt auf sagittale kieferorthopädischen Zahnbewegungen bei Mäusen unter BP mit gleichzeitiger Verhinderung von Wurzelresorptionen. Dies waren aber transversale bzw. sagittale Bewegungen und meist dosisabhängig. Möglicherweise sind diese Effekte bei vertikalen ggf. speziell intrusiven Bewegungen nicht gegeben bzw. sind die Dosen nicht vergleichbar mit der, welche die hier vorgestellte Patientin erhielt. Intrusive Zahnbewegungen gelten allgemein als höher eingestuftes Risiko für apikale Wurzelresorptionen und sollten langsam, mit geringen Kräften erfolgen [27]. Vielleicht ist durch den mittels BP veränderten Stoffwechsel mit der daraufhin erhöhten Knochendichte daher das Risiko bei Intrusionen weiter erhöht und die Bewegungen sollten somit noch langsamer durchgeführt werden.

Die in tierexperimentellen Studien [8, 14, 15] oder Fallberichten [22, 26] beschriebene verlangsamte Zahnbewegung bei Gabe von BP konnte bei der vorgestellten Patientin nicht bestätigt werden. Dies könnte in der kürzeren Einnahmedauer oder geringeren kumulativen Dosis begründet sein, aber auch in dem deutlich reduzierten parodontalen Attachment und der damit verbundenen Lockerung der Zähne.

- sclerotic bone areas resembling a honeycomb (visible particularly in the zygomatic area less superimposed by other anatomical structures in orthopantomograms),
- loss of periodontal space visibility,
- widening of the periodontal space in advanced stages,
- sclerotic changes, and
- persistent alveolar sockets.

Bisphosphonate-associated ONJ was found to occur rather infrequently when the medication was used for osteoporosis prophylaxis compared to its use to treat underlying malignant diseases [1]. Marked differences in the development of ONJ were observed between the intravenous and oral application of bisphosphonates, which were found to account for high-risk and low-risk patients, respectively [1]. A relevant risk for ONJ has been reported following high-dose and protracted intravenous use of bisphosphonates in the treatment of underlying malignant diseases [4, 13]. Given the role of long-term application in the development of bisphosphonate-associated ONJ [4], one would assume that the severity of any adverse events during orthodontic treatment, such as tooth mobility or root resorption, would also be governed by the duration of use (along with dose and application route). Our patient's exposure to a bisphosphonate was limited to 7 months of oral alendronate at low doses for osteoporosis prophylaxis with no malignant disease involved. She was, therefore, a low-risk case, which might explain the relatively mild nature of adverse effects observed during orthodontic treatment.

In our view, it is extremely important to develop a case-specific risk profile before taking any treatment steps and to carefully evaluate the type and severity of the underlying disease, the type of bisphosphonate used, whether it is administered intravenously or orally, its dose level, and the duration of administration. Documented recommendations regarding the orthodontic treatment of patients on bisphosphonate medication include case-specific risk stratification—especially if high doses of the medication are being used—and obtaining a thorough medical history [22, 26].

Furthermore, in a review of bisphosphonate intake and potential effects on orthodontic treatment, Ghoneima et al. [12] pointed out that slow tooth movement must be expected in patients, even when movement in the early phases of treatment appears to be normal. The orthodontic extraction of teeth should be avoided whenever possible and situations of this type preferably managed by interproximal enamel reduction. Recommendations that low forces be applied and tooth movements kept to a minimum are supported by the root resorption observed in this patient.

Conclusions

As more older patients are seeking orthodontic treatment, there is an increasing need for orthodontists to consider systemic diseases and medications such as bisphosphonates. Patients on medications to treat bone metabolism disorders are

Bisher wurde über verschiedene Auswirkungen auf das orofaziale System durch BP-Einnahme berichtet [1, 4, 13]. Die BP-assoziierte Kiefernekrose („osteonecrosis of the jaw“, ONJ) ist eine gefürchtete Komplikation bei chirurgischen Maßnahmen unter BP-Medikation [1, 4, 13]. Das ONJ-Risiko scheint abhängig von der Dosis, der Einnahmedauer und der Applikation (intravenös oder oral) zu sein.

