

Diplomarbeit

Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion

Vorbereitung einer Medizinproduktstudie

eingereicht von

Dr. Schwab Benedikt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Univ. Ass. Dr.med.dent.et scient. med. Rugani, Petra

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent.et scient.med. Payer, Michael

Graz, 22.02.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.02.17

Dr. Benedikt Schwab eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren. Frau Dr. Petra Rugani und Univ. Prof. Dr. Dr. Michael Payer möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung danken, so wie für ihr großes Engagement, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Implantat-getragene Versorgung im ästhetischen Frontzahnbereich nach einer Zahnextraktion stellt hohe Anforderungen an den Erhalt des Hart- und Weichgewebes dar. Durch die Extraktion fehlt die Belastung durch den Zahn, welcher durch seine Funktion den Knochen erhält. Deshalb kommt es zum Umbau der betroffenen Alveole und in weiterer Folge zur Atrophie des umliegenden Hart und Weichgewebes.

Zum Erhalt des Gewebes sind in der Literatur verschiedene Techniken beschrieben, dazu zählen z.B. die Sofortimplantation, das Auffüllen der Alveole mit oder ohne Deckung derselben oder auch die Zahntransplantation.

Techniken der „Socket Preservation“ bzw. des „Socket seal“ sollen dabei das Ausmaß der Atrophie minimieren und Gewebe erhalten. Da die Wundheilung immer gleich abläuft, stellt sich die Frage, ob eine bestimmte Technik der Socket Preservation anderen Verfahren überlegen ist, um das Volumen und die Beschaffenheit des Hart bzw. des Weichgewebes positiv zu beeinflussen.

Zielsetzung:

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Konzeption einer klinisch prospektive single center Medizinproduktstudie, in welcher verschiedene Methoden zum Volumenerhalt verglichen werden und so die Effektivität sowie Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken aufzuzeigen.

Material und Methoden:

Zur Socket Preservation wurden unterschiedlichste Techniken entwickelt welche auf verschiedene Materialien zurückgreifen.

In der geplanten Pilotstudie werden fünfzig Patientinnen und Patienten in fünf Gruppen nach Zahnextraktion mit den folgenden Techniken behandelt:

Gruppe 1) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat

Gruppe 2) BioOss® Collagen + freies Schleimhaut-Transplantat

Gruppe 3) BioOss® Collagen + Mucograft Seal®

Gruppe 4) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Gruppe 5) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe)

Die volumetrische Änderung des Kieferkamms wird nach Digitalisierung der Modelle 1, 2, 3, 8 und 12 Wochen ermittelt. Die knöchernen Atrophie wird nach drei und sechs Monaten im digitalen Volumentomogramm vermessen.

Die zu testenden Methoden sind bereits im klinischen Alltag in Verwendung und wurden auch teilweise schon in Studien untersucht, jedoch erfolgte dies bis dato noch nicht kontrolliert.

Ergebnisse:

Durch den direkten Vergleich der Materialien bzw. Techniken soll die Effektivität der Techniken bezüglich des Volumenerhaltes von Knochen bzw. Weichgewebe gegenübergestellt werden.

Im Zuge der Studienplanung erfolgte die Meldung an die Ethikkommission der medizinischen Universität Graz (positives Votum 02.03.2016) und an das Bundesamt für Gesundheit und Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) (positives Votum 16.8.2016) sodass mit Jänner 2017 mit der Rekrutierung und Durchführung der Studie begonnen werden konnte.

Abstract

Introduction

Replacing natural teeth in the esthetic zone of the maxilla is challenging and needs special conditions for hard and soft tissue. After extraction the bone loses its function which leads to local atrophy because of remodeling.

Socket Preservation is already used in clinical practice so you can choose from many different techniques and materials. You can immediately place an implant, fill the socket with a graft with or without sealing it or tooth transplantation is done.

The aim of Socket Preservation is preserving local hard and soft tissue and optimize local tissue conditions after healing. Tissue regeneration goes its way, so the main question is which technique preserves most of the volume needed for high esthetic implant therapy.

Aim:

The aim of the presented thesis was to design a randomized controlled trial to compare different approaches to preserve hard and soft tissue after tooth extraction in the esthetic zone.

Material and Methods:

After tooth extraction patients were randomly assigned to one of the 5 following treatment groups:

Group 1) Gelatine-Sponge (Spongostan™) + Free Gingival Graft

Group 2) BioOss® Collagen + Free Gingival Graft

Group 3) BioOss® Collagen + Mucograft Seal®

Group 4) Gelatine-Sponge (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Group 5) Gelatine-Sponge (Spongostan™) (Control Group)

After digitalization of the dental cast volumetric changes after 1,2,3,8 and 12 weeks will be measured. Bone atrophy will be assessed by Cone beam CT after three and six months.

Results:

This paper shows how you to design and start a clinical single center study for provement of medical devices, to compare different methods for Socket Preservation. The primary endpoint is the effectiveness in preserving the volume of hard and soft following tooth extraction. After the approval of the local ethics committee the Austrian Federal Office for Safety in Health Care (BASG) gave permission to start the trial on 16.08.16

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	2
2.1 Die schonende Zahnextraktion.....	2
2.2 Versorgungsmöglichkeiten der Zahnlücke.....	5
3 Wundheilung	5
3.1 Weichgewebsheilung	5
3.2 Knochenheilung	7
4 Knochenresorption im Oberkiefer nach Extraktion	7
4.1 Der intraalveolare Umbau	9
4.2 Der Extraalveolare Umbau.....	10
5 Geführte Geweberegeneration/ geführte Knochenregeneration.....	15
5.1 Knochen Augmentation.....	17
5.2 Membranen	18
6 Die Socket Preservation	19
7 Knochenvolumen	19
8 Weichgewebsästhetik	21
9 Fragestellung bzw. Ziel der konzipierten Studie.....	22
10 Vorbereitung einer Medizinproduktstudie.....	22
11 Ethikkommission.....	23
12 BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen	24
13 Material und Methoden	25
13.1 Prüfungsverfahren	25
13.1.1 Gelatine-schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat.....	25
13.1.2 Bio-Oss®Collagen und freies Schleimhaut-Transplantat	25
13.1.3 Bio-Oss®Collagen + Mucograft Seal®	26
13.1.4 Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®	27
13.1.5 Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe).....	27
13.2 Ein-Ausschlusskriterien	29

13.3	Messmethoden und Datenerhebung	29
13.3.1	Digitale Volumetomographie	29
13.3.2	Gipsmodellvermessung	30
13.4	Instrumentarium	33
13.5	Vorgehensweise bei der Extraktion und der Versorgung der Alveole	33
13.6	Verwendete Medizinprodukte	37
13.7	Recall/Studienablauf	37
14	Auswertung der Daten.....	40
15	Zu erwartende Ergebnisse – Resultate	40
16	Diskussion	40
	Literaturverzeichnis.....	43
	Anhang –Projektplan.....	48
	Anhänge	49
	CASE REPORT FORM	49
	Teilnehmer Nr.	49
	Therapiegruppe:.....	49
16.1	Principal Investigator’s Signature:	71
16.2	Principal Investigator’s Name:	71
17	PatientInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung.....	72
17.1	1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?	72
17.2	2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?	72
17.3	3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?	73
17.4	4. Was ist Mucograft Seal®?	74
17.5	5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?	74
17.6	6. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?	75
17.7	7. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?	75
17.8	8. Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?	75
17.8.1	9. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?.....	75
18	Versicherung	76
19	11. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest	77
20	12. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?.....	77
21	13. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?	77

22	14. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung? 78	
24	19. Einwilligungserklärung	80
	Verantwortlichkeiten und Anschriften	86
	1. Wissenschaftlicher Hintergrund.....	89
	2. Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes	89
25	3. Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung	90
26	4. Risiken und Nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung.....	90
27	5. Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung	91
28	6. Aufbau der klinischen Prüfung	92
29	7. Monitoring.....	99
30	8. Statistische Überlegungen	99
31	9. Datenmanagement.....	99
32	10. Änderungen am klinischen Prüfplan	100
33	11. Abweichungen vom klinischen Prüfplan	100
34	12. Verwendungsnachweis des Produkts	100
35	13. Rechtliche Grundlagen.....	100
36	14. Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung	101
37	15. Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel 101	
38	16. Vorzeitige Beendigung oder Aussetzen der Prüfung	102
39	17. Veröffentlichungspolitik	103
40	18. Unterschriften.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchtrennung des marginalen Parodonts mittels Skalpell, Periotom, Piezotom	2
Abbildung 2: Hebel nach Bein, Rotations und Luxationsbewegung, Extraktion durch Zug	3
Abbildung 3: Benex-Extraktor (19).....	3
Abbildung 4: Teilung von ein und mehrwurzeligen Wurzelstöcken, adaptiert Gutwald et al. (1)	4
Abbildung 5: Trennung, Teilung und Extraktion eines Molaren	4
Abbildung 6: Leere Extraktionsalveole mit erhaltener bukkalen Lamelle und intaktem Weichgewebe.....	4
Abbildung 7: Einheit aus Zahn, Zement, Parodontalfasern und Bündelknochen, Stein und Weimann.....	8
Abbildung 8: Extraktionsalveole 1 Woche post ex (32)	10
Abbildung 9: Extraktionsalveole 2 Wochen post ex (32)	11
Abbildung 10: Extraktionsalveole 4 Wochen post ex (32)	12
Abbildung 11: Extraktionsalveole 8 Wochen post ex (32)	12
Abbildung 12: Klassifikation der Atrophie nach Cawood und Howell.....	14
Abbildung 13: Veranschaulichung Belser esthetic score	21
Abbildung 14: Einlage Spongostan und Deckung mit FGG	25
Abbildung 15: Einlage BioOss®Kollagen und Deckung FGG.....	26
Abbildung 16: Einlage BioOss®Collagen und Socket Seal mit MucograftSeal®.....	27
Abbildung 17: Anfrischen der Wundränder, Einlage Spongostan und deckung mit MucograftSeal®	27
Abbildung 18: Gelatineschwämmchen am Beispiel Spongostan hergestellt von der Firma Ethicon.....	28
Abbildung 19: Atraumatische Extraktion, Versorgung der Alveole mit Spongostan	28
Abbildung 20: Radiologische Vermessung, Frontalschnitt, sagital Schnitt, transversal Schnitt.....	30
Abbildung 21: Vermessung der Modelle, gleichfarbige Linien sind parallel, rote Linie ist hier Zahn 28mm	31
Abbildung 22: Instrumentarium	33
Abbildung 23: Durchtrennen und erweitern des marginalen Parodonts mit Periotiom, Piezotom, Skalpell.....	34
Abbildung 24: Lockerung des Zahnes mit dem Hebel nach Bein, Luxations und Rotationsbewegung und Extraktion.....	34
Abbildung 25: Deepithelialisieren der Wundränder.....	35
Abbildung 26: Versorgung der Alveole mit BioOss™Collagen und MucograftSeal®	36
Abbildung 27: Versorgung der Alveole mit Einlage eines Spongostanwürfels und Kreuznaht zur Fixierung.....	36

1 Einleitung

Die Versorgung von Einzelzahnlücken mit einer Implantat-getragenen Restauration bei sonst weitgehender gesunder Restbezahnung ist heute als Standard zu bezeichnen. In der ästhetischen Zone des Oberkiefers kann dies jedoch mit einer besonderen Herausforderung bzgl. Ästhetik und Knochenangebot verbunden sein (9).

Günstige lokale intraorale Voraussetzungen für eine Implantation im Oberkiefer ohne vorher notwendige Augmentation sind bei Restknochenverhältnissen von >6mm Breite und >10mm Höhe gegeben (1).

Durch entsprechende Versorgung der Alveole nach der Extraktion soll man einer möglicherweise notwendigen Augmentation bei Implantation bis zu 90% vorbeugen können, was Zeit und Kosten sparen kann (10).

Bei den im Rahmen der hier präsentierten Studie zu prüfenden Techniken kommen unter anderem die Medizinprodukte BioOss®Collagen und MucoGraft®Seal zum Einsatz. Diese Biomaterialien werden einerseits in der empfohlenen Indikation geprüft, andererseits in einem abgewandelten Vorgehen im Vergleich zum körpereigenen Schleimhauttransplantat in Hinsicht auf maximalen Erhalt der enoralen Hart- und Weichgewebe untersucht (4-6).

Die erforderlichen Schritte zur Vorbereitung und Einleitung dieser Medizinproduktstudie sollen in dieser Arbeit aufgearbeitet werden.

2 Hintergrund

2.1 Die schonende Zahnextraktion

Der Oberkiefer Frontzahnbereich nimmt aufgrund der Sichtbarkeit bezüglich Ästhetik eine Sonderstellung ein (11, 12). Eine möglichst schnelle und adäquate Versorgung der Zahnlücke ist hier besonders wichtig, jedoch nur bei suffizientem Hart- und Weichgewebserhalt möglich (13).

Die Extraktion ist einer der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe in der Zahnheilkunde, auch wenn die absolute Häufigkeit abnimmt (14). Die richtige Indikation ist Grundvoraussetzung für die Therapie. Um das Risiko von Komplikationen möglichst gering zu halten müssen absolute und relative Kontraindikationen beachtet werden (1). So sind zum Beispiel mögliche anamnestiche Risikofaktoren wie z.B. Bisphosphonate, lokale Strahlentherapie der Mandibula/Maxilla wie auch Medikamente, die in die Blutgerinnung eingreifen, von Bedeutung.

In der Literatur werden viele Techniken zur „Socket Preservation“ beschrieben, jedoch fehlt der direkte Vergleich untereinander um eine Überlegenheit einer bestimmten Technik oder eines Materiales zu beweisen (15, 16). Tatsache ist jedoch, dass die wichtigste Voraussetzung für den erfolgreichen Erhalt des Hart und Weichgewebes die schonende Zahnextraktion ist. Hier ist darauf zu achten, dass der Knochen so wenig wie möglich traumatisiert und die bukkale Knochenlamelle erhalten wird (17, 18). Dass eine schonende Extraktion die grundlegendste Maßnahme für eine erfolgreiche Socket Preservation ist, konnten Fickl et al. 2008 an einem Tierexperiment beweisen. Die Socket Preservation beginnt schon bei der Eröffnung des Sulcus, welche mit einem geeigneten Instrument stattfinden sollte, um das Weichgewebe vor Quetschungen zu schützen (Siehe Abb.1) (17). Bei einwurzeligen Zähnen ist die Extraktion nach Lockerung des Parodonts oftmals mit einer geeigneten Zange möglich.



Abbildung 1: Durchtrennung des marginalen Parodonts mittels Skalpells, Periotom, Piezotom

Als Alternative zur klassischen Extraktion mittels einem Hebel und einer Zange ist der Benex-Extraktor. Eine Studie aus 2013 zeigte, dass vor allem bei einwurzeligen Zähnen eine schonende Extraktion möglich ist, Komplikationen wie fehlende Retention der Schraube bzw. Wurzelfraktur kamen vor allem bei mehrwurzeligen Zähnen gehäuft vor (57%) (18).



Abbildung 2: Hebel nach Bein, Rotations und Luxationsbewegung, Extraktion durch Zug



Abbildung 3: Benex-Extraktor (19)

Bei mehrwurzeligen Zähnen kann eine frühzeitige Teilung des Zahnes in die jeweiligen Wurzelsegmente zur Schonung des umliegenden Gewebes beitragen (20).



Abbildung 4: Teilung von ein und mehrwurzeligen Wurzelstücken, adaptiert Gutwald et al. (1)



Abbildung 5: Trennung, Teilung und Extraktion eines Molaren



Abbildung 6: Leere Extraktionsalveole mit erhaltener bukkalen Lamelle und intaktem Weichgewebe

2.2 Versorgungsmöglichkeiten der Zahnücke

In der Phase der Gewebekonsolidierung nach der Zahnextraktion ist häufig eine provisorische Versorgung notwendig. Neben Erfüllung von ästhetischen Ansprüchen, hindert sie die Nachbarzähne daran, in die Lücke einzuwandern bzw. zu kippen (21).

Die Möglichkeiten bei Einzelzahnücken reichen von einer Klammerzahnprothese aus Kunststoff über das so genannte Tiefzieh-Schienenprovisorium, welches über die vorhandenen Zähne getragen wird, bis hin zu gegossenen abnehmbaren Prothesen.

Wichtig ist jedenfalls, dass eine Belastung der Wunde vermieden wird um eine komplikationslose Wundheilung zu ermöglichen (22).

Eine festsitzende Möglichkeit zur Lückenversorgung in der provisorischen Phase ist die Fixierung einer eventuell noch vorhandenen Zahnkrone nach einer Abtrennung vom Wurzelstock an den Nachbarzähnen mittels Draht-Komposit-Schienung (23).

Die definitive Versorgung einer Einzelzahnücke kann einerseits nach dem Beschluß von Nachbarzähnen über eine zahngetragenen Brücke erfolgen, andererseits durch ein osseointegriertes Implantat mit einer Krone (12, 21). Bei gesunder Hartsubstanz der angrenzenden Zähne wird man der Patientin und dem Patienten zu einer implantatgetragenen Versorgung raten, um keine gesunden Zähne bzw. Zahnhartsubstanz opfern zu müssen (24).

3 Wundheilung

Entsteht ein Defekt in der Integrität des Organismus, strebt dieser nach einem schnellen Verschluss desselben. Dies kann einerseits durch vollständige Heilung im Sinne einer Regeneration oder in einer Reparation, einer so genannten Defektheilung erfolgen. Die Wiederherstellung der Integrität ist nur möglich, wenn ein Blutkoagulum entsteht, welches die Grundvoraussetzung zur Regeneration oder Reparation darstellt. Die Wundheilung läuft bei allen Geweben gleich ab, auch wenn unterschiedliche Gewebe wie Weichgewebe oder Hartgewebe betroffen sind (1, 25).

3.1 Weichgewebsheilung

Grundsätzlich gibt es zwei mögliche Verläufe:

- **Primäre Wundheilung „sanatio per primam intentionem“**

Gut adaptierte frische Wundränder ohne Lacerationen können die Phasen der Wundheilung schnell durchlaufen, da kein Gewebedefekt aufgefüllt werden muss.

- **Sekundäre Wundheilung „sanatio per secundam intentionem“**

Durch starke Verletzung der Wundränder bzw. durch Infektion der Wunde entsteht ein Gewebsdefekt, der durch Granulationsgewebe gereinigt und gefüllt werden muss. Erst nach Reinigung und Überbrückung des Defektes kann Bindegewebe einsprossen und Epithelzellen vom Wundrand migrieren. Da zuerst Gewebe ersetzt und die Wunde gereinigt werden muss, ist der Heilungsverlauf prolongiert (1, 26, 27).

Die Wundheilung verläuft in 4 Phasen:

1. **Exsudative Phase (0-48h)** Es entsteht ein Blutgerinnsel zur Überbrückung des Gewebsdefektes und ein Ödem im umliegenden Gewebe. In dieser Phase werden über Zytokine Entzündungszellen angelockt, welche nekrotisches Gewebe abbauen und die Wunde säubern.
2. Nach ca. sechs Stunden entsteht durch das Einwachsen von Gefäßen, Entzündungszellen und Myofibroblasten. Das Granulationsgewebe („**Granulationsphase**“) welches unter anderem auch aus frischem Bindegewebe besteht.
3. Der Verschluss des Defektes beginnt nach ca. 24-72h mit der „**Epithelialen Migrationsphase**“. Von den Wundrändern wandern die Epidermiszellen über ein Fibronectin-Fibrinfilz unter den Wundschorf ein, bis der Defekt von Epithelzellen bedeckt ist. Durch Kontaktinhibition und darauffolgende säulenartige Anordnung entstehen zugfeste Interzellularbrücken die eine weitere Einwanderung stoppen. Danach bildet sich das Ödem zurück und die Epithelzellen beginnen mit der Bildung von Keratin.
4. Die **Narbenphase** ist das Ende der Wundheilung, welche ab dem 3. Tag beginnt und bis zu 21 Tage in Anspruch nehmen kann. Je nach Heilungsart (primär/sekundär) kann die Narbe entweder sehr klein, unauffällig und ohne weitere Komplikationen sein, oder sie ist groß mit ästhetischen und eventuell sogar funktionellen Einbußen.
(1, 25).

3.2 Knochenheilung

Bei der Knochenheilung kann man ebenfalls primäre von sekundärer Wundheilung unterscheiden.

- **Primäre Wundheilung „sanatio per primam intentionem“**

Eine primäre Frakturheilung kann nur durch Ruhigstellung und kongruente Adaptation der Bruchstücke stattfinden. Die Fraktarenden müssen möglichst nahe aneinander gebracht werden, sodass Osteone durch den Bruchspalt wandern, neues Osteoid aufbauen und somit den Mikrospace überbrücken können.

Alternativ kann bei einem schmalen Bruchspalt zwischen den Fraktarenden von peripher kapillarreiches Mesenchym einwachsen und lamellären Knochen bilden, welcher daraufhin von Osteonen durchwandert und umgebaut wird.

- **Sekundäre Wundheilung „sanatio per secundam intentionem“**

Entsteht ein knöcherner Gewebsdefekt wie bei einer Extraktion, so heilt dieser immer sekundär. Nach der Extraktion füllt sich der Gewebsdefekt mit Blut. Das Einbluten bzw. die Bildung eines Blutkoagulums sind Grundvoraussetzung für die Wundheilung. Das Blutkoagulum wird von einem blutgefäßreichen Mesenchym von peripher durchwachsen. Durch die Vermehrung der angrenzenden Fibroblasten welche den Defekt mit Bindegewebe auffüllen, entsteht ein bindegewebiger Kallus. Der Kallus wird anschließend durch Osteoblasten, welche aus dem undifferenzierten Mesenchym entstehen, in einen knöchernen Kallus umgebaut, dieser differenziert sich über Geflechtknochen in lamellären Knochen. Das bezeichnet man als Remodeling, welches eine Anpassung an die Belastung durch die Umwelt entspricht (1, 28, 29).

4 Knochenresorption im Oberkiefer nach Extraktion

Der Alveolarknochen wird durch die Eruption des Zahnes aufgebaut und bleibt auch nur bei Persistenz des Zahnes erhalten. Bei der Entfernung geht die Funktion des Alveolarknochens verloren, sodass dieser in einem Umbauprozess bei der Heilungsphase zurückgebildet wird. Die betroffenen Gewebe sind einerseits das Wurzelzement des Zahnes, die parodontalen Fasern, als auch der Bündelknochen. Das parodontale Ligament verbindet Wurzelzement über bindegewebige Fasern mit dem Bündelknochen, welcher die Verbindung zum jeweiligen Kieferknochen darstellt.

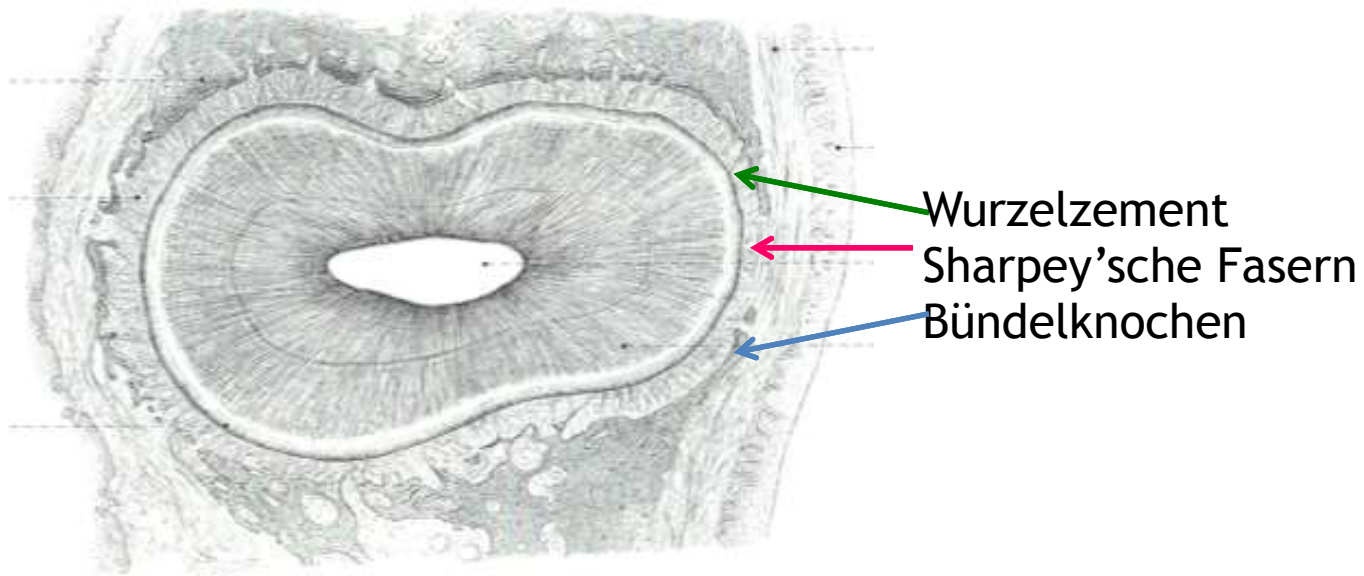


Abbildung 7: Einheit aus Zahn, Zement, Parodontalfasern und Bündelknochen, Stein und Weimann

Diese funktionelle Einheit leitet die im Kauorgan entstehenden Kräfte in den Kieferknochen ab. Die Entfernung des Wurzelzementes bzw. des Parodonts durch eine Extraktion leiten den Umbauprozess ein, welcher vertikalen als auch horizontalen Knochenverlust bedeutet. Dies trifft sowohl bei der Serienextraktion als auch bei der Einzelzahnextraktion zu (30).

Die Heilung einer Extraktionswunde verläuft immer über sekundäre Wundheilung (siehe Kapitel 3.2). Demnach entsteht nach der Extraktion ein Blutgerinnsel, das sich innerhalb von Stunden bildet. Durch das Organisieren und Einwandern von Gefäßen und Entzündungszellen entwickelt sich ein Granulationsgewebe in der Alveole. Das Epithel beginnt nach ca. 96h mit der Epithelisierung des Defektes vom Wundrand her (1, 31).

Die Umbauprozesse betreffen die äußeren Begrenzungen der Alveole, die angrenzende Spongiosa, die Kortikalis, welche die Alveole umgibt, sowie den Bündelknochen, der die Alveole innen knöchern begrenzt. Kortikalis und Bündelknochen gehen an der krestalen Begrenzung der Alveole ineinander über. Der krestale Rand liegt bei der parodontal gesunden Patientin und dem parodontal gesunden Patienten ca. 1-2mm über der Schmelz-Zement-Grenze. Bei manchen Zähnen, vor allem im Oberkiefer Frontbereich, ist die Knochenwand so dünn, dass Kortikalis und Bündelknochen direkt in einander übergehen ohne dass spongiöser Knochen zwischen den beiden Strukturen liegt.

Die Umbauvorgänge nach einer Extraktion können somit strukturell in intraalveolaren und extraalveolaren Umbau getrennt werden (31).

4.1 Der intraalveolare Umbau

In der frischen Extraktionsalveole bildet sich innerhalb von 24 Stunden ein Blutkoagel. Dessen Aufgaben sind:

- Verschluss der offenen Gefäße und damit Blutstillung
- Es dient als Leitstruktur für einwandernde Zellen
- Durch Botenstoffe werden Entzündungszellen und Mesenchym angelockt
- Diese Zellen werden durch Wachstumsfaktoren zur Zellteilung, Differenzierung und Erfüllung ihrer spezifischen Zellaufgaben in der Leitmatrix gebracht.

Ohne das Entstehen eines Blutkoagels können diese Vorgänge nicht stattfinden, dennoch wird das Koagel mit der Zeit zersetzt und durch Granulationsgewebe ersetzt. Durch Entzündungszellen wie Neutrophile Granulocyten und Macrophagen wird nekrotisches Gewebe aufgelöst und die Alveole gereinigt.

Das Einwachsen von Gefäßen beginnt nach 2-3 Tagen. Dies ermöglicht mesenchymalen Zellen und Fibroblasten von peripher her in das Koagulum einzuwandern, das so genannte Granulationsgewebe sprosst ein.

Das Epithel fängt nach 4-5 Tagen an von krestal her in die Alveole einzusprossen und diese abzudecken.

Eine Woche nach dem Eingriff beginnen die Zellen von basal her den Defekt mit Bindegewebe aufzufüllen und es bildet sich ein so genannter bindegewebiger Kallus. Aufgrund der Angiogenese gibt es genug Nährstoffe und Sauerstoff vor Ort, wodurch das Gewebe die gesamte Alveole durchwachsen kann. Mit der weiteren Vaskularisation migrieren Osteoprogenitor Zellen entlang der Gefäße und produzieren Osteoid welches später mineralisiert wird. Dieser Prozess der Kallus- und der anschließenden Osteoidbildung dauert ca. 3 Wochen. In dieser Zeit bedeckt das Epithel die gesamte Alveole. Osteoid reift durch festsitzende Osteocyten, die sich aus Osteoblasten entwickeln zum Geflechtknochen. Die knöcherne Heilung ist nach ca. 4 Monaten abgeschlossen aber der Knochen erreicht nicht mehr das ursprüngliche Niveau (31).

4.2 Der Extraalveolare Umbau

2005 konnten Araujo und Lindhe in einem Tierexperiment (31) die Veränderung der Extraktionsalveole darstellen. Nach der Hemisektion von 2 Prämolaren wurden die Alveolen mit einem Schleimhautlappen gedeckt. In Abständen von 1,2,4,8 Wochen wurden in bucco-lingualer Richtung Biopsien entnommen und histologisch aufgearbeitet.

Bei gesunden Zähnen ist die buccale Lamelle deutlich schmaler und die krestalen 1-2mm bestehen aus reinem Bündelknochen. Zu beachten ist, dass der Bündelknochen rein funktionell durch den Zahnhalteapparat erhalten wird und nach Extraktion seine Funktion verliert und abgebaut wird.

Araujo und Lindhe teilten die histologischen Schnitte nach Heildauer ein:

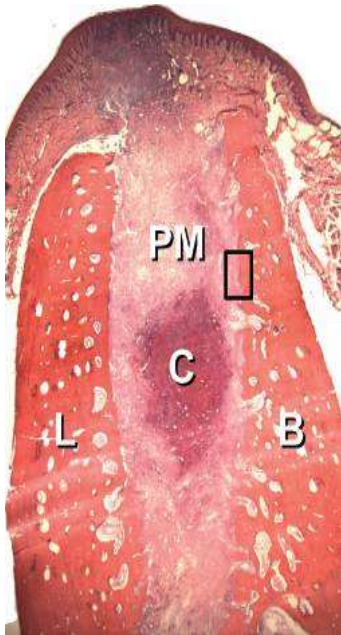


Abbildung 8: Extraktionsalveole 1 Woche post ex (32)

- 1 Woche post extractionem:

Osteoklasten befinden sich an der Innenseite und Außenseite des Bündelknochens und resorbieren diesen.

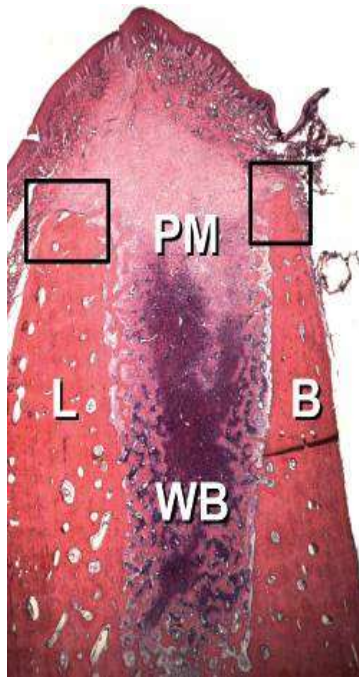


Abbildung 9: Extraktionsalveole 2 Wochen post ex (32)

- 2 Wochen post extractionem
Basal und lateral von der Extraktionsalveole bildet sich der erste Geflechtknochen, marginal und an den Außenwänden der Alveole sammeln sich weitere Osteoklasten und lösen diesen auf.

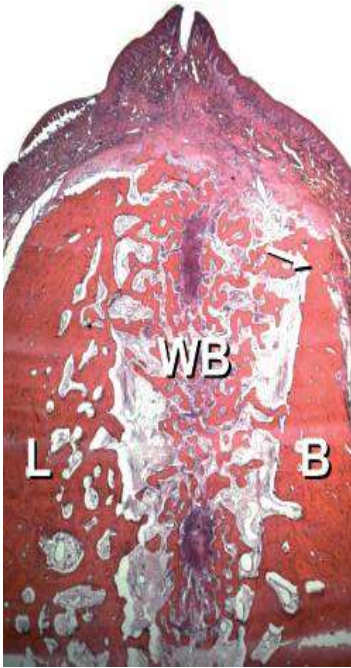


Abbildung 10: Extraktionsalveole 4 Wochen post ex (32)

- 4 Wochen post extractionem

Die ganze Alveole ist mit Geflechtknochen gefüllt, Osteoklasten sind überall zu finden und fangen an den Geflechtknochen aufzulösen, sodass trabekulärer Knochen entstehen kann.

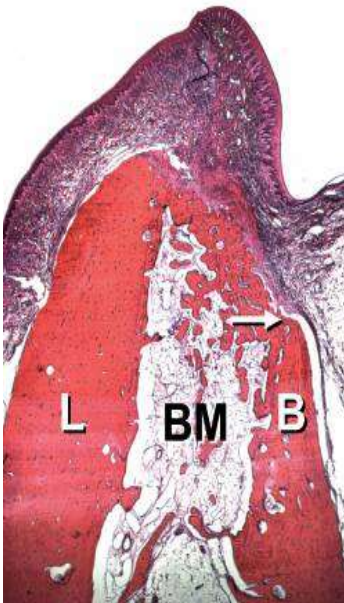


Abbildung 11: Extraktionsalveole 8 Wochen post ex (32)

- 8 Wochen post extractionem

Der Geflechtknochen ist zum Lamellenknochen umgebaut und der alveoläre Defekt ist mit einer Schicht Kortikalis bedeckt. Osteoklasten befinden sich an der äußeren koronalen Seite der Alveole und bauen diesen ab, die bukkale Lamelle hat ein niedrigeres, knöchernes Niveau als die linguale.

Der bukkale Knochenverlust ist einerseits durch den Eingriff selbst verursacht, da durch den Periostlappen selbst eine Resorption entsteht, andererseits besteht die bukkale Lamelle in den marginalen 1-2 mm nur aus Bündelknochen, welcher nach der Zahnextraktion abgebaut wird. Der krestale Anteil der lingualen Knochenlamelle besteht nur zu einem kleinen Teil aus Bündelknochen und bleibt deswegen trotz Extraktion bestehen (31). Die Atrophie ist ein multifaktoriell beeinflusstes Geschehen. Einerseits gibt es die Inaktivitäts- und die Alters- Atrophie, andererseits kann durch Druck eine Mangelversorgung entstehen welche zu Abbau von Gewebe führt (22, 33).

Folgende Maßnahmen werden in der Literatur beschrieben um eine Atrophie möglichst gering zu halten:

- Atraumatische Extraktion mit Erhalt der bukkalen Lamelle
- Das Einbringen von Knochenersatzmaterial in die Extraktionsalveole
- Zahnkeimtransplantation
- Die Sofort oder Frühimplantation falls möglich (1, 3)

Die Klassifikation der Atrophie nach Cawood und Howell von 1988 teilt den vertikalen und horizontalen Knochenverlust nach Entfernung eines Zahnes in 6 Stufen ein

Klasse 1 bezahnt

Klasse 2 unmittelbar nach Zahnextraktion

Klasse 3 gut gerundeter Kieferkamm mit adäquater Höhe und Breite

Klasse 4 messerscharfe Kammform mit adäquater Höhe und inadäquater Breite

Klasse 5 flacher Kieferkamm mit inadäquater Höhe und Breite

Klasse 6 hochatrophe Kammform, teilweise mit negativen Kieferkämmen (1)



Abbildung 12: Klassifikation der Atrophie nach Cawood und Howell

5 Geführte Geweberegeneration/ geführte Knochenregeneration

Die bei der geführten Geweberegeneration bzw. Knochenregeneration eingesetzten Materialien können nach ihrer Herkunft, Eigenschaften bzw. Zusammensetzung und nach ihrer Resorbierbarkeit unterschieden werden und sind in Tabelle 1 zusammengefasst (34).

Knochentransplantate die vom Menschen stammen, können aus 3 Quellen bezogen werden:

- Autogene Materialien werden vom Individuum selbst entweder intraoral oder extraoral gewonnen. Der große Vorteil des Augmentationsmaterials ist, dass es osteoinduktiv als auch osteokonduktiv ist. Nachteilig ist das zweite Operationsgebiet, welches bei Ersatzmaterialien entfällt und es nicht unbegrenzt zur Verfügung steht. Die niedrige Komplikationsrate spricht dennoch für den Einsatz von autologen Knochen bei kleinen bis mittelgroßen Defekten (35).
- Isogen bedeutet, dass Spender und Empfänger die gleiche Genetik haben, dies trifft auf Mehrlingsgeburten zu. Da laut Statistik Austria im Jahr 2015 von 83324 Geburten nur 1315 Mehrlingsgeburten waren, ist dieses Verfahren nicht routinemässig einsetzbar (36).
- Allogene Transplantate sind Materialien, die von Individuen der gleichen Spezies stammen, diese haben die gleichen Vorteile wie autologes Knochenersatzmaterial.(37)
Nachteil ist eine mögliche Krankheitsübertragung, die bis heute nicht ausgeschlossen werden kann (38, 39). Daher wurden xenogene Ersatzmaterialien entwickelt. (40)

Xenogene Knochenersatzmaterialien sind nicht menschlichen Ursprunges. Sie haben gewisse Vorteile wie unbegrenzte Verfügbarkeit, geringeres Übertragungsrisiko von Infektionskrankheiten und eine mögliche Zeit Ersparnis beim Eingriff. (40-42)

- Xenogene Materialien werden derzeit entweder aus Knochen vom Rind oder aus Korallen hergestellt. Nach Deproteinisierung ähneln sie dem natürlichen Knochen und haben dadurch osteokonduktive Funktion. Da es sich um Hydroxylapatit handelt, wird es abgebaut und durch vitalen Knochen ersetzt (1, 43).
- Phytogene Ersatzmaterialien welche aus Korallen hergestellt werden, haben eine poröse Struktur welche zwischen 100 bis 500 µm schwanken kann. Schon 1987 hat

Guilemin zeigen können, dass es biokompatibel ist. In den weiteren Jahren wurde die osteokonduktive Eigenschaft und die Resorbierbarkeit nachgewiesen (44-46).

- Alloplastische also synthetische Ersatzmaterialien haben aufgrund ihrer Herkunft kein Risiko Infektionskrankheiten zu übertragen. Sie haben verschiedene chemische Zusammensetzungen, welche der Struktur des menschlichen Knochens ähnlich sind und durch vitalen Knochen ersetzt werden (34). Hierzu gehören:
 - Polymere, welche mikroporöse Struktur aufweisen und aus Kalziumhydroxid, Polymethylmethacrylat oder aus Polyhydroxyethylmethacrylat bestehen, sind bereits in Langzeitstudien erfolgreich als Ersatzmaterial eingesetzt worden (1, 47). Als positive Eigenschaft wird die gute Absorption der Materialien beschrieben, welche nach 4-8 Monaten 99% betragen soll. Dadurch soll ein entzündungsfreier Ersatz durch Eigenknochen möglich sein (48-51).
 - Biokeramiken bieten dem Knochen ein Leitgerüst, das bei der Erzeugung an den individuellen Defekt angepasst werden kann. Die Zusammensetzung, welche vor allem aus Phosphat und Kalzium besteht, ähnelt dem Knochen, wobei das Material auch bereits als Medikamententräger zum Einsatz gekommen ist (52-54).
 - Trikalziumphosphate hat eine kristalline Struktur, welche 100-300 μm misst und resorbiert wird. In der Literatur wird über den erfolgreichen Einsatz des Ersatzmaterials berichtet. Das soll darauf zurück zu führen sein, dass beim Abbau Calcium und Magnesium frei gesetzt werden und so scheint ein günstiges Ionen Verhältnis für die Knochenregeneration zu bestehen (1, 43, 55-57)
 - Hydroxylapatit als natürlicher Bestandteil des Knochens wird laut Literatur erfolgreich im Rahmen der Deckung frei liegender Flächen von Implantaten eingesetzt. Trotz der Ähnlichkeit zum natürlichen Knochen gibt es Hinweise, dass es nur teilweise resorbiert wird (34).
 - Bioaktive Gläser werden erfolgreich für Sinuslifts eingesetzt, nachdem sie in Tierstudien an Hasen als sicher befunden wurden. Die Zusammensetzung aus CaO , SiO_2 und P_2O_5 dient als Leitstruktur für den Knochen und hat eine Partikelgröße von 300-335 μm .(16, 58)
 - Biphassische Kalziumphosphate werden oftmals mit Hydroxylapatit vermischt, in der Literatur findet man auch Studien, die dieses Material als

Medikamententräger nutzen. Da sie relativ neu sind, sind sie im Focus der Forschung, osteokonduktive Eigenschaften konnten bereits nachgewiesen werden (1, 58, 59).

Tabelle 1: Daten zu verschiedenen Knochenersatzmaterialien (34)

Ersatzmaterial	Feature	Neuer Knochen (%)	Knochen-zwischenraum (%)	Nicht resorbiertes Knochenersatzmaterial (%)
Autologer Knochen	Knochengenerierend, Osteoinduktiv, Osteokonduktiv	42	40	18
Menschlicher Knochen (Allograft)	Osteokonduktiv Osteoinduktiv	29	37	34
Tierisches Knochenersatzmaterial (Xenograft)	Osteokonduktiv			
Hydroxylapatit	Osteokonduktiv	41	30	31
Bioaktive Gläser	Osteokonduktiv	40	43	17
Phytogene Ersatzmaterialien aus Korallen	Osteokonduktiv	42	40	18
Polymethylmethacrylat/ Polyhydroxyethylmethacrylat	Osteokonduktiv	43	56	1

5.1 Knochen Augmentation

Vor einer Implantation kann aufgrund von abgelaufener Atrophie oder dem Hartgewebsverlust im Rahmen von pathologischen Prozessen die Notwendigkeit eines Knochenaufbaues bestehen. Die knöcherne Augmentation zur Herstellung eines suffizienten Implantatbettes ist ein Standard Verfahren in der oralen Chirurgie (60). Oftmals werden hier autogene Knochenblöcke oder Knochenspäne entnommen, welche von unterschiedlichen Spenderegionen stammen können. Die Möglichkeiten reichen hier von der Intraoralen Entnahme wie z.B. am Kieferwinkel bis zur extraoralen Entnahme von der Tibia oder vom anterioren Anteil der Iliaca (61). Der primäre Nachteil von autogenen Knochentransplantaten ist, dass ein zweites Operationsgebiet an der Entnahmestelle eröffnet werden muss, welches auch das Risiko von Wundheilungsstörungen mit sich bringt.

Tabelle 2: Mögliche Entnahmestellen für autologen Knochen(1, 62, 63)

Intraoral	<ul style="list-style-type: none">• Mandibular retromolar• Tuber maxillae• Processus Coronoideus• Crista Zygomatica• Spina Nasalis anterior• Unterkiefer interforaminal• zahnlose Kieferabschnitte• Implantatstollen• Späne welche bei der Implantation anfallen
Extraoral	<ul style="list-style-type: none">• Beckenkamm• Calvaria• Tibiakopf

Auch wenn diese Technik eine relativ geringe Morbidität des Spenderarales mit sich bringt, lässt sich dies durch die Verwendung von künstlichen Knochenersatzmaterialien vermeiden. Weitere Vorteile liegen in der unbegrenzten Verfügbarkeit von künstlichen Knochenersatzmaterialien, welche laut einer Literaturübersicht, die im Mai 2016 publiziert wurde, gleichwertig zum autogenen Transplantat zu sehen sind (64).