An röntgenologisch diagnostischen Hinweisen für eine lokale Toxizität der BP gilt beispielsweise die Hypermineralisierung um die Zahnwurzeln, weiter wurden beschrieben [19, 20, 21]:

- sichtbare lamina dura, besonders im UK Molarenbereich,
- honigwabenartige, sklerotische Knochenareale (im Orthopantomogramm gut erkennbar am Jochbogen, da hier weniger Überlagerungen mit anderen anatomischen Strukturen vorliegen),
- nicht mehr sichtbarer Parodontalspalt,
- in späterer Phase erweiterter Parodontalspalt,
- Sklerosen und
- persistierende Alveolen.

BP-assoziierte ONJ fanden sich bei Patienten mit BP-Medikation zur Osteoporoseprophylaxe eher selten (im Vergleich zu malignen Grunderkrankungen mit entsprechender Medikation; [1]). Hinsichtlich der Entstehung von BP-assoziierten ONJ unter BP-Therapie wurden deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit intravenöser BP-Gabe (Hochrisikopatienten) und oraler BP-Gabe (Niedrigrisikopatienten) festgestellt [1]. Beschrieben wurde, dass ein relevantes Risiko für BP-assoziierte ONJ vorliegt, wenn malignombedingt eine hohe Dosis über einen längeren Zeitraum intravenös verabreicht wurde [4, 13]. Da die Applikationsdauer eine Rolle bei der Entstehung von BP-assoziierte ONJ spielt [4], wäre anzunehmen, dass auch die Ausprägung von unerwünschten Wirkungen (beispielsweise Zahnlockerungen und Wurzelresorptionen) während einer kieferorthopädischen Therapie von diesen Faktoren (Darreichungsform, Dauer, Dosis) bestimmt wird. Die hier vorgestellte Patientin erhielt nur für den kurzen Zeitraum von sieben Monaten BP. Indikationsbedingt wurde im Vergleich zu malignen Erkrankungen Alendronat in niedriger Dosis oral zur Osteoporoseprophylaxe verabreicht. Die Patientin war somit eine Niedrigrisikopatientin. Dies könnte eine Erklärung für die doch vergleichsweise gering ausgefallenen Nebenwirkungen der kieferorthopädischen Behandlung sein.

Prätherapeutisch ist es unserer Ansicht nach sehr wichtig, ein individuelles Risikoprofil zu erstellen und folgende Kriterien genau zu analysieren: Art und Schwere der Grunderkrankung, BP-Typ, Applikationsart (intravenös vs. oral), Dosis und Therapiedauer. Bezüglich kieferorthopädischer Behandlungen unter BP-Medikation wurden in der Literatur folgende Empfehlungen gegeben: Vor Behandlungsbeginn sollten eine individuelle Risikostratifizierung, besonders bei höheren BP-Dosierungen, und eine gründliche Anamneseerhebung erfolgen [22, 26].

Ghoneima et al. [12] wiesen in ihrem Review über die Einnahme von BP und möglichen Auswirkungen auf kieferorthopädische Behandlungen hin, dass mit einer verlangsamten

known to experience changes in alveolar bone and periodontal structures. These phenomena can become apparent in all dental specialties. No recommendations are currently available to support orthodontic planning in patients on bisphosphonate medication.

Orthodontic tooth movements can be accomplished in low-risk patients who have been on low-dose bisphosphonates for a very short time. Given the reduced bone metabolism caused by bisphosphonates and their reported side-effects, such cases should involve very low forces and be closely monitored. Our patient's orthodontic therapy was associated with widening of periodontal spaces, increased mobility in the anterior mandibular dentition, sclerotic bone areas, and mild apical root resorption in the anterior maxillary dentition.

Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there are no conflicts of interest.