5.2 Membranen

Die Funktion von Membranen, welche eingesetzt werden, ist vielseitig. Dahlin C. et al konnten schon 1988 an einem Experiment an Ratten zeigen, dass durch die Abdeckung eines knöchernen Defektes mit einer Membran eine ungestörte knöcherne Heilung stattfinden kann. Wurde der Defekt hingegen nicht vor dem Einwachsen von Bindegewebe geschützt, so gab es selbst nach 22 Wochen keine Knochenneubildung. Darüber hinaus, halten Membranen das Knochenersatzmaterial an Ort und Stelle, um ein Einwachsen von vitalem Knochen zu ermöglichen. Zumeist werden die Membranen z.B. durch Pins, Schrauben oder Nähte an ihrer Position fixiert (51, 65).

Wie bei Knochenersatzmaterialien gibt es auch bei Membranen unterschiedliche Arten bzw. Zusammensetzungen. Es gibt resorbierbare und nicht resorbierbare Materialien. Nicht resorbierbare Membranen bestehen zum Beispiel aus Polytetrafluorethylen (Gore-Tex) oder auch aus dünnen Titan Folien, die bei großen Defekten das Volumen stabil halten sollen (66). Resorbierbare Materialien setzen sich aus Kollagen oder Polymeren zusammen und sollen ihre Schutzfunktion durch langsame Resorption einige Monate erfüllen (62, 66).

6 Die Socket Preservation

Der Begriff Socket Preservation bezeichnet Maßnahmen, die das Volumen des zahngetragenen Kiefers erhalten und der Atrophie entgegenwirken sollen. Dadurch soll nach der Abheilphase die Notwendigkeit einer ausgedehnten Knochenaugmentation vorgebeugt bzw. im Rahmen der Implantation entfallen (33). Dies soll Zeit und Kosten die durch einen aufwendigen Knochenaufbau notwendig werden könnten, vorgebeugt und das ästhetische Ergebnis optimiert werden (1).

In der Übersichtsarbeit von MacBeth (5) wurden 9 wissenschaftliche Studien zum Thema Socket Preservation auf die Frage des geringsten Verlustes des Hart und Weichgewebes von Versorgten zu unversorgten Alveolen verglichen. Da in dieser Arbeit verschiedenste Materialien und Methoden eingeschlossen wurden, diese aber immer mit unversorgten Alveolen als Referenz zum Vergleich hatten, stellte sich nun die zweite Frage, welche Materialien bzw. Methoden den größten Benefit gebracht haben. Ergebnis der Arbeit war, dass eine Socket Preservation im Vergleich zu unversorgten Alveolen Hart- und Weichgewebsatrophie reduziert.

Ein statistisch relevanter Vorteil eines Materials oder Technik konnte nicht gefunden werden. Dies ist möglicherweise auf verschiedene Auswahlkriterien bzw. Auswertungsverfahren in den einzelnen Studien zurück zu führen (5).

Die derzeitige Literatur zeigt, dass die Socket Preservation den Rückgang des Knochens und des Weichgewebes verringern aber nicht verhindern kann (16).

Weiters haben Studien, welche verschiedene Techniken (auffüllen der Alveole mit einem Ersatzmaterial unterschiedlichen Ursprunges, mit und ohne Deckung derselben) miteinander verglichen haben, gezeigt, dass eine Socket Preservation gegenüber einer unversorgten Alveole Knochen bzw. Weichgewebe erhalten kann, wobei die Frage, ob ein bestimmtes Verfahren anderen überlegen ist, nicht geklärt scheint, da auf diesem Gebiet keine eindeutigen Ergebnisse in der Literatur zu finden sind (16, 67, 68).

7 Knochenvolumen

Das Angebot an Hartgewebe spielt eine wichtige Rolle in der Positionierung eines Implantates. Um der Atrophie vorzugreifen, wurden daher Studien mit Sofortimplantation nach Extraktion durchgeführt, welche eine erfolgreiche „Osseointegration“, als auch ein zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis aufzeigen konnten (69). Das Knochenvolumen ist ausschlaggebend für die Lage des Implantates, daher müssen bei der Planung Länge, Neigungswinkel und die sagittale Positionierung beachtet werden (70). Das primäre

Problem ist das Knochenvolumen nach Abheilung der Extraktionsalveole. Meistens ist durch den Umbau kein optimales Knochenlager gegeben, sodass eine Augmentation notwendig wird, um eine optimale Situation für das Einbringen eines Implantates vorzufinden (12). Für ästhetische Versorgungen ist vor allem die vertikale und transversale Ausdehnung von Bedeutung, damit die Neigung, passend für die spätere Versorgung, gewählt werden kann. Um eben eine geeignete Ausgangssituation vorzufinden, soll durch die Socket Preservation der Knochen in allen Ausdehnungen möglichst erhalten bleiben (67). Dadurch kann eine spätere Augmentation vermieden werden und so, möglicherweise, der Patientin/ dem Patienten ein Eingriff und Extrakosten erspart werden (34). Des Weiteren ist auch der Erhalt von Weichgewebe für die Ästhetik wichtig (67).

8 Weichgewebsästhetik

Gerade in der Oberkiefer- Frontzahnregion spielt ein natürliches Verhältnis zwischen Hart- und Weichgewebe eine entscheidende Rolle für das ästhetische Ergebnis.

Eine definitive Evaluation der Ästhetik kann erst nach der definitiven Versorgung des Implantates stattfinden. Dafür kann der Pink Esthetik Score (Abk. PES) nach Belser herangezogen werden. Durch eine 13 Punkte Checkliste wird das angrenzende Weichgewebe und die Versorgung beurteilt. Oftmals werden diese eingesetzten Arbeiten von mehreren verschiedenen Fachrichtungen beurteilt (11).

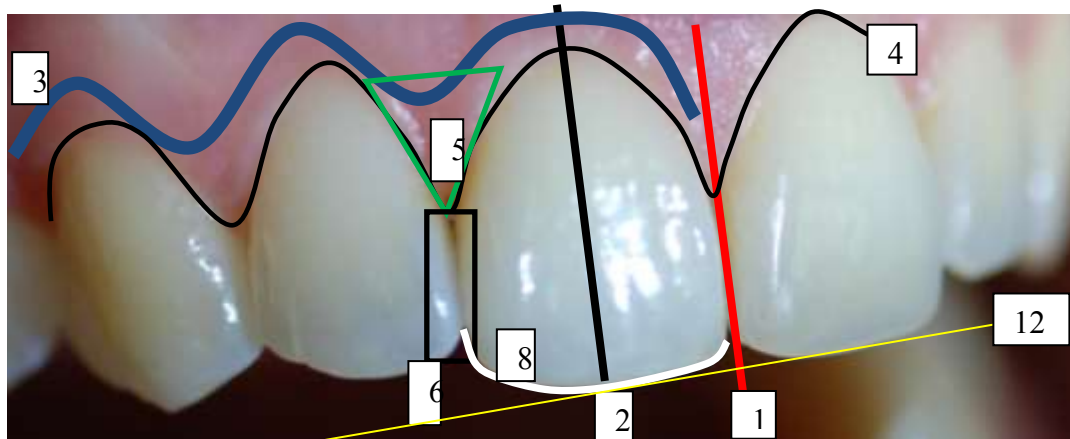


Abbildung 13: Veranschaulichung Belser esthetic score

Die zu beurteilenden Parameter lauten:

1. Mittellinie/ Symmetrieachse (in Abb:13 rote Linie)
2. Zahnachse (in Abb:13 schwarze Linie)
3. Zahnfleischverlauf (in Abb:13 blaue Linie)
4. Zenith des Gingivalsaumes (in Abb:13 schwarze dünne Linie)
5. Interdentales Trigonum (in Abb:13 grünes Dreieck)
6. Interdentaler Kontakt (in Abb:13 schwarzes Rechteck)
7. Zahnform
8. Inzisalkante (in Abb:13 weiße Linie)
9. Interinzisalwinkel
10. Furchen/ Rillen
11. Lachlinie/ Unterlippenverlauf (hier nicht dargestellt)
12. Inzisalkantenverlauf (in Abb:13 gelbe Linie)
13. Zahnfarbe (62)

9 Fragestellung bzw. Ziel der konzipierten Studie

In der im Rahmen dieser Diplomarbeit konzipierten Studie sollen verschiedene Techniken der Socket Preservation evaluiert werden. Die dabei zum Einsatz kommenden Medizinprodukte sind alle CE zertifiziert und im klinischen Alltag im Einsatz:

FreeGingivalGraft (7)	Autolog, resorbierbar, Epithel Bindegewebe
Spongostan® (4)	Xenogen, porcinen Ursprunges, resorbierbar, Kollagen
BioOss®collagen (41)	Xenogen, 90% bovinen und 10% porcinen Ursprunges, resorbierbar, mineralische und kollagene-Anteile
Mucograft® Seal (41)	Xenogen, porcinen Ursprunges, resorbierbar, Kollagen

In der Literatur gibt es zwar Studien über die einzelnen Produkte, aber nur wenig Studien welche Materialien und Techniken direkt miteinander vergleichen. Ziel der geplanten Studie ist es, eine mögliche Überlegenheit einer der 5 Versorgungsmöglichkeiten unter gleichen Bedingungen sowie durch ein standardisiertes Messverfahren, aufzuzeigen.

10 Vorbereitung einer Medizinproduktstudie

Da bei der geplanten klinischen Studie der Einsatz verschiedener Medizinprodukte evaluiert werden soll, ist in der Konzeption der Studie der Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Medizinprodukten (MP) und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro Diagnostika (IVD) der BASG zu beachten.

In dem Leitfaden wird einerseits erklärt wann eine MP unter das Medizinproduktegesetz fällt, sowie alle notwendigen Schritte und wann diese zu erfolgen haben (8).

Nach Erstellung eines Studienprotokolles müssen zusätzlich folgende Dokumente an die Ethikkommission eingereicht werden.

- CE Zertifikate der verwendeten Medizinprodukte
- Aufklärungsbögen welche für den Eingriff notwendig sind
- Informed Consent
- Case Report Form

Eine Versicherung ist nach Erhalt eines positiven Votums der Ethikkommission, welches kostenpflichtig ist, abzuschließen, um die Studie bei der BASG einreichen zu können, welche dann die Freigabe zur Durchführung der Studie erteilt (71).

11 Ethikkommission

Die Aufgaben der EK sind klinische Prüfungen welche am Menschen durchgeführt werden zur überprüfen wobei als Gesetzgebung die Deklaration von Helsinki, das Arzneimittelgesetz, das Medizinproduktegesetz und das Krankenanstaltengesetz dient (72). An dieser Stelle soll auf die Homepage der Ethikkommission (in weiterem Verlauf EK) Graz hingewiesen werden, auf der man alle notwendigen Formulare für Studien/Diplomarbeiten in aktuellster Form findet.

Über die EK-Seite von Graz kann man auch auf alle anderen EKs in Österreich zugreifen. Bei der Antrag Stellung ist darauf zu achten die Formulare nicht über Suchmaschinen herunter zu laden, sondern immer die neueste Version direkt von der Homepage zu beziehen (72). Zu finden ist die Homepage unter: <https://www.medunigraz.at/ethikkommission/Graz/>

Die benötigten Anträge für eine Medizinproduktstudie sind:

- Antragsformular
- Teil B
Patienteninformation und Einwilligungserklärung (informed consent)
- (Versicherungs-) Bestätigung nach MPG ist von der Versicherung auszufüllen
- Des Weiteren sind bei zugelassenen Medizinprodukten die jeweiligen CE Zertifikate einzureichen (72).

Die Anträge zur Studie sind im Anhang aufgelistet, diese müssen vor Einreichung ausgefüllt werden. Die EK legt Wert auf eine präzise Erklärung was bei der geplanten Studie untersucht werden soll, warum das Forschungsziel von wissenschaftlicher Bedeutung ist und wie die Studie durchgeführt werden soll. Eine Auflistung der Gruppen sowie Ein- und Ausschlusskriterien für Probandinnen und Probanden, geplante Untersuchungen und eine Bewertung der möglichen Nebenwirkungen bzw. Risiken für die Probanden muss ebenfalls aufgelistet werden. Hier sei drauf hingewiesen das CE Zertifikate von Medizinprodukten sowie notwendig Aufklärungsbögen anzufügen sind. Die Angaben werden von der EK Kommission mit Fachpersonal besprochen und bei Unklarheiten oder Unvollständigkeit nachgefordert.

12 BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Alle klinischen Studien für Medizinprodukte in Österreich müssen vor Beginn der Studie an das BASG gemeldet werden wobei ein positiver Bescheid nur mit einem positiven EK Votum möglich ist. Die Aufgaben des BASG sind die Überwachung der Sicherheit von Medizinprodukten, daher ist bei der Antragstellung besonders darauf zu achten das Indikationen und Kontraindikationen laut Gebrauchsanweisung aufgelistet sind. Eine Versicherung welche nach § 47 MPG alle möglichen Schäden abdeckt, ist ebenfalls von Nöten um mit der Studie beginnen zu dürfen. An dieser Stelle sei auf den „Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Medizinprodukten (MP) und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro Diagnostika (IVD)“ hingewiesen in welchem alle Punkte aufgelistet und näher erläutert sind (8). Auf der Homepage“ <http://www.basg.gv.at/medizinprodukte/>“ werden alle Fragen zu Medizinproduktstudien beantwortet. Gesetzestexte so wie Erklärungen findet man ebenso, wie die notwendigen Anträge und Voraussetzungen welche erfüllt werden müssen.

13 Material und Methoden

Diese prospektive klinische Single-Center Pilotstudie wird an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie durchgeführt.

Die Eingriffe werden von chirurgisch versierten Oberärztinnen und Oberärzten gemäß dem in Europa bestehenden Standard in Lokalanästhesie durchgeführt (73). Die folgenden Kapitel sollen die Instrumente Abläufe und Messmethoden näher veranschaulichen.

13.1 Prüfungsverfahren

In dieser prospektiven Studie sollen 5 Techniken miteinander verglichen werden.

13.1.1 Gelatine-schwamm (*Spongostan™*) + freies Schleimhaut-Transplantat

Nach der schonenden Zahnextraktion soll in die Alveole ein Spongostanwürfel eingebracht werden, welcher das Blutkoagulum stabilisieren soll. Zusätzlich wird die Alveole durch ein autologes Schleimhauttransplantat abgedeckt, dieses wird mesio-palatinal des 6ers am aufsteigenden Alveolarfortsatz supraperiostal entnommen. Dies dient vor allem Komplikationen wie eine Verletzung der Arteria Palatina zu vermeiden (4).



Abbildung 14: Einlage Spongostan und Deckung mit FGG

13.1.2 Bio-Oss®Collagen und freies Schleimhaut-Transplantat

Geistlich Bio-Oss®Collagen besteht aus einer Kombination aus 90% bovinem Knochen welcher hochgereinigt wird und eine ähnliche Struktur wie der menschliche Knochen aufweist und 10% porcine Kollagen. Die Ähnlichkeit zum menschlichen Knochen soll die Ein- bzw. Ausheilung des Blockes bzw. des Defektes erleichtern. Das Granulat wird mit Hilfe von Schweinekollagen zu einem Block verbunden welcher sterilisiert wird. Der Knochenblock unterliegt wie der menschliche Knochen dem Remodelling und wird mit der

Zeit umgebaut. Beim Einsatz von Bio-Oss®Collagen ist zu beachten, dass keine Infektion im Wundgebiet vorliegen darf. Es muss des Weiteren, sichergestellt sein, dass sich vitaler Knochen in direktem Kontakt zum Block befindet und jegliche Druckbelastung nach Einbringen des Blockes in der Abheilzeit vermieden wird. Eine Implantation in Bereichen, wo ein Knochenblock eingebracht wurde, wird frühestens nach 6 Monaten empfohlen. Der Block wird nach steriler Anpassung in die Extraktionsalveole eingebracht und sollte laut Gebrauchsanweisung mit einer Membran oder mit Weichgewebe abgedeckt werden. Das freie Schleimhaut-Transplantat (englisch: free gingival graft Abkz:FGG) wird vom Probanden selbst entnommen und ist somit autolog. Das Transplantat wird supraperiostal vom Gaumen entnommen und am Gewebsdefekt eingenäht, durch Einwachsen von Epithel vom Wundrand wird die Transplantatoberfläche epithelisiert. Die Entnahmestelle heilt sekundär aus was von den Patientinnen/ Patienten als schmerzhaft empfunden werden kann und somit einen potentiellen Nachteil dieser Technik darstellt (7).



Abbildung 15: Einlage BioOss®Kollagen und Deckung FGG

13.1.3 Bio-Oss®Collagen + Mucograft Seal®

Mucograft Seal® von der Firma Geistlich Biomaterials dient der primären Deckung einer frischen Extraktionsalveole und erspart der Patientin/ dem Patienten dadurch einen weiteren Gewebsdefekt im Vergleich zu einem FGG. Durch die dem menschlichen Körper ähnliche Kollagenstruktur sollen die körpereigenen Zellen mit einer geringeren Entzündungsreaktion einsprossen und eine schnelle Vaskularisierung ermöglichen. Mucograft®Seal besteht aus einer Kollagenmatrix, welche vom Schwein gewonnen wird und durch Gammastrahlung sterilisiert wird. Der runde, 8mm im Durchmesser, Kollagenmatrix Zylinder besteht aus einer oberen dichten Schicht, welche die Wunde schützt und die Verarbeitung erleichtert, sowie aus einer zweiten spongioseren Schicht, die zur Wunde gerichtet wird. Die porösere Seite ist zur leichteren Handhabung gestreift, trägt zur Hämostase bei und fördert die Gefäßeinsprossung und Integration (6, 74-77).

Produktinformationen zu Spongostan™ finden Sie unter dem nächsten Punkt 13.1.5



Abbildung 16: Einlage BioOss®Collagen und Socket Seal mit MucograftSeal®

13.1.4 Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Mit dieser Gruppe soll überprüft werden, ob bei gleichem Weichgewebsmanagement ein Unterschied zwischen der Einlage von Spongostan™ oder Bio-Oss®Collagen im Erhalt von Weich- bzw. Hart-gewebe vorhanden ist, bzw. ob das Einbringen von BioOss®Collagen in das Zahnfach nach erfolgter Weichetil- bzw. Knochenheilung einen Vorteil bringt.



Abbildung 17: Anfrischen der Wundränder, Einlage Spongostan und deckung mit MucograftSeal®

13.1.5 Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe)

Der cremefarbene, sterile Gelatine-Schwamm besteht aus Schweinegelatine und hat eine poröse Struktur. Das in dieser Studie genutzte Produkt nennt sich Spongostan™ und wird von der Firma Ethicon angeboten. Die Einlage des Schwammes dient der Stabilisierung des Blutkoagulums und trägt so zur Hämostase bei. Die Gelatine selbst resorbiert sich innerhalb von 4-6 Wochen mit einer mäßigen Entzündungsreaktion.



Abbildung 18: Gelatineschwämmchen am Beispiel Spongostan hergestellt von der Firma Ethicon

Angewendet wird das Produkt, indem es möglichst ohne komprimiert zu werden in die Alveole eingebracht wird. Ebenso sollte man das übermäßige Einbringen von Spongostan vermeiden, da es sich durch Aufnahme von Flüssigkeit wieder auf sein ursprüngliches Volumen ausdehnen kann (78).



Abbildung 19: Atraumatische Extraktion, Versorgung der Alveole mit Spongostan

13.2 Ein-Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Geplante Extraktion eines Zahnes in der Oberkieferfront inkl. Prämolaren (regio 15-25)
- Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung
- Männliche und weibliche Erwachsene von 18 bis 99 Jahren

Ausschlusskriterien

- Anamnestisch allgemeine oder lokale Risikosituation u.a.: Antiresorptive Therapie (Bisphosphonate, Denosumab), Anti-angiogenetische Therapie, St. p. Bestrahlung, schwere Gerinnungsstörung, Allergie gegen eines der zu verwendenden Materialien, nicht eingestellter Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen
- Akute Gingivitis
- Fortgeschrittene Parodontitis, PGU Grad 4
- Apikale Parodontitis an den benachbarten Zähnen
- Teilnahme an einer laufenden AMG-Studie (diverse Medikamente können das Ergebnis verfälschen z.B. Bisphosphonate, Cortison, Chemotherapeutika, Angiogenesehemmer)
- Starke Raucher (> 10 Stk. pro Tag)
- Schwangerschaft

13.3 Messmethoden und Datenerhebung

13.3.1 Digitale Volumentomographie

Mit der DVT wird das Drei-Dimensionale Knochenvolumen vor der Extraktion 3 und 12 Monate nach der Abheilung vermessen. Es wird Höhe und Breite des knöchernen Alveolarkammes korreliert. Die Begrenzung in mesio-distaler Ausdehnung ergibt sich durch die Nachbarzähne und verläuft entlang deren Kontur an der ausgedehntesten Stelle die zur Lücke zeigt. Bucco-oral werden die Abstände der äußeren Corticaliswand in 3mm Schichten vermessen. In der Sagittalen soll der längste Abstand vom apikalsten Punkt der Alveole bis zum crestalsten Rand vermessen werden, um den Resorptionsverlauf darstellen zu können. Die Messungen erfolgen mit der Software Planmeca Romexis 4.2.1.R wie in Abb. 20. Dargestellt.

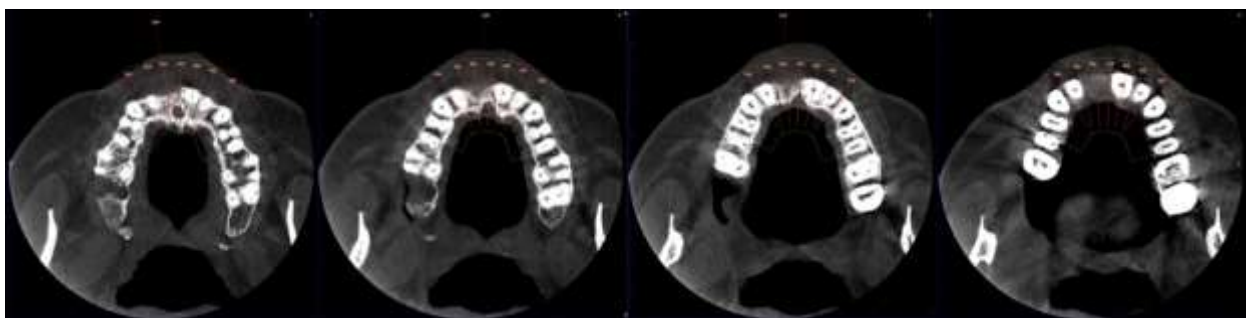
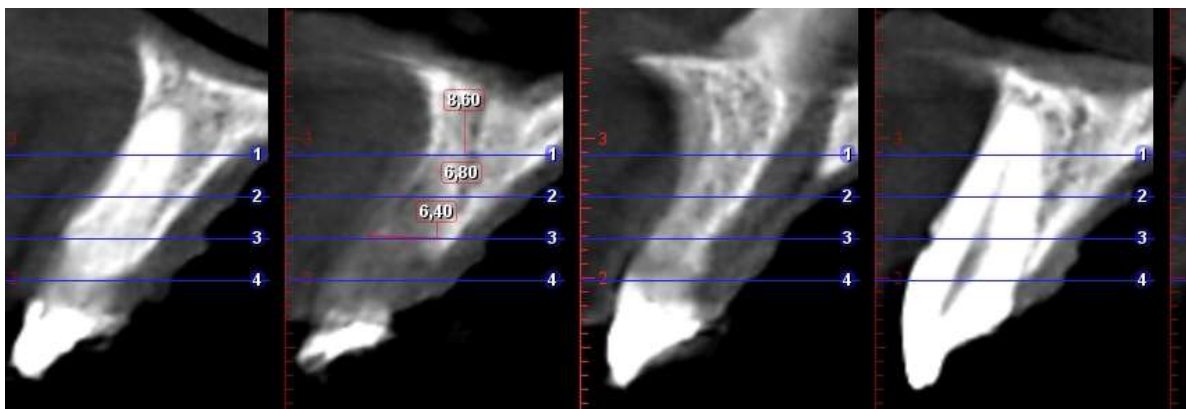
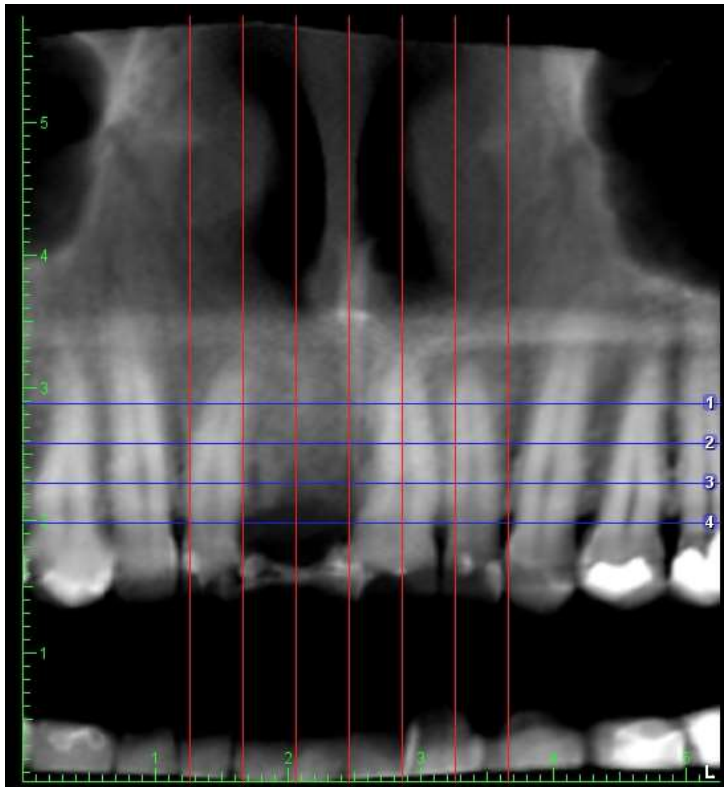


Abbildung 20: Radiologische Vermessung, Frontalschnitt, sagital Schnitt, transversal Schnitt

13.3.2 Gipsmodellvermessung

Um die Veränderung des Gesamtvolumens und folglich des Weichgewebes ermitteln zu können, werden Alginatabdrücke zur Gipsmodellherstellung genommen. Diese werden nach Digitalisierung (Cerec, Dentsply Sirona, Deutschland) anhand der Nachbarzähne

überlagert. Um die Veränderung des Weichgewebes zu ermitteln, dient das Modell vor der Extraktion als Referenz zu den Modellen 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen nach der Extraktion.

Um Veränderungen feststellen zu können, wird über statische Punkte ein Würfel über das Areal der operierten Region konstruiert.

Die koronale Begrenzung ergibt eine Linie zwischen den koronalsten Punkten der an die Lücke angrenzenden Schneidekanten. Senkrecht zu den Fixpunkten werden von beiden Punkten Linien projiziert, die parallel über die durchschnittliche Zahnlänge des extrahierten Zahnes plus eine Strecke vom 3mm nach apikal verlaufen. Apikal wird in einem 90 Gradwinkel ein Schnitt bis über die palatinale bzw. bukkale Fläche des Ausgangsmodelles gelegt um den Würfel zu erstellen.

Zahn	15/25	14/24	13/23	12/22	11/21
Länge in mm	21+3	21+3	25+3	22+3	22+3

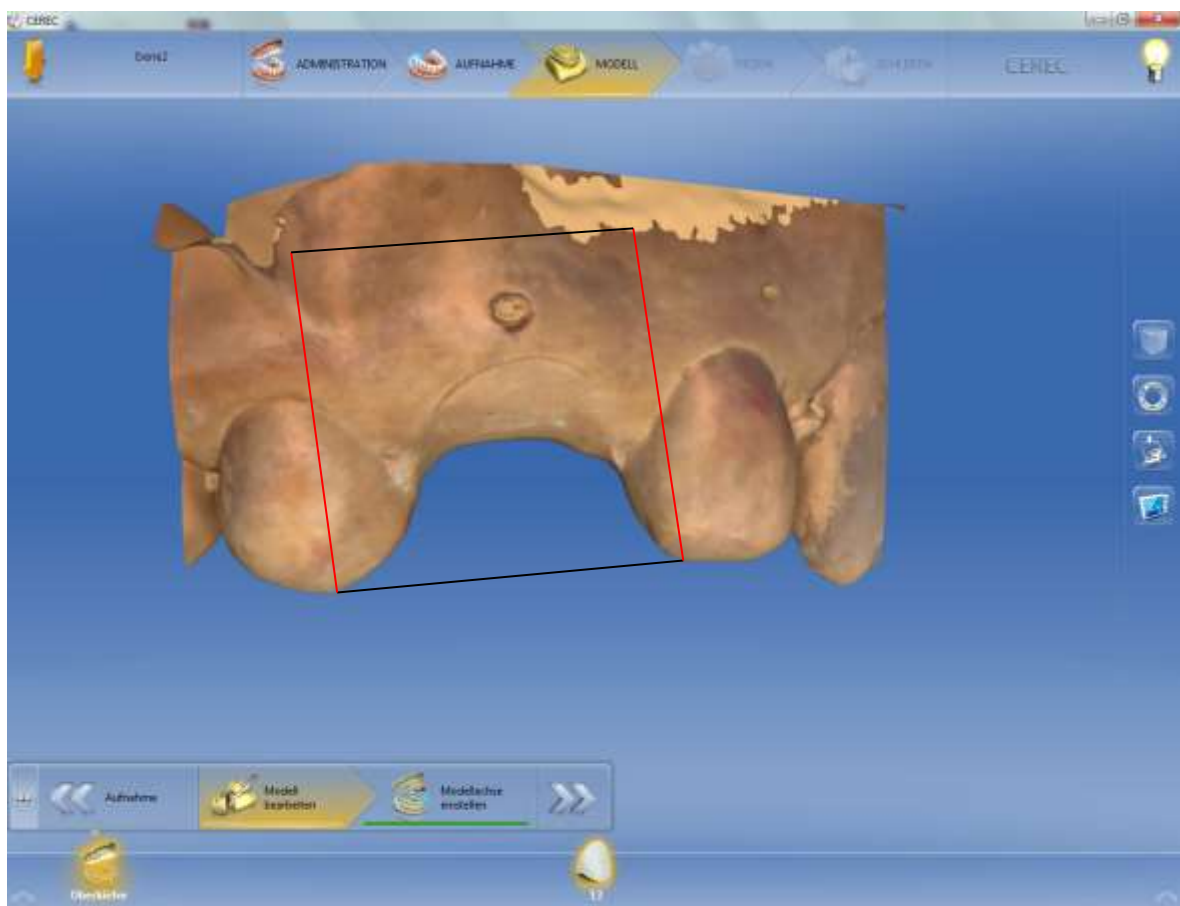


Abbildung 21: Vermessung der Modelle, gleichfarbige Linien sind parallel, rote Linie ist hier Zahn 28mm

Ähnliche Verfahren der Modellvermessung wurden bereits mehrfach in Studien angewandt, jedoch schienen Punkte zur Ermittlung des zu vermessenden Areales aufgrund der Wundheilung nicht statisch zu sein sodass für diese geplante Studie ein modifiziertes

Verfahren entwickelt wurde (16, 17, 67). So hat Fickl S. et al. größere Areale eingescannt und Vermessen was zu Ungenauigkeiten führen kann (16, 17). Thalmaier (16) verglich nur zwei Gipsmodelle miteinander, eines vor und eines 4 Monate nach der Extraktion. Das Areal wurde über parallele Linien welche durch die Mitte der mesialen und distalen Papillen parallel zur Zahnachse der Nachbarzähne verlaufen, eingegrenzt was eine gewisse Schwankungsbreite offen lässt. Koronal wurde der Rand der Alveole gewählt welcher sich aufgrund der Atrophie verschieben kann, bzw. war die Mukongingivallinie die apikalste Begrenzung, welche einerseits nicht immer sicher am Modell feststellbar ist, bzw. unter Umständen nicht apikal genug liegen könnte um das gesamte Areal der Atrophie einzugrenzen. Diese Fehlerquellen sollen in dieser initiierten Studie, durch sichtbare Fixpunkte bzw. mehrmalige Abdrucknahme vermieden werden.

13.4 Instrumentarium

Die Durchführung der Studien-bezogenen Eingriffe erfolgen im Rahmen des Routinebetriebes an der klinischen Abteilung der oralen Chirurgie und Kieferorthopädie. Die zur Anwendung kommenden Instrumente selbst sind in Abb. 22 veranschaulicht.



Abbildung 22: Instrumentarium

- 1: Karpullenspritze incl. Lokalanästhesie Ultracain Dental Forte 1:100.000
- 2: Zahnärztliches Besteck bestehend aus zahnärztlicher Sonde Spiegel und Pinzette
- 3: Periotom
- 4: Gerade Hebel nach Bein in verschiedener Größe
- 5: Zangen entsprechend des zu extrahierenden Zahnes
- 6: Kieferhöhlensonde und Scharfe Löffel gerade und gebogen
- 7: Fensterhaken
- 8: Nahtmaterial
- 9: Nadelhalter chirurgische Pinzette und Schere

13.5 Vorgehensweise bei der Extraktion und der Versorgung der Alveole

Der Eingriff findet nur nach eingehender Untersuchung nach den Ein/Ausschlusskriterien, Randomisierung sowie Aufklärung und Einwilligung des Patienten statt.

Nach bukkaler und palatinaler lokaler Infiltrationsanästhesie wird mit der zahnärztlichen Sonde an der angrenzenden Gingiva die Schmerzfreiheit überprüft. Daraufhin wird mit dem Periotom, einem Skalpell oder piezoelektrisch, die marginale Gingiva und das marginale Parodontium, ohne Quetschung der Papillen und des angrenzenden Weichgewebes, vom Zahn zirkulär getrennt.



Abbildung 23: Durchtrennen und erweitern des marginalen Parodonts mit Periotom, Piezotom, Skalpell

Der Hebel nach „Bein“ dient der Lockerung des Zahnes, wobei aber das Weichgewebe vor Quetschungen zu schützen ist und es soll zu keiner Verletzung des Alveolarknochens kommen. Wenn der Zahn leicht gelockert ist, kann mit der passenden Zange der Zahn möglichst apikal gefasst werden. Mit einer leichten Luxationsbewegung wird Druck aufgebaut.



Abbildung 24: Lockerung des Zahnes mit dem Hebel nach Bein, Luxations und Rotationsbewegung und Extraktion

Dann folgt eine vorsichtige Rotationsbewegung. Die Luxation dient der Erweiterung der Alveole, die Rotation der Zerreißung der parodontalen Fasern. Diese Bewegungen sollten stets in abwechselnder Richtung und mit relativ wenig Kraft stattfinden. Knöcherne Defekte der Alveole oder Wurzelfrakturen durch zu große Krafteinwirkung sind im Sinne der Socket Preservation unbedingt zu vermeiden.

Eine Kombination der Bewegungen mit einem leichten Zug bringt nach endgültigem Zerreißen des Parodonts den Zahn aus der Alveole. Es ist zu überprüfen, ob der Zahn als Ganzes also „in toto“ extrahiert wurde. Eine glatte, abgerundete Wurzelspitze gibt die Sicherheit, dass keine Fragmente im Alveolenfach zurück geblieben sind.

Die Sondierung mit der Bowmansonde schließt eine Eröffnung der Kieferhöhle, aus worauf mit Hilfe eines scharfen Löffels das Entzndungsgewebe entfernt wird.

Um eine komplikationslose Weichgewebsheilung zu fördern wird nun der marginale Wundrand mit Hilfe eines Skalpells durch zirkuläres Entfernen eines 1mm breiten Gingiva Streifens angefrischt.



Abbildung 25: Deepithelialisieren der Wundränder

Das oben genannte Procedere ist für alle Behandlungsgruppen bis auf Gruppe 5 gleich. Auf Folgenden soll das weitere Vorgehen je nach Behandlungsgruppe beschrieben werden. Auf die einzelnen Produkte wurde bereits näher eingegangen, sodass diese hier nicht noch einmal besprochen werden. Die jeweiligen Behandlungsschritte werden unter sterilen Arbeitsbedingungen durchgeführt.

Gruppe 1) Gelatine-schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat

Das freie Schleimhauttransplantat wird nach Ausmessen der nötigen Größe mit dem Skalpell oder mit Hilfe einer Biopsiestanze 5mm kieferkammnahe als kreisrundes Transplantat supraparietal entnommen. Nach Einbringen eines sterilen Spongostanschwämmchens wird die Alveole mit Hilfe dem gewonnenen Patch verschlossen, indem dieses an der betroffenen Stelle allseits angenäht wird.

Gruppe 2) BioOss®Collagen und freies Schleimhaut-Transplantat

Mithilfe einer Schere kann der Würfel an die jeweilige Alveole angepasst werden.

Das Schleimhauttransplantat dient wieder dem Verschluss der Alveole und wird nach Einbringen des Blockes auf den Defekt eingenäht.

Gruppe 3) BioOss®Collagen + Mucograft Seal®

Nach Einbringen der Knochenersatzmaterials wird die Alveole durch Einnähen eines Weichgewebersatzes (Mucograft®Seal) verschlossen.



Abbildung 26: Versorgung der Alveole mit BioOss™Collagen und MucograftSeal®

Gruppe 4) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Die Kollagenmatrix (Mucograft®Seal) wird hier auf die Alveole genäht, nachdem ein resorbierbarer Spongostan-Schwamm einbracht wurde.

Gruppe 5) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe)

Als Kontrollgruppe dient die alleinige Versorgung der Alveole mittels eines spongostan Gelatineschwammes ohne Abdeckung. Zur Fixierung wird eine Kreuznaht über die Alveole gelegt.



Abbildung 27: Versorgung der Alveole mit Einlage eines Spongostanwürfels und Kreuznaht zur Fixierung

Nach dem Eingriff wird noch über das richtige Verhalten nach Extraktion aufgeklärt. Dies beinhaltet:

- Nahrungsaufnahme erst nach Abklingen der Lokalanästhesie
- Keine Milchprodukte oder breiige Speisen für 3 Tage
- Speisen lauwarm oder besser kühl essen
- Kryotherapie für 2 Tage
- Schmerzmitteleinnahme wie verordnet
- Wundpflege bzw. Säuberung der Nähte mit einem feuchtem Wattestäbchen
- Normale Mundhygiene des restlichen Gebisses und des Provisoriums
- Ebenso wird auf die Kontrolltermine hingewiesen und alle Anweisungen werden in schriftlicher Form mitgegeben.

13.6 Verwendete Medizinprodukte

Als Lokalanästhetikum wird als Standard Ultracain Dental-forte der Firma SANOFI verwendet. Antiphlogistika werden zum post chirurgischen Schmerzmanagement rezeptiert, je nach Verträglichkeit ein NSAR Präparat wie z.B. Seractil forte 400mg. So notwendig, wird Solcoseryl Adhäsiv Paste an der Entnahmestelle aufgetragen. Die zu testenden Medizinprodukte sind:

- Spongostan™ (Gelatine-Schwamm)
- BioOss® Collagen (90% boviner Knochen, 10% porcines Kollagen)
- Mucograft Seal® (porcine Kollagenmatrix)

13.7 Recall/Studienablauf

Visite 1:

Bei Visite 1 erfolgt die Unterzeichnung des Informed Consent. Danach werden die Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert und bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Im Anschluss erfolgt eine allgemeine klinische und radiologische Untersuchung der Patientin/ des Patienten.

Folgende Daten werden erhoben: Gingiva Typ, parodontaler Status und endodontologischer Status. Weiters wird die Krankengeschichte und Begleitmedikation erhoben.

Zuletzt wird auch die Randomisierung und abschließend die Aufklärung für den jeweiligen chirurgischen Eingriff durchgeführt.

Visite 2:

Es werden Änderungen der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Radiologische Untersuchungen (Orthopantomogramm und DVT) und eine Abdrucknahme werden durchgeführt. Dann erfolgt der chirurgische Eingriff gemäß der zugeteilten Gruppe.

Abschließend wird ein digitales Volumentomogramm angefertigt.

Visite 3:

Änderungen bei der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse werden erfasst. Eine Abdrucknahme wird durchgeführt, es erfolgt die Nahtentfernung. Eine klinische Untersuchung und eine Fotodokumentation werden durchgeführt.

Visiten 4, 5, und 6:

Im Rahmen der Visiten 4, 5, und 6 werden Änderungen bei der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Eine Abdrucknahme, eine klinische Untersuchung, sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei Visite 5 und 6 wird außerdem bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Visiten 7:

Änderungen der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse werden erfasst. Eine Abdrucknahme, eine klinische und radiologische Untersuchung sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei gebärfähigen Frauen erfolgt ein Schwangerschaftstest.

Visite 8:

Es werden Änderungen der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Eine Abdrucknahme, eine radiologische Untersuchung sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei gebärfähigen Frauen erfolgt ein Schwangerschaftstest.

Visiten	1	2	3	4	5	6	7	8
Wochen/Tage	-2Wochen ±5d	0±5d	1±5d	2±5d	4±5d	8±5d	12±5d	24±5d
IC	x							
Ein-und Ausschlusskriterien	x							
Krankengeschichte	x							
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x				x	x	x	x
Abdruck und Modellerstellung		x	x	x	x	x	x	x
Randomisierung Gruppe I – VI	x							
Extraktion - Gruppe I – VI		x						
Nahtentfernung			x					
Klinische Untersuchung	x		x	x	x	x	x	x
Fotodokumentation			x	x	x	x	x	x
OPG		x					x	x
DVT		x					x	x
Gingiva Typ, parodontaler und endodontologischer Status	x							

14 Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten findet einerseits über den Vergleich des bestehenden Knochenvolumens, welches im DVT vor der Extraktion und nach der Abheilzeit gemessen wird statt, andererseits werden die Gipsmodelle eingescannt und die Oberflächenveränderungen miteinander verglichen.

15 Zu erwartende Ergebnisse – Resultate

Da die im Rahmen dieser Diplomarbeit konzipierte und initiierten Studie noch nicht abgeschlossen ist, können keine direkten Resultate präsentiert werden. Studien, welche sich bereits mit der Thematik beschäftigt haben, zeigen keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich möglicher Vorteile einer Technik. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht zu erwarten, jedoch kann möglicherweise ein Trend zur Überlegenheit einer Technik eruiert werden. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen werden aber notwendig sein, um eine klare, wissenschaftlich fundierte Aussage treffen zu können.

16 Diskussion

Die Atrophie nach Extraktion in der ästhetischen Zone stellt den implantologisch tätigen Zahnarzt bzw. Oralchirurgen bzgl. des Hart- und Weichgewebsmanagement und der Ästhetik vor Herausforderungen. Der physiologische Ablauf des Remodellings nach der Zahnextraktion ist bereits gut erforscht, der dabei auftretende Verlust von Hart- und Weichgewebe jedoch unerwünscht (79). Aufgrund dessen wurden verschiedene Strategien entwickelt, um die Atrophie so gering wie möglich zu halten(34). Hierzu zählen die Sofortimplantation, Techniken der Socket Preservation bzw. die Alternative der Zahnkeimtransplantation. Wenn die Indikation oder die Möglichkeit für eine Sofortimplantation oder Zahnkeimtransplantation nicht gegeben ist, kann man auf eine der Techniken der Socket Preservation zum Gewebeerhalt zurückgreifen (4, 6, 33, 80). Zu den unterschiedlichen Techniken der Socket Preservation wurden in den letzten Jahren viele Studien durchgeführt. Oftmals wurden die Techniken nicht direkt und unter gleichen Bedingungen getestet und verglichen, so ist eine mögliche Überlegenheit einer Technik noch nicht gefunden worden (4, 5, 16).