References

1. Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J, Kreuzsch T (2006) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10:73–81
2. Alatlil I, Hellsing E, Hammarström L (1996) Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1.1-bisphosphonate injection. *Acta Odontol Scand* 54:102–108
3. American Dental Association Council of Scientific Affairs (2006) Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 137:1144–1150
4. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580–8587
5. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC (2009) Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 135:16–26
6. Breznjak N, Wasserstein A (1993) Root resorption after orthodontic treatment: part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 103:62–66
7. Brudvik P, Rygh P (1993) The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur J Orthod* 15:249–263
8. Choi J, Baek SH, Lee JI, Chang YI (2010) Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 138(5):548.e1–e8
9. Fields H, Proffit WR (2000) Contemporary orthodontics, 3rd edn. C.V. Mosby, St. Louis
10. Fleisch H (2002) Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 4:30–34
11. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M et al (2009) Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 31:572–577
12. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ (2010) Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 13:1–10
13. Grötz KA, Kreuzsch T (2006) Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK. Version 1.0. DZZ 60 (10). http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgmkdokumentations/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unter_nach_Bisphosphonat-Medikation.pdf. Accessed 13 December 2012
14. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H (1994) Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 106:279–289
15. Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H (1996) Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res* 75:1644–1649
16. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E et al (2010) Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: systematic review. *J Dent* 38:603–611
17. Lindsay R, Cosman F (2001) Harrison's principles of internal medicine, 15th edn. McGraw-Hill, New York, pp 2226–2236
18. Liu L, Igarashi K, Haruyama N et al (2004) Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 26:469–473
19. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A (2005) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 136:1669–1674

Zahnbewegung gerechnet werden muss, auch wenn in der initialen Behandlungsphase die Bewegung normal erscheint. Therapeutisch sollten möglichst keine Extraktionen gewählt werden, falls indiziert sollten stattdessen approximale Schmelzreduktion durchgeführt werden. Die Behandlung sollte mit niedrigen Kräften und möglichst wenig Zahnbewegung erfolgen. Die bei der vorgestellten Patientin aufgetretenen Wurzelresorptionen unterstützen diese Empfehlung.

Schlussfolgerung

Entsprechend der steigenden Zahl an älteren Patienten, die sich einer kieferorthopädischen Behandlung unterziehen, nimmt auch die Zahl der Patienten mit Allgemeinerkrankungen und Medikationen, wie Bisphosphonaten, zu. Bei Erkrankungen des Knochenstoffwechsels und entsprechender Medikation entstehen Veränderungen des Alveolarknochens und Parodontiums, mit denen die Zahnmedizin in allen Fachbereichen konfrontiert wird. Zum Thema kieferorthopädische Behandlung bei Bisphosphonateinnahme liegen derzeit keine Empfehlungen vor.

Orthodontische Zahnbewegungen bei Niedrigrisikopatienten mit möglichst kurzer Einnahmedauer und niedrigdosierter Bisphosphonat-Therapie sind möglich. Die Durchführung sollte aufgrund des reduzierten Knochenstoffwechsels und der beschriebenen Nebeneffekte (in dieser Kasuistik: erweiterte Parodontalspalten, erhöhte Mobilität der Unterkieferfrontzähne, sklerotische Knochenareale, leichte apikale Wurzelresorptionen der Oberkieferfrontzähne) mit sehr geringen Kräften unter engmaschigem Monitoring erfolgen.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

20. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ (2007) Oral Bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2397–2410
21. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567–1575
22. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF et al (2007) Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131:321–326
23. Rody WJ, King GJ, Gu G (2001) Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120:477–489
24. Vitral RW, Silva Campos MJ da, Andrade Vitral JC de et al (2009) Orthodontic distalization with rigid plate fixation for anchorage after bone grafting and maxillary sinus lifting. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 136:109–114
25. Zahrowski JJ (2007) Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131:311–320
26. Zahrowski JJ (2009) Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 135:361–374
27. Weltman B, Vig KW, Fields HW et al (2010) Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 137:462–476

Correspondence address

Dr. Elena Krieger
Department of Orthodontics
Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz
Augustusplatz 2
55131 Mainz, Germany
elena.krieger@unimedizin-mainz.de