MacBeth (5) verglich wissenschaftliche Studien zum Thema Socket Preservation auf die Frage des geringsten Verlustes von Hart und Weichgewebe, jedoch wurden für die

Referenzgruppe immer unversorgte Alveolen herangezogen. Ergebnis der Arbeit war, dass eine Socket Preservation Hart- und Weichgewebsatrophie reduziert jedoch gab es keine Aussage bezüglich möglicher Vorteile einer bestimmten Technik der Socket Preservation. Weiters haben Fickl S. et al. Ihre Studien an Hunden durchgeführt sodass die Ergebnisse nicht sicher auf den Menschen übertragbar sind, bzw. haben sie ihre Vermessungen über größere Areale durchgeführt was zu Ungenauigkeiten führen kann (16, 17). Thalmaier (16) führte seine Studien an 30 Probanden durch. Die Teilnehmer wurden in 4 Gruppen aufgeteilt wobei eine Gruppe mit porciner Knochenpaste (mp3 OsteoBiol) gefüllt und einem FGG verschlossen wurde, eine Gruppe die nur mit einem FGG Graft versorgt wurde, die 3. Gruppe wurde mit Knochenpaste (mp3 OsteoBiol) ohne Deckung der Alveole versorgt und als Kontrollgruppe dienten unversorgte Alveolen. Der Volumenrückgang wurde an Modellen vor der Extraktion und an einem weiteren, 4 Monate nach der Extraktion gemessen. Das zu vermessende Areal wurde über parallele Linien welche durch die Mitte der mesialen und distalen Papillen parallel zur Zahnachse der Nachbarzähne Verlaufen, eingegrenzt. Der koronalste Rand der Alveole bzw. die Mukogingivallinie begrenzten das Areal in der horizontalen. Die Vermessung wurde von zwei Personen durchgeführt. Eine Schwachstelle in diesem Design kann jedoch sein, dass sich der koronale Rand der Alveole im Laufe der Heilung verändern kann, und es sich hier somit nicht um einen fixen Bezugspunkt handelt. Auch kann die Mukogingivalgrenze am Modell unter Umständen nicht immer genau verifiziert werden, bzw. kann unter Umständen auch zu weit koronal liegen, sodass das relevante Areal des Kieferkamms nicht im vermessenen Bereich liegt.

Diese Fehlerquellen sollen, in dieser initiierten Studie, durch sichtbare Fixpunkte bzw. wiederholte Abdrucknahme vermieden werden, daher sollen unter den neu erarbeiteten Methoden 5 Techniken unter gleichen Bedingungen verglichen werden.

Damit die Gruppen objektiv verglichen werden können, wurde die Studie randomisiert und prospektiv geplant und auf mögliche störende Einflüsse wie Rauchen, Parodontitis bzw. Medikamente oder Allgemeinerkrankungen ausschließen zu können, entsprechende Ausschlusskriterien definiert. Einschlusskriterien für die Patientenrekrutierung waren eine notwendige Einzelzahnextraktion im Bereich 15-25. Die zu vergleichenden Verfahren sind bereits für den alltäglichen Gebrauch beschrieben, nur die Kombination von einem Kollagenschwamm mit MucoGraft®Seal wird als neues Verfahren getestet.

Gruppe 1) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat (4)

Gruppe 2) BioOss® Collagen + freies Schleimhaut-Transplantat (5, 67)

Gruppe 3) BioOss® Collagen + Mucograft Seal® (6)

Gruppe 4) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Gruppe 5) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe) (4)

Der Gewebeerhalt des Weichgewebes soll anhand der Oberflächenveränderung von Gipsmodellen bzw. über die Volumenveränderung gemessen werden. Dieses Verfahren wurde bei ähnlichen Studien erfolgreich angewandt (5, 17, 67). Das Hartgewebe wird über DVT Aufnahmen vor Extraktion und nach Extraktion vermessen und der Hartgewebsverlust ermittelt wird.

Eine Schwachstelle der geplanten Studie ist die kleine Fallzahl, weshalb das Ergebnis voraussichtlich keine statistische Relevanz erreichen wird. Möglicherweise wird jedoch ein Trend zu erkennen sein, der als Grundlage für die Konzeption weiterer Studien dienen kann.

Literaturverzeichnis

1. Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie: für Studium und Beruf: Deutscher Ärzteverlag; 2010 2010.
2. Botticelli D, Berglundh T, Buser D, Lindhe J. The jumping distance revisited. *Clinical Oral Implants Research*. 2003 2003/02/01/;14(1):35-42. en.
3. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009 2009;24 Suppl:260-71. eng.
4. Meloni SM, Tallarico M, Lolli FM, Deledda A, Pisano M, Jovanovic SA. Postextraction socket preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial. *European journal of oral implantology*. 2015 Spring;8(1):39-48. PubMed PMID: 25738178. Epub 2015/03/05. eng.
5. MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2016 2016/07/26/. eng.
6. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, et al. Ridge Preservation with Freeze-Dried Bone Allograft and a Collagen Membrane Compared to Extraction Alone for Implant Site Development: A Clinical and Histologic Study in Humans. *Journal of Periodontology*. 2003 2003/07/01/;74(7):990-9.
7. Karaca Ç, Er N, Gülşahı A, Köseoğlu OT. Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 2015/06//;44(6):774-80. eng.
8. Leitfaden zur Einreichung und Durchführung von Klinischen Prüfungen von Medizinprodukten (MP) und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro Diagnostika (IVD): BASG / AGES 03/2016 [updated 2016/12/29/13:38:13]. Available from: http://www.basg.gv.at/fileadmin/user_upload/L_I192_Leitfaden_KP_MPG.pdf.
9. Noack N, Willer J, Hoffmann J. Long-term results after placement of dental implants: longitudinal study of 1,964 implants over 16 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 1999/10//Sep- undefined;14(5):748-55. eng.
10. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 2003/08//;23(4):313-23. eng.
11. Al-Dosari A, Al-Rowis Re, Moslem F, Alshehri F, Ballo AM. Esthetic outcome for maxillary anterior single implants assessed by different dental specialists. *The Journal of Advanced Prosthodontics*. 2016 2016/10//;8(5):345. en.
12. Buser D, Chappuis V, Belser UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontol 2000*. 2017 2017/02/01/;73(1):84-102. en.
13. Patel A, Prajapati P, Sethuraman R, Patel JR. Essix restoration: a novel approach for transitional teeth replacement. *BMJ Case Rep*. 2014 2014/04/23/;2014. eng.
14. Zahnärzte IdD. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Kurzfassung: Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung; 08/2016 [updated 2016/12/14/18:38:51]. Available from: https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_V.pdf.
15. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007 2007/11//;19(4):513-21, vi. eng.
16. Thalmeier T, Fickl S, Schneider D, Hinze M, Wachtel H. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques – a volumetric study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013 2013/07/01/;40(7):721-7. en.

17. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler M. Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008 2008/04/01//;35(4):356-63. en.
18. Muska E, Walter C, Knight A, Taneja P, Bulsara Y, Hahn M, et al. Atraumatic vertical tooth extraction: a proof of principle clinical study of a novel system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013 2013/11//;116(5):e303-e10. en.
19. Benex. Benex Extractor [2017/02/13/13:17:38]. Available from: <http://www.benex-dent.com/en/>.
20. Al-Harbi SH. Minimizing trauma during tooth removal: a systematic sectioning approach. *The European journal of esthetic dentistry : official journal of the European Academy of Esthetic Dentistry*. 2010 Autumn;5(3):274-87. PubMed PMID: 20820457. Epub 2010/09/08. eng.
21. Lehmann KM, Hellwig E, Wenz H-J. *Zahnärztliche Propädeutik: Einführung in die Zahnheilkunde*. 13., aktualisiert ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2015 2015/02/01/. 404 p.
22. Jiang X, Zhang Y, Chen B, Lin Y. Pressure Bearing Device Affects Extraction Socket Remodeling of Maxillary Anterior Tooth. A Prospective Clinical Trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2016 2016/08/01/. en.
23. Dhariwal NS, Gokhale NS, Patel P, Hugar SM. Natural tooth as an interim prosthesis. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2016 2016/07/01//;7(2):189. en.
24. Implantologie K. Indikationsklassen für Implantatversorgung zur Regelversorgung [2017/02/16]. Available from: <http://www.konsensuskonferenz-implantologie.eu/indikationsklassen-fuer-implantatversorgung-zur-regelversorgung/>.
25. Reinke JM, Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res*. 2012 2012/07/11//;49(1):35-43. english.
26. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers in Physiology*. 2016 2016;7. en.
27. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2010 2010/03//;89(3):219. en.
28. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:455-98. PubMed PMID: 16834564. Epub 2006/07/13. eng.
29. Florencio-Silva R, Sasso GRdS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*. 2015 2015;2015. en.
30. Sun Z, Herring SW, Tee BC, Gales J. Alveolar ridge reduction after tooth extraction in adolescents: an animal study. *Archives of oral biology*. 2013 2013/07//;58(7):813. en.
31. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volumes: Wiley; 2008 2008/04/07/. 1448 p.
32. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005 2005/02/01//;32(2):212-8. en.
33. Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G. Postextraction Alveolar Ridge Preservation: Biological Basis and Treatments. *International Journal of Dentistry*. 2012 2012;2012. en.
34. Rodella LF, Favero G, Labanca M. Biomaterials in Maxillofacial Surgery: Membranes and Grafts. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*. 2011 2011/06//;7(2):81. en.

35. Sakkas A, Ioannis K, Winter K, Schramm A, Wilde F. Clinical results of autologous bone augmentation harvested from the mandibular ramus prior to implant placement. An analysis of 104 cases. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2016 2016;5:Doc21. eng.
36. Austria S. Geborene nach ausgewählten demografischen und medizinischen Merkmalen seit 2005 07/2016 [updated 2017/01/19/16:20:03]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022899.html.
37. Moon K-N, Kim S-G, Oh J-S, Kim C-S, Lim S-C, Jeong M-A. Evaluation of bone formation after grafting with deproteinized bovine bone and mineralized allogenic bone. *Implant Dent*. 2015 2015/02//;24(1):101-5. eng.
38. Kearney JN. Allografts as vectors of infection. *Lancet*. 1987 1987/08/15//;2(8555):402. eng.
39. Phillips GO, Nather A, Strong DM, Versen Rv. *Advances in Tissue Banking*: World Scientific; 2004 2004. 657 p.
40. Dinopoulos H, Dimitriou R, Giannoudis PV. Bone graft substitutes: What are the options? *Surgeon*. 2012 2012/08//;10(4):230-9. eng.
41. Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglio L, Cardaropoli G. Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 2012/08//;32(4):421-30. eng.
42. Fishman JA. Assessment of infectious risk in clinical xenotransplantation: The lessons for clinical allotransplantation. *Xenotransplantation*. 2014 2014/07/01//;21(4):307-8. en.
43. Guarnieri R, Belleggia F, Ippoliti S, DeVilliers P, Stefanelli LV, Di Carlo S, et al. Clinical, Radiographic, and Histologic Evaluation of Maxillary Sinus Lift Procedure Using a Highly Purified Xenogenic Graft (Laddec®). *J Oral Maxillofac Res*. 2016 2016/03/31//;7(1).
44. Guillemin G, Patat JL, Fournie J, Chetail M. The use of coral as a bone graft substitute. *J Biomed Mater Res*. 1987 1987/05//;21(5):557-67. eng.
45. Martin RB, Chapman MW, Holmes RE, Sartoris DJ, Shors EC, Gordon JE, et al. Effects of bone ingrowth on the strength and non-invasive assessment of a coralline hydroxyapatite material. *Biomaterials*. 1989 1989/09//;10(7):481-8. eng.
46. Chiroff RT, White EW, Weber KN, Roy DM. Tissue ingrowth of Replamineform implants. *J Biomed Mater Res*. 1975 1975/07//;9(4):29-45. eng.
47. Butz SJ, Huys LWJ. Long-term success of sinus augmentation using a synthetic alloplast: a 20 patients, 7 years clinical report. *Implant Dent*. 2005 2005/03//;14(1):36-42. eng.
48. Miyamoto S, Takaoka K. Bone induction and bone repair by composites of bone morphogenetic protein and biodegradable synthetic polymers. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1993 1993;207:69-75. eng.
49. Winet H, Hollinger JO. Incorporation of polylactide-polyglycolide in a cortical defect: neoosteogenesis in a bone chamber. *J Biomed Mater Res*. 1993 1993/05//;27(5):667-76. eng.
50. Cauwels RGEC, Martens LC. [Use of osteoconductive materials in pediatric dental medicine]. *Rev Belge Med Dent (1984)*. 2004 2004;59(3):203-14. fre.
51. Lundgren D, Nyman S, Mathisen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg*. 1992 1992/09//Aug- undefined;20(6):257-60. eng.
52. Mancuso E, Alharbi N, Bretcanu OA, Marshall M, Birch MA, McCaskie AW, et al. Three-dimensional printing of porous load-bearing bioceramic scaffolds. *Proceedings of*

- the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine. 2017 2017/01/05/. PubMed PMID: Sage UK: London, England. en.
53. Theocharidou A, Bakopoulou A, Kontonasaki E, Papachristou E, Hadjichristou C, Bousnaki M, et al. Odontogenic differentiation and biomineralization potential of dental pulp stem cells inside Mg-based bioceramic scaffolds under low-level laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2017 2017/01/01/;32(1):201-10. en.
 54. Adel- Khattab D, Giacomini F, Gildenhaar R, Berger G, Gomes C, Linow U, et al. Development of a synthetic tissue engineered 3D printed bioceramic- based bone graft with homogenously distributed osteoblasts and mineralizing bone matrix in vitro. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2016 2016/01/01/. en.
 55. Irigaray JL, Oudadesse H, Blondiaux G, Collangettes D. Kinetics of the diffusion of some elements evaluated by neutron activation in a coral implanted in vivo. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Articles.* 1993 1993/03/01/;169(2):339-46. en.
 56. Koyama Y, Kikuchi M, Edamura K, Nagaoka K, Tanaka S, Tanaka J, et al. Reconstruction of bone fenestration on mandiblar by the guided bone regeneration methods with beta-TCP/PLGC membranes. *J Nanosci Nanotechnol.* 2007 2007/03//;7(3):859-61. eng.
 57. Chen Y-W, Simancas-Pallares M, Marincola M, Chuang S-K. Grafting and Dental Implantation in Patients With Jawbone Cavitation: Case Series and 3-Year Follow-Up. *Implant Dent.* 2017 2017/01/16/. eng.
 58. Kucukkolbasi H, Mutlu N, Isik K, Celik I, Ozurlu Y. Histological evaluation of the effects of bioglass, hydroxyapatite, or demineralized freeze-dried bone, grafted alone or as composites, on the healing of tibial defects in rabbits. *Saudi Med J.* 2009 2009/03//;30(3):329-33. eng.
 59. Wongsupa N, Nuntanarant T, Kamolmattayakul S, Thuaksuban N. Biological characteristic effects of human dental pulp stem cells on poly-ε-caprolactone-biphasic calcium phosphate fabricated scaffolds using modified melt stretching and multilayer deposition. *J Mater Sci: Mater Med.* 2017 2017/02/01/;28(2):25. en.
 60. Knöfler W, Barth T, Graul R, Krampe D. Retrospective analysis of 10,000 implants from insertion up to 20 years-analysis of implantations using augmentative procedures. *Int J Implant Dent.* 2016 2016/12//;2(1):25. eng.
 61. Costa Mendes L, Sauvigné T, Guiol J. [Morbidity of autologous bone harvesting in implantology: Literature review from 1990 to 2015]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2016 2016/12//;117(6):388-402. fre.
 62. Weber T. *Memorix Zahnmedizin: Georg Thieme Verlag;* 2016 2016/05/11/. 633 p.
 63. Gujer AK, Jacobsen C, Grätz KW. *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.* Springer, editor2013.
 64. Papageorgiou SN, Papageorgiou PN, Deschner J, Götz W. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *J Dent.* 2016 2016/05//;48:1-8. eng.
 65. Thoma DS, Halg G-A, Dard MM, Seibl R, Hammerle CHF, Jung RE. Evaluation of a new biodegradable membrane to prevent gingival ingrowth into mandibular bone defects in minipigs. *Clinical Oral Implants Research.* 2009 2009/01/01/;20(1):7-16. en.
 66. DR. H.-J. HARTMANN T, A. STEUP, TUTZING. GBR und GTR in der Implantologie *IMPLANTOLOGIE JOURNAL*; 5/2005 [updated 2017/01/11/16:18:46]. Available from: http://www.zwp-online.info/archiv/pub/sim/ij/2005/ij0505/ij0505_20_27_hartmann.pdf.
 67. Schneider D, Schmidlin PR, Philipp A, Annen BM, Ronay V, Hämmerle CHF, et al. Labial soft tissue volume evaluation of different techniques for ridge preservation after

- tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014 2014/06/01/;41(6):612-7. en.
68. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 2012/02/01/;23(s5):22-38. en.
69. Noelken R, Oberhansl F, Kunkel M, Wagner W. Immediately provisionalized OsseoSpeed™ Profile implants inserted into extraction sockets: 3-year results. *Clinical Oral Implants Research*. 2016 2016/06//;27(6):744-9. eng.
70. Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontol 2000*. 2017 2017/02//;73(1):73-83. eng.
71. Rehak PH. Startworkshop "Competence Mall Initiative" [2017/01/23/16:05:39]. Available from: http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/4/4/7/CH1090/CMS1212737762815/rehak_meduni_graz.pdf.
72. Ethikkommission. Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz [updated 06/20162017/01/23/16:07:31]. Available from: <https://www.medunigraz.at/ethikkommission/Graz/>.
73. Daneshkazemi A, Abrisham SM, Daneshkazemi P, Davoudi A. The efficacy of eutectic mixture of local anesthetics as a topical anesthetic agent used for dental procedures: A brief review. *Anesth Essays Res*. 2016 2016/12//Sep- undefined;10(3):383-7. eng.
74. Biomaterials G. Geistlich Bio-Oss® Collagen - Anwendung [cited 2017/01/23/16:19:26]. Available from: <http://www.geistlich.de/de/dental/knochenersatz/bio-oss-collagen/anwendung/>.
75. Biomaterials G. Geistlich Bio-Oss® Collagen - Vorteile für den Anwender [updated 2017/01/23/16:19:07]. Available from: <http://www.geistlich.de/de/dental/knochenersatz/bio-oss-collagen/vorteile-fuer-den-anwender/>.
76. Biomaterials G. Geistlich Mucograft® Seal - Vorteile für den Anwender [cited 2017/01/23/16:20:52]. Available from: <http://www.geistlich.de/de/dental/matrizen/mucograft-seal/vorteile-fuer-den-anwender/>.
77. Biomaterials G. Geistlich Mucograft® Seal - Anwendung [cited 2017/01/23/16:21:07]. Available from: <http://www.geistlich.de/de/dental/matrizen/mucograft-seal/anwendung/>.
78. Dental H. IFU Spongostan / Spongostan Dental 03/2010 [updated 2017/01/23/16:28:15]. Available from: <http://www.humanusdental.com/spongostan-dental-user-guide>.
79. Pietrokovski J. The bony residual ridge in man. *J Prosthet Dent*. 1975 1975/10//;34(4):456-62. eng.
80. Bäumer D, Zuhr O, Rebele S, Schneider D, Schupbach P, Hürzeler M. The Socket- Shield Technique: First Histological, Clinical, and Volumetrical Observations after Separation of the Buccal Tooth Segment – A Pilot Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2015 2015/02/01/;17(1):71-82. en.

Anhang –Projektplan

Planung der Studie, Kontakt mit den Firmen für das Sponsoring, Oktober 2014

Ausarbeitung des Antrages für die EK Graz, Einreichung des Antrages Mai 2015

Antrag an die BASG Jänner 2016

Erteilung der Genehmigung für die Durchführung der Studie Juli 2016

Erarbeitung der Literaturrecherche Juni-Dezember 2016

Anhänge

CASE REPORT FORM

Proof of Concept: Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion

SocketSeal

Hauptprüfer: *Payer, Michael, Assoz. Prof. Dr.med.univ. Dr.med.dent.et scient.med.*

Sponsor:

Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie, Univ. Klinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz,
Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse
Billrothgasse 4, 8010 Graz

CRF Version Nummer: 2, 01.02.2016

Teilnehmer Nr.

Therapiegruppe:

Visiten	1	2	3	4	5	6	7	8
Wochen	-2Wochen ±5d	0±5d	1±5d	2±5d	4±5d	8±5d	12±5d	24±5d
Tage								
IC	x							
Ein-und Ausschlusskriterien	x							
Krankengeschichte	x							
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x				x	x	x	x
Abdruck und Modellerstellung		x	x	x	x	x	x	x
Randomisierung Gruppe I – V	x							
Extraktion - Gruppe I – V		x						
Nahtentfernung			x					
Klinische Untersuchung	x		x	x	x	x	x	x
Fotodokumentation		x	x	x	x	x	x	x
OPG		x					x	x
DVT		x					x	x
Gingiva Typ, parodontaler und endodontologischer Status	x							

Besuch 1 (SCREENING) DEMOGRAPHIE

Datum ___/___/_____

(DD / MMM / YYYY)

Informed Consent:	
IC unterzeichnet ____/____/_____ (DD / MMM / YYYY)	Datum des 1. Eingriffs: ____/____/_____ (DD / MMM / YYYY)
Name der aufklärenden Person: _____	

Ausschlusskriterien			
	JA	NEIN	
Risikosituation lt. Anamnese ... antiresoprtive Therapie, Anti-angiogenetische Therapie, st.p. Radiatio, schwere Gerinnungsstörung, nicht eingestellter Diabetes mell., relevante Allergie (Materialien), maligne Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Akute Gingivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PGU = 4 (ST \geq 5,5mm, Zahnstein +/-, BOP +/-)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
apikale Parodontitis Nachbarzähne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zahn:
Teilnahme an einer laufenden AMG Studie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Starkes Rauchen \geq 10 Stk./Tag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ergebnis positiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sollte eines dieser Kriterien mit JA beantwortet werden, ist die Teilnahme an der Studie nicht möglich.			

Demographie:

Geburtsdatum:

__ / __ / ____

(DD / MMM / YYYY)

Geschlecht:

Männlich

Weiblich

Besuch 1 (SCREENING) ANAMNESE

Date of Assessment: ___/___/_____
(DD / MMM / YYYY)

Relevante medizinische Anamnese?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja unten ausfüllen		
Zustand / Erkrankung / Eingriff	Start Datum (DD/MMM/YYYY)	Enddatum (DD/MMM/YYYY)	laufend
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

	JA	NEIN	nicht zutreffend
Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eingriffsspezifische Aufklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 1 (SCREENING) KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Untersuchungsdatum: __/__/____

(DD / MMM / YYYY)

Klinische Untersuchung durchgeführt? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, unten eintragen				
			nicht untersucht	Abnormalitäten, Bemerkungen
Gingiva Typ	dick <input type="checkbox"/>	dünn <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Einschlusskriterien				
			JA	NEIN
Zahnextraktion 15-25			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter 18-99			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sollte eines dieser Kriterien mit NEIN beantwortet werden, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.				

Besuch 1 (SCREENING) SCREENING MEDIKAMENTE

Datum der Visite: ___ / ___ / ___

(DD / MMM / YYYY)

Nimmt der Teilnehmer Medikamente?					<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, unten ausfüllen		
Medikament	Indikation	Dosis	Häufigkeit	Form	Start Datum (DD/MMM/YYYY)	End-Datum (DD/MMM/YYYY)	<u>laufend</u>
1.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
2.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
3.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
4.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
5.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
6.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
7.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
8.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
9.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
10.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

Besuch 1 (SCREENING) RAUCHEN / ALKOHOL STATUS

Untersuchungsdatum: __/__/____

(DD / MMM / YYYY)

Hat der Teilnehmer jemals geraucht? Nein Ja, unten ausfüllen

Aktueller Raucher

Durchschnittlicher täglicher Konsum:

- Anzahl an Zigaretten : ____

- Anzahl an Zigarren : ____

- Anzahl – Pfeife : ____

Rauchend seit ____ Monaten/Jahren

Geraucht für ____ Monate/Jahre

Enddatum: __/__/____
(DD / MMM / YYYY)

Früherer Raucher

Während dieser Zeit, durchschnittliche tägliche Menge:

- Anzahl an Zigaretten : ____

- Anzahl an Zigarren : ____

- Anzahl – Pfeife : ____

Alkoholkonsum

Durchschnittlicher täglicher Alkohol-Konsum

- Wein : ____

- Bier : ____

- Spirituosen: ____

Besuch 1 (SCREENING) REVIEW – EIGNUNG ZUR TEILNAHME

Abschließende Checkliste:			
		JA	NEIN
1.	Ein- und Ausschlusskriterien erlauben eine Teilnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Alle Daten des 1. Besuchs erhoben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Allgemeine und Medikamenten-Anamnese erhoben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eignung zur Teilnahme	
Eignet sich der Patient an der Studie teilzunehmen? Unterschrift des Prüfers: _____ Date : ___/___/_____ (DD / MMM / YYYY) Name des Prüfers: _____	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN, bitte unten Grund anführen
Gründe für die Nicht-Eignung	
1.	
2.	
3.	

Besuch Nr. 1 RANDOMISIERUNG

Teilnehmernummer:	
Gruppen-Nummer:	_____
Datum der Randomisierung	____/____/_____ (DD / MMM / YYYY)

Besuch 2 CHECKLISTE

Datum:

__ / __ / __

(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte unterhalb notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte auf Seite 7. notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	atraumatische Zahnextraktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zahn:
4.	Radiologische Untersuchung OPG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Radiologische Untersuchung DVT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Enoraler Abdruck nach der Extraktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 3 CHECKLISTE

Datum:

__ / __ / __
(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Nahtentfernung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zahn:
4.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 4 CHECKLISTE

Datum:

__ / __ / ____
(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 5 CHECKLISTE

Datum:

___ / ___ / ___
(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 6 CHECKLISTE

Datum:

___ / ___ / ___
(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 7 CHECKLISTE

Datum:

___ / ___ / _____

(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Radiologische Untersuchung - OPG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.	Radiologische Untersuchung - DVT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Besuch 8 CHECKLISTE

Datum:

___ / ___ / _____

(DD / MMM / YYYY)

Visite Checkliste:

		JA	NEIN
1.	Gab es unerwünschte Ereignisse (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Gab es Veränderung in der Begleitmedikation? (Wenn ja bitte notieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	NEIN	nicht zutreffend
3.	Schwangerschaftstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Klinische Untersuchung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Enoraler Abdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Radiologische Untersuchung - OPG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.	Radiologische Untersuchung - DVT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8.	Fotodokumentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ABSCHLUSS DER STUDIENTEILNAHME

Vollständige Teilnahme?

JA, Datum der letzten Untersuchung:

___ / ___ / 20 ___
(DD / MMM / YYYY)

NEIN, Datum des Ausscheidens, und bitte unten ausfüllen:

___ / ___ / 20 ___
(DD / MMM / YYYY)

Frühzeitiges Ausscheiden: den zutreffendsten Grund bitte ankreuzen:

- Adverse Events verbunden:** verbundened AE: _____ (add details to AE page)
- Patientenentscheidung, ausführlich:** _____
- Entscheidung des Prüfers, ausführlich:** _____
- Entscheidung des Sponsors**
- Fehlender Recall**
- Patient verstorben**
- Andere, welche?** _____

ADVERSE EVENTS PAGE

AE No	Event Name (Please give Diagnosis if known)	Start date (DD/MMM/YYYY)	Stop date (DD/MMM/YYYY)	Serious? If serious, please complete a JRO SAE form	Con-comitant Medication given	Severity 0 - Mild 1 - Moderate 2 - Severe	Study Action 0 - None 1 - Temporarily Interrupted 2 - permanently withdrawn	Drug	Outcome 0 - Resolved 1 - Resolved with sequelae 2 - Not resolved	Relationship to Study Drug 0 - Definitely 1 - Probably 2 - Possibly 3 - Unlikely 4 - Not related 5 - Not assessable
1		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					
2		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					
3		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					
4		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					
5		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					
6		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes					

I have reviewed the AEs on this page and have assessed them for seriousness, causality, severity and outcome and confirm that, to the best of my knowledge, it accurately reflects the study information obtained for this participant

PI signature

Date:

Please check box if this is the last page used

ADVERSE EVENTS PAGE (CONTINUATION PAGE)

AE No	Event Name (Please give Diagnosis if known)	Start date (DD/MMM/YYYY)	Stop date (DD/MMM/YYYY)	Serious? If serious, please complete a JRO SAE form	Concomitant Medication given	Severity 0 - Mild 1 - Moderate 2 - Severe	Study Drug Action 0 - None 1 - Temporarily Interrupted 2 - permanently withdrawn	Outcome 0 - Resolved 1 - Resolved with sequelae 2 - Not resolved	Relationship to Study Drug 0 - Definitely 1 - Probably 2 - Possibly 3 - Unlikely 4 - Not related 5 - Not assessable
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				
—		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				

I have reviewed the AEs on this page and have assessed them for seriousness, causality, severity and outcome and confirm that, to the best of my knowledge, it accurately reflects the study information obtained for this participant

PI signature _____ Date: _____

Please check box if this is the last page used

CONCOMITANT MEDICATIONS LOG

Has the participant used any Concomitant Medications? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, Complete below								
CM No.	Medication name (Record <specify Generic or Brand> name)	Start date (DD/MMM/YYYY)	Stop date (DD/MMM/YYYY)	Or tick if ongoing at end of study?	Reason for use (Enter related AE diagnosis, or other reasons for use, e.g. Prophylaxis)	Dose (Units)	Route	Frequency

1.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
2.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
3.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
4.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
5.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
6.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
7.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				

Please check box if this is the last page used

Note: Use the Concomitant log to record Non-IMPs

CONCOMITANT MEDICATIONS LOG (CONTINUATION PAGE)

CM No.	Medication name (Record Generic name)	Start date (DD/MMM/YYYY)	Stop date (DD/MMM/YYYY)	Or tick if ongoing at end of study?	Reason for use (Enter related AE diagnosis, or other reasons for use, e.g. Prophylaxis)	Dose (Units)	Route	Frequency
—.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
—.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				
—.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>				

—.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
—.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
—.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
—.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
—.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				

Please check box if this is the last page used

PRINCIPAL INVESTIGATOR'S SIGN OFF

Principal Investigator's Signature Statement:	
I have reviewed this CRF and confirm that, to the best of my knowledge, it accurately reflects the study information obtained for this participant. All entries were made either by me or by a person under my supervision who has signed the Delegation and Signature Log.	
<p>16.1 Principal Investigator's Signature:</p> <p>_____</p>	<p>Date of Signature: of ___/___/___ (DD / MMM / YYYY)</p>
<p>16.2 Principal Investigator's Name:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

ONCE SIGNED, NO FURTHER CHANGES CAN BE MADE TO THIS CRF WITHOUT A SIGNED DATA QUERY FORM.

17 PatientInneninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung *Proof of Concept: Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Prüfarzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

17.1 1. *Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?*

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist Maßnahmen zum Erhalt des Weichgewebes im Mund nach Zahnextraktion zu bewerten und zu vergleichen.

17.2 2. *Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?*

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen **stattdessen auch** die folgenden Möglichkeiten zur

Verfügung:

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

- Keine weitere Versorgung des Zahnfachs, dadurch kann es im Rahmen der Heilung zu einem Rückgang von Weich- und Hartgewebe kommen. Dies kann vor einer implantologischen Versorgung einen Knochenaufbau nötig machen.
- Sofortimplantation, diese Versorgung kann nur bei passender Gewebesituation erfolgen und ist mit einem höheren chirurgischen Aufwand verbunden.

17.3 3. **Wie läuft die klinische Prüfung ab?**

Diese klinische Prüfung wird an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits der Medizinischen Universität Graz durchgeführt, und es werden insgesamt 50 Personen daran teilnehmen. Sie werden per Zufall unter Zuhilfenahme einer Computerprogramms (www.randomizer.at) einer von 5 Gruppen zugeteilt.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 24 Wochen dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Prüfgründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Wochen die folgenden Untersuchungen durchgeführt: Abdrucknahme, Röntgenbild, Foto und ärztliche Untersuchung. Sie werden gebeten, hierzu jeweils in die Zahnklinik, an das Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie, zu kommen. Insgesamt sind 7 Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

Ärztliche und chirurgische Maßnahmen in den verschiedenen Gruppen:

1) **Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat**

Vorsichtige Zahnentfernung, Reinigung des Zahnfachs,
Anfrischen der Wundränder, Einbringen eines Gelatineschwamms in das Zahnfach,
Entnahme des freien Schleimhauttransplantates vom Gaumen und anschließend Einnähen in das Zahnfach.

Die Entnahmestelle wird nach Blutstillung falls notwendig mit einer anhaftenden Paste (Solcoseryl Dental Adhäsivpaste) versorgt bzw. der Bereich mit Hilfe einer Tiefziehfolie abgedeckt.

2) **BioOss® und freies Schleimhaut-Transplantat**

Vorsichtige Zahnentfernung, Reinigung des Zahnfachs,
Anfrischen der Wundränder, Einbringen eines Knochenersatzmaterials (BioOss® Collagen) in das Zahnfach,
Versorgung des Zahnfachs durch Einnähen des freien Schleimhauttransplantates, das zuvor vom harten Gaumen entnommen wurde.

Die Entnahmestelle wird nach Blutstillung falls notwendig mit einer adhäsiven Paste (Solcoseryl Dental Adhäsivpaste) versorgt bzw. der Bereich mit Hilfe einer Tiefziehfolie abgedeckt.

3) **BioOss® + Mucograft Seal®**

Vorsichtige Zahnentfernung, Reinigung des Zahnfachs, Anfrischen der Wundränder, Einbringen des Knochenersatzmaterial (BioOss®Collagen) in das Zahnfach, Versorgung des Zahnfachs durch Einnähen der Mucograft Seal® Membran

4) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®

Vorsichtige Zahnentfernung, Reinigung des Zahnfachs, Anfrischen der Wundränder, Einbringen eines *Gelatine-Schwammes* in die Extraktionsalveole Versorgung der Alveole durch Einnähen der Mucograft Seal® Membran

5) Gelatine-Schwamm (Spongostan™)

Vorsichtige Zahnentfernung, Reinigung des Zahnfachs, Anfrischen der Wundränder, Einbringen eines *Gelatine-Schwammes* in das Zahnfach. In dieser Gruppe findet keine weitere Versorgung/Abdeckung des Zahnfachs statt.

17.4 4. Was ist Mucograft Seal®?

Mucograft Seal ist eine weiße, 8mm im Durchmesser große flache Scheibe welche aus einer Kollagengeflecht besteht. Das Produkt wurde entwickelt um eine Versorgung des Zahnfachs zu vereinfachen und zu beschleunigen.

Laut Hersteller kann der Zahnarzt durch die Verwendung der Kollagenmatrix Geistlich Mucograft® Seal seinen Patienten Schmerzen und Operationszeit ersparen, da dadurch die Versorgung des Zahnfachs mit Hilfe eines Schleimhauttransplantates, das aus dem Gaumen entnommen wird, nicht notwendig ist. Sie schützt einerseits ein eventuell eingebrachtes Knochenersatzmaterial und soll andererseits Weichgewebe schaffen, das in Farbe und Textur dem umgebenden Gewebe entspricht.

Was ist BioOss® ?

BioOss® ist ein Knochenersatzmaterial, das von eigens dafür gezüchteten Rindern gewonnen wird, und wird seit Jahrzehnten beim Mensch als Material im Rahmen von Knochenaufbauten eingesetzt. In dieser klinischen Prüfung wird das Produkt entsprechend seiner Bestimmung eingesetzt.

Was ist Spongostan™ ?

Spongostan™ ist ein Schwämmchen aus Gelatine, das in das Zahnfach nach der Zahnentfernung eingelegt wird. Es stabilisiert die Struktur des Blutschwamms, der sich im Zahnfach bildet und die Heilung einleitet.

17.5 5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen. Die Versorgung des Zahnfaches nach der Zahnentfernung kann dazu führen, dass das Setzen eines Implantates zum Ersatz des verloren gegangenen Zahnes, einfacher möglich ist und komplizierte Maßnahmen zum Aufbau des Kieferknochens evtl. vermieden werden.

17.6 6. *Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?*

Es können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung durchgeführten Maßnahmen zu Beschwerden führen:

- Schmerzen bei oder nach der Zahntfernung,
- Schwellung,
- Nachblutung

Die beschriebenen Techniken sind insgesamt mit einem niedrigen Risiko für den Patienten verbunden. Die Entnahme eines freien Schleimhauttransplantates vom Gaumen kann zu Beschwerden im Bereich der Entnahmeregion und Nachblutungen führen. Bei unsachgemäßer Durchführung kann es bei einer Gefäßverletzung am Gaumen zu stärkeren Blutungen kommen.

Bei allen Techniken gibt es ein Risiko der Wundinfektion und folglich Verlust des Hart- und Weichgewebs-Augmentates bzw. zur bindegewebigen Einheilung des Knochenersatzmaterials in der Alveole. In diesem Fall ist unter Umständen vor einer geplanten Implantatinsertion evtl. eine weitere augmentative Maßnahme erforderlich.

Die im Rahmen der Studie zusätzlich durchgeführten radiologischen Untersuchungen (2x Digitale Volumentomographie) entsprechen in toto etwa 2/3 der Strahlenbelastung eines Transatlantikflugs bzw. 20 Tage natürlicher Strahlenbelastung in Österreich (2,7mSv/Jahr).

Die Randomisierung findet nach der Reihenfolge des Eintreffens des Patienten statt, dies heißt die Ersten 10 Patienten kommen in die Erste Gruppe die Probanden 11-20 in die Zweite Gruppe usw.

17.7 7. *Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?*

Wir bitten Sie uns zu informieren, falls Sie gerinnungshemmende Medikamente, Medikamente die auf den Knochenstoffwechsel wirken oder Medikamente, die ihr Abwehrsystem beeinflussen, einnehmen. Unter Umständen kann dies eine Teilnahme an der Prüfung unmöglich machen.

17.8 8. *Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?*

Durch notwendige Kontrollen bei der Prüfung müssen Sie öfter in die Klinik kommen.

Insgesamt sind 8 Besuche notwendig.

17.8.1 9. *Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?*

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Prüfarzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

18 Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene verschuldensunabhängige Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 47 Medizinproduktegesetz, der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmaterials in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der Wiener Städtischen Allgemeine Versicherungs-AG HF 2 Haftpflichtabteilung Schottenring 30 1010 Wien Tel:050350 unter der Polizzenummer 08-N811.957 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanwaltschaft, Patientenvertretung oder Patientenombudsschaft wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten oder die Teilnahme an einer anderen Studie.
- müssen Sie dem behandelnden Prüfarzt - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.
- müssen Sie alles Zumutbare tun um Ursache, Hergang und Folgen des Versicherungsfalles aufzuklären und den entstandenen Schaden gering zu halten. Dazu gehört ggf. auch, dass Sie Ihre behandelnden Ärzte ermächtigen, vom Versicherer geforderte Auskünfte zu erteilen.
- *(Bitte listen Sie allfällige weitere Obliegenheiten auf.)*

(Für klinische Prüfungen, an denen möglicherweise gebärfähige Frauen teilnehmen, müssen die folgenden Absätze eingefügt werden:)

19 11. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung NICHT teilnehmen. Zur Sicherheit wird vor Beginn der Behandlung und einmal monatlich während der klinischen Prüfung das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft (Schwangerschaftstest) festgestellt. Es wird Ihnen weiters die Durchführung eines Schwangerschaftstests nach Abschluss der Studie empfohlen.

Sollten Sie dennoch während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

20 12. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a. Sie können den Erfordernissen der klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- b. Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

21 13. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfarzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen

Gesundheitsbehörden, der zuständigen Ethikkommission, sowie – wenn zutreffend – des Auftraggebers der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“) oder nicht personenbezogener („anonymisierter“) Form, das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfarzte und ihre Mitarbeiter unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

Wenn Sie Ihre Einwilligung zurückziehen und damit Ihre Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine neuen Daten mehr über Sie erhoben. Auf Grund gesetzlicher Dokumentationspflichten (Arzneimittel- bzw. Medizinproduktegesetz) kann jedoch weiterhin für einen gesetzlich festgelegten Zeitraum eine Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten zu Prüfzwecken durch autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen erfolgen.

Sie können die Zustimmung zur Datenverwendung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Ihre medizinische Behandlung widerrufen. Ein Widerruf bewirkt grundsätzlich die Unzulässigkeit der weiteren Verwendung der Daten, sofern nicht andere gesetzliche Vorschriften oder überwiegende berechnigte Interessen, die Datenverwendung weiterhin zulässig machen.

22 14. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erhalten Sie keine direkte Vergütung. Sollten Sie

jedoch nach Ablauf der Prüfung diese Region mit einem Zahnimplantat in unserer Abteilung versorgen lassen wollen, erhalten Sie einen vergünstigten Tarif.

Das verwendete Material im Wert von 100-200 € ist für Sie kostenfrei. Wenn Sie sich im Anschluss ein Zahnimplantat an dieser Stelle setzen lassen, erhalten Sie an unserer Abteilung einen reduzierten OP-Tarif, wodurch Sie sich weitere 130,80 € ersparen .

15. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ. Ass. Dr. Petra Rugani

Erreichbar unter: 0316/ 385 80339

Name der Kontaktperson: Univ. Prof. DDr. Michael Payer

Erreichbar unter: 0316/ 385 80 659

Name der Kontaktperson: Univ. Ass. Dr. Behrouz Arefnia

Erreichbar unter: 0316/ 385 84739

24 19. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung ***Proof of Concept: Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion*** teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ausführlich und verständlich über Mucograft Seal®, BioOss® und Spongostan™, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 10 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommission und ggf. des Sponsors (Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse) beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen.

Sollte ich meine Teilnahme an dieser Studie widerrufen oder wird meine Teilnahme an der Studie durch den Sponsor oder den Prüfarzt vorzeitig beendet, so kann ich einwilligen, dass die

bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

a) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden

und – wenn zutreffend –

b) der gesetzlichen Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen und den gesetzlichen Dokumentationspflichten zu entsprechen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Ein Widerruf zur Verwendung der erhobenen Daten ist jederzeit möglich und wird schriftlich festgehalten.

Für den Fall, dass ich aus der Studie ausscheide, bin ich einverstanden, dass meine Proben weiterhin aufbewahrt und analysiert werden, wie in dieser Information und – wenn zutreffend – in den Informationen zu den Substudien beschrieben:

ja

nein

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Prüfarztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)

PRÜFPLAN

Proof of Concept: Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion

Socket Seal Proof of Concept:

Version 1.0, 11.11.2015

Autorin: Univ. Ass. Dr.ⁱⁿ Petra Rugani

Sponsor:

Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse
Medizinische Universität Graz
Univ. Klinik f. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie

Prüfer:

Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse und
Univ. Prof. DDr. Michael Payer
Medizinische Universität Graz
Univ. Klinik f. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie
8036 Graz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abkürzungen	85
Verantwortlichkeiten und Anschriften	86
Synopsis	87
1. Wissenschaftlicher Hintergrund	89
2. Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes	89
3. Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung	90
4. Risiken und Nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung	90
5. Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung	91
6. Aufbau der klinischen Prüfung	92
7. Monitoring	99
8. Statistische Überlegungen	99
9. Datenmanagement	99
10. Änderungen am klinischen Prüfplan	100
11. Abweichungen vom klinischen Prüfplan	100
12. Verwendungsnachweis des Produkts	100
13. Rechtliche Grundlagen	100
14. Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung	101
15. Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel	101
16. Vorzeitige Beendigung oder Aussetzen der Prüfung	102
17. Veröffentlichungspolitik	103
18. Unterschriften	104
19. Literaturhinweise	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Verzeichnis der Abkürzungen

AE	Adverse Event
DVT	Digitales Volumentomogramm
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
ICH-GCP	International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice
MPG	Medizinproduktegesetz
OPG	Orthopantomogramm
PGU	Parodontale Grunduntersuchung
SAE	Serious Adverse Event

Verantwortlichkeiten und AnschriftenSponsor:

Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz
Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz

Klinischer Prüfer (gemäß § 64 MPG):

Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz
0316/385-82921
norbert.jakse@medunigraz.at

Payer, Michael, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent.et scient.med.
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz
0316/ 385-80659
mi.payer@medunigraz.at

Rugani, Petra, Univ.-Ass. Dr.med.dent.
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz
0316/385-80339
petra.rugani@medunigraz.at

Arefnia, Behrouz, Dr.med.dent
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz
0316/38517523
behrouz.arefnia@medunigraz.at

Wimmer, Gernot, Univ. Doz. Dr. med. univ.
Auenbruggerplatz 12
8036 Graz
Gernot.wimmer@medunigraz.at

Synopsis

Sponsor	Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse Auenbruggerplatz 12 8036 Graz
Titel	Proof of Concept: Maßnahmen zum Volumenerhalt des Weichgewebes des Kiefers nach Zahnextraktion
Kurzbezeichnung	SocketSeal Proof of Concept:
Zielpopulation (oder Indikation)	Zahnextraktion im Oberkiefer in regio 15-25 geplant
Studiendesign	Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, klinische Pilot-Studie.
Ziele der klinischen Prüfung	Bemessung der Effektivität von Maßnahmen zum Weichgewebserhalt im Bereich ein Extraktionsalveole, Volumenerhalt der Alveole
Zielgrößen (Endpunkte) der klinischen Prüfung	Primärer Endpunkt: Volumenänderung des Kieferkamms nach Zahnextraktion. Sekundärer Endpunkt: Volumenänderung des knöchernen Kieferkamms nach Zahnextraktion.
Patientenzahl	50
Zeitplan	Prüfungsbezogen Rekrutierungszeit: 12 Monate Gesamtdauer der Klinischen Prüfung: 2 Jahre Patientenbezogen Behandlungsdauer: 24 Wochen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Extraktion eines Zahnes in Oberkieferfront inkl. Prämolaren (regio 15-25) • Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung • Männliche und weibliche Erwachsene von 18 bis 99 Jahren

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch allgemeine oder lokale Risikosituation u.a.: Antiresorptive Therapie (Bisphosphonate, Denosumab), Anti-angiogenetische Therapie, St. p. Bestrahlung, schwere Gerinnungsstörung, Allergie gegen eines der zu verwendenden Materialien, nicht eingestellter Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen • Akute Gingivitis • Fortgeschrittene Parodontitis, PGU Grad 4 • Apikale Parodontitis an den benachbarten Zähnen • Teilnahme an einer laufenden AMG-Studie (diverse Medikamente können das Ergebnis verfälschen z.B. Bisphosphonate, Cortison, Chemotherapeutika, Angiogenesehemmer,...) • Starke Raucher (> 10 Stk pro Tag) • Schwangerschaft
Medizinprodukt	<p><u>Mucograft Seal®</u> <i>ist eine weiße, 8mm im Durchmesser große flache Scheibe welche aus einer Kollagenmatrix besteht. Das Produkt wurde entwickelt um eine Versorgung der Extraktionsalveole zu vereinfachen und zu beschleunigen.</i></p> <p><u>BioOss®</u> BioOss® dient als Augmentationsmaterial und hilft das Hartgewebe zu erhalten. Das Produkt soll laut seiner Indikation eingesetzt werden. Entgegen der Herstellerempfehlung wird des Weiteren der Einsatz ohne Kombination mit einem Knochenersatzmaterial überprüft.</p> <p><u>Spongostan™</u> Gelatine-Schwamm zur Stabilisierung des Blutkoagulums in der Alveole nach Zahnextraktion.</p>
Behandlungsplan	<p>Gruppe 1) Gelatine-schwamm (Spongostan™) + freies Schleimhaut-Transplantat</p> <p>Gruppe 2) BioOss® und freies Schleimhaut-Transplantat</p> <p>Gruppe 3) BioOss® + Mucograft Seal®</p> <p>Gruppe 4) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) + Mucograft Seal®</p> <p>Gruppe 5) Gelatine-Schwamm (Spongostan™) (Kontrollgruppe)</p>

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Der Erfolg der Implantat-retinierten prothetisch-restaurativen Therapie in der ästhetischen Zone korreliert in hohem Maß mit dem lokalen Weichgewebsprofil. Techniken der Socket Preservation scheinen den Volumensverlust des Alveolarkamms durch Bone remodeling nach der Zahnextraktion zu vermindern.^{i,ii,iii} Zum Erhalt des peridental Weichgewebes gibt es jedoch kaum Untersuchungen.^{iv} Verschiedene Techniken wurden in der Literatur beschrieben.^{v,vi,vii,viii,ix} Dazu zählen das freie Schleimhauttransplantat und der Verschluss der Alveole mit einer speziell gestalteten Kollagenmembran, wie Mucograft Seal® (Geistlich Pharma AG, Schweiz)^x, u.U. in Kombination mit einer Socket Preservation mit (Langezeit Resorptions-stabilem) Knochenersatzmaterial.

Durch den Eingriff kann es gelingen eine aufwendige Augmentation des Hart- und Weichgewebes in evtl. mehreren Eingriffen im Falle einer späteren Implantatinsertion zu verhindern, bzw. das Ausmaß der notwendigen Augmentation entscheidend zu reduzieren.

Es gilt hier zu überprüfen, ob die speziell für diesen Zweck gestaltete Membran (Mucograft Seal®) hier ein vergleichbares Ergebnis liefern kann wie der Einsatz eines körpereigenen freien Schleimhauttransplantates welches im Rahmen der Guided bone regeneration zum Einsatz kommt.^{xi}

Die beschriebenen Techniken sind insgesamt mit einem niedrigen Risiko für den Patienten verbunden. Die Entnahme eines freien Schleimhauttransplantates vom Gaumen kann zu Beschwerden im Bereiche der Entnahmeregion und Nachblutungen führen. Bei unsachgemäßer Durchführung kann es bei einer Gefäßverletzung am Gaumen zu stärkeren Blutungen kommen.

Bei allen Techniken gibt es ein Risiko der Wundinfektion und folglich Verlust des Hart- und Weichgewebs-Augmentates bzw. zur bindegewebigen Einheilung des Knochenersatzmaterials in der Alveole. In diesem Fall ist unter Umständen vor einer geplanten Implantatinsertion evtl. eine weitere augmentative Maßnahme erforderlich.

Die im Rahmen der Proof of Concept: zusätzlich durchgeführten radiologischen Untersuchung (2x Digitale Volumentomographie) entsprechen in toto etwa 2/3 der Strahlenbelastung eines Transatlantikflugs bzw. 20 Tage natürlicher Strahlenbelastung in Österreich (2,7mSv/Jahr).

2. Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes

Mucograft Seal®

ist eine weiße, 8mm im Durchmesser große flache Scheibe welche aus einer Kollagenmatrix besteht. Das Produkt wurde entwickelt um eine Versorgung der Extraktionsalveole zu vereinfachen und zu beschleunigen.

Laut Hersteller kann der Zahnarzt durch die Verwendung der Kollagenmatrix Geistlich Mucograft® Seal seinen Patienten Schmerzen und Operationszeit ersparen, da dadurch die Versorgung der Alveole mit Hilfe eines Schleimhauttransplantates, das aus dem Gaumen entnommen wird, nicht notwendig ist. Die Matrix mit einem Durchmesser von 8 mm besteht aus dem gleichen Material wie die bewährte Kollagenmatrix Geistlich Mucograft® und zeigt dieselben Materialeigenschaften. Sie schützt das Augmentat und schafft Weichgewebe, das in Farbe und Textur dem umgebenden Gewebe entspricht. Geistlich Mucograft® Seal wird im Rahmen einer Ridge Preservation auf die mit Geistlich Bio-Oss® Collagen gefüllte Extraktionsalveole aufgenäht. Quelle: <http://www.geistlich.de/de/dental/matrizen/mucograft-seal/anwendung/> accessed: 07.06.15

BioOss®

BioOss® dient als Augmentationsmaterial und hilft das Hartgewebe zu erhalten. Das Produkt soll laut seiner Indikation eingesetzt werden. Entgegen der Herstellerempfehlung wird des Weiteren der Einsatz ohne Kombination mit einem Knochenersatzmaterial überprüft.

Mucograft und BioOss werden von der Firma Geistlich Pharma AGE hergestellt.

Spongostan™

Gelatine-Schwamm zur Stabilisierung des Blutkoagulums in der Alveole nach Zahnextraktion.

Anwendung in der klinischen Prüfung

Bei jedem Studienteilnehmer erfolgt die detaillierte Dokumentation der verwendeten Materialien.

Studienleiter (Principal Investigator) und Prüfärzte (Sub-Investigators) sind Zahnärzte und/oder Allgemeinmediziner, die über langjährige Erfahrung im Fachgebiet und der Durchführung von Arzneimittel und Medizinproduktstudien verfügen.

25 3. Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung

Es gibt viele Untersuchungen zu den einzelnen Produkten und Techniken, jedoch gibt es keinen direkten Vergleich der einzelnen Medizinprodukte, was durch diese Studie evaluiert werden soll.^{xii}

Für die verwendete Messmethodik gibt es bereits eine vergleichbare Studie, in der ähnliche Produkte aus der gleichen Indikation heraus zum Einsatz kamen.^{xiii}

26 4. Risiken und Nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung

Risiko und Nutzen

Für die zur Anwendung kommenden und im klinischen Alltag bereits etablierten Produkte gibt es keine Meldungen über ernsthafte Nebenwirkungen bei Einsatz im Bereich der regenerativen Implantatchirurgie.

Es sind keine Nebeneffekte für das bereits zugelassene Medizinprodukt bei der Verwendung am Patienten bekannt. Jedoch gibt es keinen Vergleich der angewandten Methoden untereinander. Es gilt zu bewerten, ob der Einsatz dieser Produkte, der für die PatientInnen mit einem finanziellen Aufwand verbunden ist, von Vorteil ist. Als möglicher negativer Outcome ist die Wirkungslosigkeit der beschriebenen Verfahren zu nennen oder das eingebrachte Biomaterial verloren geht.

Die klinische Untersuchung ergänzt durch die Erstellung eines Proof of Concept:modells des Oberkiefers und der digitalen Volumentomografie sind die Standardverfahren für die Diagnostik vor einer Implantatinsertion im Bereich der ästhetischen Zone. Die Genauigkeit der Verfahren sind für den klinischen Bereich jedenfalls ausreichend. ($\leq 200\mu\text{m}$). Darüber hinaus sind die Methoden für den Patienten mit geringer Belastung verbunden. Die digitale Volumentomographie ist bei entsprechender Optimierung der Aufnahmeparameter mit einer deutlich niedrigeren Strahlenbelastung als die Computertomographie dieser Region.

Mögliche Wechselwirkungen

Es sind keine Auswirkungen auf andere medizinische Behandlungen bekannt.

Risiko-/Nutzen-Begründung.

Das größte Risiko ist, dass die Therapie keinen Effekt hat und trotzdem eine präimplantologische Augmentation notwendig wird. Es handelt sich um einen risikoarmen Eingriff bei dem potentiell möglichem Nutzen, ausgedehnte präimplantologischen Augmentationen und den damit verbundenen Morbidität und Eingriffsspezifischen Komplikationen, zu vermeiden.

Durch die Anwendung von MucoGraftSeal® kann bei der Versorgung der Alveole ein zweiter Schleimhautdefekt vermieden werden.

27 5. Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung

a) Ziele

Ziel: Weichgewebserhalt der Extraktionsalveolen, Volumenerhalt der Alveole

Bei der Planung der Studie geht man davon aus, dass der Volumenverlust im Bereich der Extraktionsalveole im Rahmen der Heilung bei der unversorgten Alveole größer ist, als bei einer mit Schleimhauttransplantat oder mit MucograftSeal®, versorgten Alveole. Das Einbringen eines langzeit-resorptionsstabilen Knochenersatzmaterials (BioOss®) in die Extraktionsalveole könnte initial zu einer höheren Volumenstabilität führen (Stützung des Weichgewebes), die knöcherne Heilung der Extraktionsalveole folglich verlangsamen (3 Monate), schlussendlich jedoch das Volumen besser erhalten (6 Monate).

b) Hypothesen

Nullhypothese: Die beschriebenen Maßnahmen zur Versorgung der Alveole nach Zahnextraktion unterscheiden sich nicht in Ihrer Auswirkung auf die Atrophie des zahntragenden Kiefers.

Arbeitshypothese: Durch den Einsatz von Ersatzmaterialien bzw. einen freien Schleimhauttransplantates kann die Atrophie des Alveolarkamms nach Zahnextraktion vermindert werden.

1. Sekundäre Nullhypothese: Die Anwendung der für diesen Einsatz konzipierten Kollagenmembran Mucograft®Seal kann das freie Schleimhauttransplantat vom Gaumen nicht vollwertig ersetzen.

2. Sekundäre Nullhypothese: Der Einsatz eines Langzeit-Resorptionsstabilen Knochenersatzmaterials bringt keinen zusätzlichen Benefit.

c) **Endpunkte:**

Primärer Endpunkt: Volumenänderung des Kieferkamms nach Zahnextraktion.

Sekundärer Endpunkt: Volumenänderung des knöchernen Kieferkamms nach Zahnextraktion.

Diese Variablen sind entscheidende Voraussetzung für die Wahl des therapeutischen Vorgehens im Rahmen einer Implantat-retinierten prothetischen Versorgung nach etwa 4-6 Wochen (verzögerte Sofortimplantation) oder nach 12 Wochen (Spätimplantation). Zum Zeitpunkt der verzögerten Sofortimplantation ist besonders der Zustand des lokalen Weichgewebes von Bedeutung, da es hier noch nicht zum Bone remodelling gekommen ist, während zum Zeitpunkt der Spätimplantation auch der örtliche knöcherne Alveolarkamm zu bewerten ist. Die Messung erfolgt einerseits über Abdruck und Modellherstellung (Gesamtvolumen Knochen+Weichgewebe) und über eine Schnittbild-röntgenologische Untersuchung (Digitale Volumetomographie; Knochenvolumen).

28 6. Aufbau der klinischen Prüfung

6.1 Allgemeines

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, klinische Pilot-Studie. Die Randomisierung erfolgt mittels Randomizers (www.randomizer.at).

6.2 Produkte und Vergleichsprodukte

Prüfprodukte:

MucograftSeal®:

Kollagenmembran, die speziell für die Indikation des Socket Seal® entwickelt wurde.

BioOss®: Anwendung in Kombination mit MucograftSeal® wird vom Hersteller empfohlen, xenogenes langzeit-resorptionsstabiles Knochenersatzmaterial bovinen Ursprungs.

Spongostan™: Gelatineschwamm porcinen Ursprungs, dient nach der Extraktion der strukturellen Stabilisierung des Blutkoagels und wird standardisiert nach Extraktionen in die Alveole eingebracht.

Die zu vergleichenden Produkte dienen der Versorgung der Extraktionsalveole. BioOss® werden dabei in die Alveole eingebracht und leicht komprimiert. Die Kollagenmembran (MucograftSeal®) wird anschließend zum Verschluss der Gingiva auf die Alveole aufgebracht und vernäht. Alle

Verfahren und Produkte werden bereits im Alltag angewendet, jedoch gibt es keinen Vergleich der Wirkung.

Alle Produkte sind bereits zugelassene Medizinprodukte, die in der Klinik in Gebrauch sind. Die Prüfprodukte wurden speziell für den untersuchten Einsatz entwickelt.

Sonstigen Produkte oder medikamentösen Behandlungen während der Klinischen Prüfung:

- Antiphlogistika
- Lokalanästhetikum
- Solcoseryl Adhäsiv Paste

6.3 Prüfungsteilnehmer

Einschlusskriterien für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer:

50 Patienten, welche eine Extraktion im Frontzahnbereich bzw. Prämolaren Bereich des Oberkiefers benötigen.

Einschlusskriterien:

- Extraktion eines Zahnes in Oberkieferfront inkl. Prämolaren (regio 15-25)
- Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung
- Männliche und weibliche Erwachsene von 18 bis 99 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Anamnestisch allgemeine oder lokale Risikosituation u.a.: Antiresorptive Therapie (Bisphosphonate, Denosumab), Anti-angiogenetische Therapie, St. p. Bestrahlung, schwere Gerinnungsstörung, Allergie gegen eines der zu verwendenden Materialien, nicht eingestellter Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen
- Akute Gingivitis
- Fortgeschrittene Parodontitis, PGU Grad 4
- Apikale Parodontitis an den benachbarten Zähnen
- Teilnahme an einer laufenden AMG-Studie (diverse Medikamente können das Ergebnis verfälschen zB. Bisphosphonate, Cortison, Chemotherapeutika, Angiogenesehemmer,...)
- Starke Raucher (> 10 Stk pro Tag)
- Schwangerschaft

Die erwartete Gesamtdauer der klinischen Prüfung beträgt 24 Monate, die Teilnahmedauer jedes Prüfungsteilnehmers 6 Monate.

6.4 Behandlungen

Ärztliche und chirurgische Maßnahmen in den verschiedenen Gruppen:

Gruppe 1) Spongostan™ (Gelatine-schwamm) + freies Schleimhaut-Transplantat

Atraumatische Extraktion eines Zahnes in der Region 15-25,
Reinigung der Extraktionsalveole mit dem scharfen Löffel,
Anfrischen (Deepithelialisierung) der Wundränder,
Einbringen eines Gelatineschwamms in die Extraktionsalveole
Versorgung der Alveole durch Einnähen des freien Schleimhauttransplantates, das zuvor vom harten Gaumen entnommen wurde.

Die Entnahmestelle wird nach Blutstillung falls notwendig mit einer adhäsiven Paste (Solcoseryl Dental Adhäsivpaste) versorgt bzw. der Bereich mit Hilfe einer Tiefziehfolie abgedeckt um Beschwerden in diesem Bereich zu reduzieren. Diese Maßnahmen haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie.

Gruppe 2) BioOss® und freies Schleimhaut-Transplantat

Atraumatische Extraktion eines Zahnes in der Region 15-25,
Reinigung der Extraktionsalveole mit dem scharfen Löffel,
Anfrischen (Deepithelialisierung) der Wundränder,
Einbringen eines in die Extraktionsalveole
Versorgung der Alveole durch Einnähen des freien Schleimhauttransplantates, das zuvor vom harten Gaumen entnommen wurde.

Die Entnahmestelle wird nach Blutstillung falls notwendig mit einer adhäsiven Paste (Solcoseryl Dental Adhäsivpaste) versorgt bzw. der Bereich mit Hilfe einer Tiefziehfolie abgedeckt.

Gruppe 3) BioOss® + Mucograft Seal®

Atraumatische Extraktion eines Zahnes in der Region 15-25,
Reinigung der Extraktionsalveole mit dem scharfen Löffel,
Anfrischen (Deepithelialisierung) der Wundränder,
Einbringen eines BioOss®-Blockes in die Extraktionsalveole
Versorgung der Alveole durch Einnähen der Mucograft Seal® Membran

Gruppe 4) Spongostan™ (Gelatine-Schwamm) + Mucograft Seal®

Atraumatische Extraktion eines Zahnes in der Region 15-25,
Reinigung der Extraktionsalveole mit dem scharfen Löffel,
Anfrischen (Deepithelialisierung) der Wundränder,
Einbringen eines Gelatine-Schwammes in die Extraktionsalveole
Versorgung der Alveole durch Einnähen der Mucograft Seal® Membran

Gruppe 5) Spongostan™ (Gelatine-Schwamm) (Kontrollgruppe)

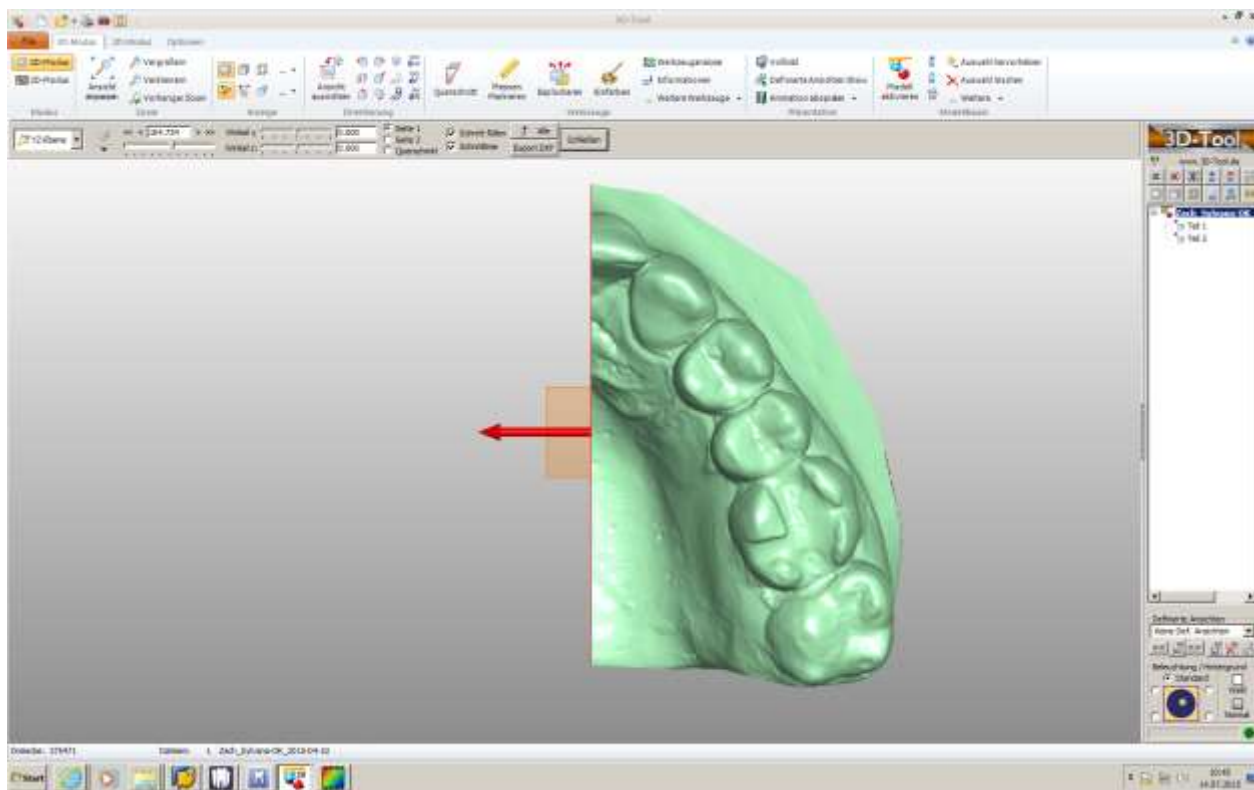
Atraumatische Extraktion eines Zahnes in der Region 15-25,
Reinigung der Extraktionsalveole mit dem scharfen Löffel,
Anfrischen (Deepithelialisierung) der Wundränder,
Einbringen eines Gelatine-Schwammes in die Extraktionsalveole
In dieser Gruppe findet keine weitere Versorgung/Abdeckung der Alveole statt.

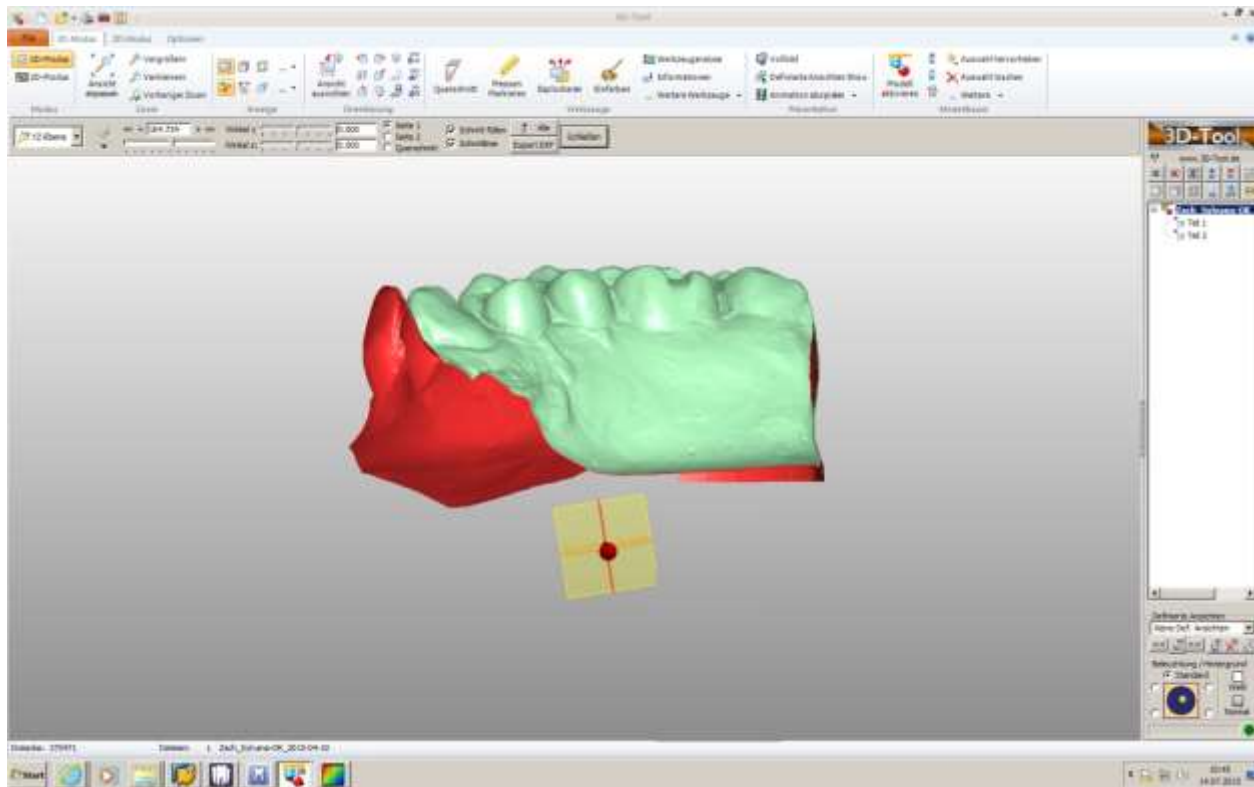
Alle bekannten oder vorhersehbaren Faktoren, die die Ergebnisse der klinischen Prüfung oder deren Interpretation beeinträchtigen können:

- Non Compliance, nicht-Einhalten der Kontrollen
- Ausgeprägtes Hygiene Defizit
- Starkes Rauchen
- Akute Parodontitis
- Lokales Trauma (z.B. Prothetische Versorgung)

Messung von folgenden Parametern am Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie durch die klinischen Prüfer nach Abschluss der klinischen Phase:

- Nach Digitalisierung und Einpassung des Modells in ein Koordinationensystem erfolgt die Bildung ein Schnittebene 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen nach der Exztraktion. Diese Schnittebenen werden überlagert und die Differenz in 2 Achsen (Höhe und Breite) bzw. die Differenz in der Fläche der Kurve ermittelt. (Referenzpunkte: Nachbarbezahnung)





Kontrolluntersuchungen:

- Klinische Untersuchung: nach 1,2,4, 8, 12 und 24 Wochen, klinische Inspektion zur Kontrolle des Heilungsfortschritts
- radiologisch (OPG): nach 3 und 12 Monaten
- radiologische Messung der Kiefer-Kontur (Höhe, Breite) am DVT-Bild (DVT): nach 3 Monaten

a) Studienablauf

Visite 1:

Bei Visite 1 erfolgt die Unterzeichnung des ICs. Danach werden die Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Im Anschluss erfolgt eine allgemeine klinische Untersuchung des Patienten. Folgende Daten werden erhoben: Gingiva Typ, parodontaler Status und endodontologischen Status mit Hilfe eines Röntgen. Weiters wird die Krankengeschichte und Begleitmedikation erhoben. Zuletzt wird auch die Randomisierung und abschließend die Aufklärung für den jeweiligen chirurgischen Eingriff durchgeführt.

Visite 2:

Es werden Änderungen bei der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Radiologische Untersuchungen und ein Abdruck werden durchgeführt. Dann erfolgt der chirurgische Eingriff gemäß der zugeteilten Gruppe. Abschließend wird ein digitales Volumentomogramm angefertigt.

Visite 3:

Es werden Änderungen bei der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Ein Abdruck wird durchgeführt, es erfolgt die Nahtentfernung. Eine klinische Untersuchung und eine Fotodokumentation werden durchgeführt.

Visiten 4, 5, und 6:

Im Rahmen der Visiten 4, 5, und 6 werden Änderungen bei der Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse erfasst. Ein Abdruck, eine klinische Untersuchung, sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei Visite 5 und 6 wird außerdem bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Visiten 7:

Es werden Änderungen der Begleitmedikation und AEs erfasst. Ein Abdruck, eine klinische und radiologische Untersuchung sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei gebärfähigen Frauen erfolgt ein Schwangerschaftstest.

Visite 8:

Es werden Änderungen der Begleitmedikation und AEs erfasst. Ein Abdruck, eine radiologische Untersuchung sowie eine Fotodokumentation werden durchgeführt. Bei gebärfähigen Frauen erfolgt ein Schwangerschaftstest.

b) Flowchart

Visiten	1	2	3	4	5	6	7	8
Wochen	-2Wochen ±5d	0±5d	1±5d	2±5d	4±5d	8±5d	12±5d	24±5d
Tage								
IC	x							
Ein- und Ausschlusskriterien	x							
Krankengeschichte	x							
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x				x	x	x	x
Abdruck und Modellerstellung		x	x	x	x	x	x	x
Randomisierung Gruppe I – VI	x							
Extraktion - Gruppe I – VI		x						
Nahtentfernung			x					
Klinische Untersuchung	x		x	x	x	x	x	x
Fotodokumentation			x	x	x	x	x	x
OPG		x					x	x
DVT		x					x	x
Gingiva Typ, parodontaler und endodontologischer Status	x							

29 7. Monitoring

Die Prüferin/der Prüfer erklärt sich damit einverstanden, dass die für das Monitoring verantwortliche Person regelmäßig eine Datenüberprüfung vornimmt, um die zufriedenstellende Erhebung der Daten und die Einhaltung des Prüfplanes zu sichern.

Weiterhin erklärt sie bzw. er sich zur Zusammenarbeit mit dieser Person bereit und dazu, ihr, wann immer nötig, alle erforderlichen Informationen zukommen zu lassen. Dies beinhaltet den Zugang zu allen Unterlagen, die mit der Prüfung im Zusammenhang stehen, einschließlich der prüfungsrelevanten Patientenakten im Original. Zu den Aufgaben der Prüferin/des Prüfers zählt dabei, die Patientenakte so vollständig wie möglich zu führen, d. h., Informationen zu Krankengeschichte, Begleiterkrankungen, Aufnahme in die Prüfung, Besuchsdaten, Ergebnisse von Untersuchungen, Medikamentenausgabe sowie Unerwünschte Ereignisse festzuhalten. Der Monitorin/dem Monitor wird außerdem ermöglicht, die Datenüberprüfung sowie den Vergleich mit den relevanten Patientenakten gemäß den ICH-GCP-Richtlinien bzw. der EN ISO 14155 in den vorher festgelegten Zeitabständen durchzuführen, um die Einhaltung des Prüfplans und die kontinuierliche Aufzeichnung der Daten zu gewährleisten. Dabei werden alle medizinischen Originalbefunde, die als Quelle für die Informationen im CRF notwendig sind, überprüft. Die Prüfungsteilnehmer haben sich durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit einer solchen Überprüfung einverstanden erklärt.

Die für das Monitoring verantwortliche Person ist verpflichtet, alle Informationen vertraulich zu behandeln und den grundsätzlichen Anspruch der teilnehmenden Personen auf Integrität und Schutz ihrer Privatsphäre zu wahren.

30 8. Statistische Überlegungen

Es handelt sich um ein Proof of Concept an der möglicherweise ein Trend erkennbar ist.

Da die Teilnehmer keinen insgesamt desolaten Zahnstatus insbesondere in Hinblick auf den Parodontalstatus aufweisen dürfen und Frontzahnextraktionen insgesamt selten sind, ist nicht davon auszugehen, dass in kurzer Zeit viele Patienten vorstellig werden, die als Studienteilnehmer in Frage kommen.

Bei der Anzahl der Variablen und der Zahl der Studienteilnehmer kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein signifikantes Ergebnis erreichbar ist.

Bei sorgfältiger Patientenselektion sollte die Ausfallsrate relativ gering sein, deswegen wird mit einer Drop out rate von 10% gerechnet

31 9. Datenmanagement

Die Erfassung der erhobenen Befunde erfolgt gemäß Protokoll mittel Case Report Form. Die Datenanalyse erfolgt mittels SPSS. Die Auswertung der Daten erfolgt durch DI Irene Mischak.

Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung persönlicher Daten innerhalb dieser Studie erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen (Datenschutzgesetz).

Nach Beendigung der Studie werden die Prüfbögen und Investigator Site Files im Archiv der Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Univ. Klinik f. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Med. Universität Graz für 15 Jahre aufbewahrt.

32 10. Änderungen am klinischen Prüfplan

Das Votum der Ethikkommission deckt nur die im Antrag enthaltenen Angaben ab, umfasst also nicht die zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommenen Ausweitungen und Änderungen des Forschungsvorhabens. Alle Prüfplanänderungen sind der Ethikkommission mitzuteilen. Auf Änderungen der Studienbedingungen sind die Patienten/Probanden ggf. im Rahmen der Aufklärung und Einwilligung hinzuweisen.

Der Behörde (BASG) müssen Änderungen des Prüfplans ebenfalls gemeldet werden. Für diese Meldungen sind die entsprechenden Meldeformulare zu verwenden.

33 11. Abweichungen vom klinischen Prüfplan

Werden Abweichungen festgestellt, müssen diese dokumentiert und analysiert werden, um weitere Abweichungen zu vermeiden.

34 12. Verwendungsnachweis des Produkts

Der Zugang zu den Prüfprodukten ist zu kontrollieren und die Prüfprodukte dürfen nur in der klinischen Prüfung und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan verwendet werden.

Der Studienleiter bzw. der Sponsor führen Aufzeichnungen, die den materiellen Standort aller Prüfprodukte aus einer Lieferung von Prüfprodukten am Prüfort bis zur Rücksendung oder Entsorgung dokumentieren.

Der Prüfleiter oder ein autorisierter Vertreter verwahrte Aufzeichnungen, die den Empfang, die Verwendung, Rückführung und Entsorgung der Prüfprodukte dokumentieren.

35 13. Rechtliche Grundlagen

12.1 Allgemeines

Neben der Deklaration von Helsinki (in der jeweils gültigen Fassung) gelten folgende Richtlinien und Gesetze: MPG in der jeweils geltenden Fassung, EN 14155, EU-Direktive 90/385/EEC, 93/42/EEC, 98/79/EC.

12.2. Votum der Ethikkommission

Nach § 57 MPG darf die klinische Prüfung nur begonnen werden, wenn die zustimmende Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission und die Nichtuntersagung/Genehmigung der zuständigen Behörde (BASG) vorliegt.

36 14. Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung

Die Studienteilnehmer werden aus dem Patienten-Pool der Univ. Klinik f. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Medizinischen Universität Graz entnommen. Die Patienten werden ausführlich über die Studie informiert und aufgeklärt. Vor Studienstart wird von jedem Prüfungsteilnehmer eine mündliche wie auch schriftliche Patienteninformationen und Einwilligungserklärung eingeholt.

37 15. Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel

Ein unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit der klinischen Prüfung steht.

Ein **AE** kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anomalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede vorübergehende Erkrankung sein, ob dieses nun mit dem Prüfprodukt in Verbindung steht oder nicht.

Jedes AE ist zu dokumentieren.

Als schwerwiegend ist ein Ereignis oder eine Nebenwirkung (**Serious Adverse Event, SAE**) im Sinne des § 2 Abs. 17 MPG einzustufen, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu bleibenden Schäden führen oder eine stationäre Behandlung oder einen stationären Aufenthalt erforderlich machen. Jedes unerwünschte Ereignis oder jede Medizinprodukte Nebenwirkung, die die Schädigung eines Feten, dessen Tod oder eine angeborene Fehlbildung verursachen, oder das Auftreten eines bösartigen Tumors, sind in jedem Fall als schwerwiegend einzustufen.

Unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Wirkungen des Produkts:

Als unerwünschte Wirkungen wären Wundheilungsstörungen im Bereich der mit Emdogain® benutzten Kollagenmatrix anzusehen. Schwere nekrotische Wundheilungsstörungen durch Emdogain® beladene Mucoderm® Membran könnte als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und/oder als schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts auftreten.

Produktmängel:

Aufgrund etablierter und in klinischer Verwendung befindlicher Produkte ist mit keinerlei Produktmängel im Rahmen der geplanten Untersuchung zu rechnen.

Meldepflichten (gemäß MPG)

Prüfer:

Über alle Medizinprodukte Nebenwirkungen und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist der Sponsor zu informieren (§ 42 Abs. 8 MPG). SAE müssen binnen 24 h mittels SAE – Formblatt des BASG an den Sponsor gemeldet werden.

Sponsor:

Registrierung aller unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen gemäß § 42 Abs. 8 MPG. Diese Verpflichtung kann mittels Vertrag an den Prüfarzt delegiert werden.

Meldepflichten gemäß § 70 beachten.

Meldekriterien an die zuständige Ethikkommission:

MPG § 61 (1) Der klinische Prüfer hat die Ethikkommission über etwaige nachträgliche Änderungen des Prüfplanes und über alle schwerwiegenden Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Prüfung zu informieren. Die Meldepflichten des § 70 bleiben unberührt.

Der Prüfarzt ist demnach gemäß § 61 (1) MPG verpflichtet, alle schwerwiegenden Nebenwirkungen im Rahmen klinischer Prüfungen an die zuständige Ethikkommission zu übermitteln.

MPG §2 (17): "Nebenwirkungen" sind die bei einer bestimmungsgemäßen Verwendung eines Medizinproduktes auftretenden und damit in Zusammenhang stehenden unerwünschten Begleiterscheinungen.

MPG §3 (16) Als schwerwiegend ist ein Ereignis oder eine Nebenwirkung im Sinne des § 2 Abs. 17 einzustufen, die tödlich oder lebensbedrohlich ist, zu bleibenden Schäden führt oder eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht. Jedes unerwünschte Ereignis oder jede Medizinprodukte Nebenwirkung, die die Schädigung eines Feten, dessen Tod oder eine angeborene Fehlbildung, verursacht, oder das Auftreten eines bösartigen Tumors sind in jedem Fall als schwerwiegend einzustufen.

38 16. Vorzeitige Beendigung oder Aussetzen der Prüfung

16.1 Abbruch der Proof of Concept: bei einem Probanden (Drop-out)

Bei Eintreten eines oder mehrere der folgenden Umstände wird die Studie für den jeweiligen Probanden abgebrochen (dieser Proband wird als drop-out gewertet):

- Rücknahme der Einwilligung des Probanden
- Nichttolerierbare unerwünschte Wirkungen
- Verletzung des Studienprotokolls
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Auftreten einer Erkrankung, die eine weitere Teilnahme nicht möglich macht
- Schwangerschaft
- andere Umstände, die die Gesundheit des Probanden gefährden würden, wenn er weiterhin an der Studie teilnimmt.

16.2 Abbruch der gesamten Proof of Concept:

Der Prüfarzt kann zum Wohl und im Interesse der Probanden die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen, wenn wiederholt schwere Nebenwirkungen oder andere unvorhersehbare Umstände auftreten.

39 17. Veröffentlichungspolitik

Die Veröffentlichung der Ergebnisse in einem Pubmed-indizierten Journal wird von den Prüfarzten angestrebt.

40 18. Unterschriften

Mit der Unterschrift wird bestätigt, dass die Studie gemäß ICH-GCP bzw. EN IS 14155, der Deklaration von Helsinki, der nationalen Gesetzgebung und dem vorliegenden Studienprotokoll durchgeführt wird.

Sponsor bzw. dessen Vertreter/in

Name, Vorname (in Druckbuchstaben) Datum, Unterschrift

Prüferin/Prüfer

Hiermit bestätige ich, dass ich den vorliegenden Prüfplan gelesen und verstanden habe und in allen Teilen anerkenne. Ich verpflichte mich, dafür zu sorgen, dass die von meinem Zentrum in die Prüfung eingebrachten Personen nach den Festlegungen dieses Prüfplans behandelt, beobachtet und dokumentiert werden.

Name, Vorname (in Druckbuchstaben) Datum, Unterschrift

-
- i Jambhekar S, Kernen F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2015 Mar 4..
- ii Horowitz R1, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):149-60. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70029-5.
- iii Agarwal G1, Thomas R, Mehta D. Postextraction maintenance of the alveolar ridge: rationale and review. *Compend Contin Educ Dent.* 2012 May;33(5):320-4, 326; quiz 327, 336.
- iv Meloni SM, Tallarico M, Lolli FM, Deledda A, Pisano M, Jovanovic SA. Postextraction Socket Preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2015 Spring;8(1):39-48.
- v Jambhekar S, Kernen F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2015 Mar 4..
- vi Horowitz R1, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):149-60. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70029-5
- vii Agarwal G1, Thomas R, Mehta D. Postextraction maintenance of the alveolar ridge: rationale and review. *Compend Contin Educ Dent.* 2012 May;33(5):320-4, 326; quiz 327, 336.
- viii Meloni SM, Tallarico M, Lolli FM, Deledda A, Pisano M, Jovanovic SA. Postextraction Socket Preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2015 Spring;8(1):39-48.
- ix Thoma DS1, Jung RE, Schneider D, Cochran DL, Ender A, Jones AA, Görlach C, Uebersax L, Graf-Hausner U, Hämmerle CH. Soft tissue volume augmentation by the use of collagen-based matrices: a volumetric analysis *J Clin Periodontol.* 2010 Jul;37(7):659-66. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01581.x.
- x Geistlich Pharma AG. MucograftSeal, Produktioninformation für den Anwender. <http://www.geistlich-pharma.com/de/dental/matrices/mucograft-seal/vorteile-fuer-den-anwender/>. Accessed 20.04.2015
- xi Fickl S¹, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different Socket Preservation techniques. *J Clin Periodontol.* 2008 Aug 17.
- xii Schmitt CM¹, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival graft: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Feb 27
- xiii Schneider D1, Schmidlin PR, Philipp A, Annen BM, Ronay V, Hämmerle CH, Attin T, Jung RE. Labial soft tissue volume evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014 Jun;41(6):612-7. doi: 10.1111/jcpe.12246. Epub 2014 Mar 26.