

Diplomarbeit

EINSATZ SYSTEMISCHER ANTIBIOTIKA  
IM RAHMEN VON  
SINUSBODENELEVATIONEN

eingereicht von  
Kristina Schimanofsky

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. dent.)

an der  
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der  
Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit  
Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von  
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ., Dr.med.dent. et scient.med.  
Michael Payer

OA Priv.-Doz. DDr. Stephan Acham

Graz, 12.08.2021

*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 12.08.2021*

*Kristina Schimanofsky eh.*

## Danksagungen

Vielen herzlichen Dank an Herrn Prof. Payer, der mir dieses Diplomarbeitsthema zur Verfügung gestellt hat und sogar in seinem Urlaub für Rückfragen und Feedback erreichbar war.

An meine Studienkolleg\*innen: Danke für eine unvergessliche Studienzeit mit euch, für Freudentränen, für Aufmunterungen, für viel Gelächter und vor allem für Freunde, die zu einer „Zahni – Familie“ geworden sind.

Ein riesengroßes Dankeschön gilt auch meinem Freund Max, der mich in stressigen Zeiten stets aufheitert, eine tröstende Schulter bereitstellt und mir gut zuredet, wenn alles einmal ein bisschen viel wird.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die immer für mich da sind, an mich glauben, mich motivieren und in jeder Lage zu 100 % hinter mir stehen. Ohne eure Unterstützung hätte ich es nicht so weit geschafft!

Ich danke euch von ganzem Herzen!

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGEN	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	11
1 EINLEITUNG	13
1.1 ZIEL DER ARBEIT	13
1.2 ALVEOLARKNOCHENATROPHIE	14
1.2.1 EINTEILUNG	16
1.3 SINUSAUGMENTATION	18
1.3.1 ALLGEMEIN	18
1.3.1.1 Indikation	19
1.3.2 OP - TECHNIKEN	19
1.3.3 MATERIALIEN	22
1.4 IMPLANTATE	24
1.4.1 ALLGEMEIN	24
1.4.1.1 Indikationen	25
1.4.2 ZEITPUNKT DER IMPLANTATION	26
1.4.3 ERFOLGSKRITERIEN	27
1.4.4 IMPLANTATVERSAGEN	28
1.5 ANTIBIOTIKA	28
1.5.1 ALLGEMEIN	28
1.5.2 GRUNDLAGEN	29

1.5.3	INDIKATION	30
1.5.4	ANTIBIOTIKA - THERAPIE	31
1.5.4.1	Wahl des Antibiotikums	33
1.5.5	BETA-LAKTAM-ANTIBIOTIKA	33
1.5.6	ANTIBIOTIKARESISTENZ UND NEBENWIRKUNG	35
1.6	PLACEBO	37
1.6.1	WIRKUNG	37
1.6.2	PLACEBO KONTROLLIERTE STUDIENDESIGNS	37
2	MATERIAL UND METHODEN	38
2.1	METHODIK DES LITERATURSCREENINGS	39
2.2	VORSTELLUNG DER GEPLANTEN MULTI CENTER UNTERSUCHUNG	40
2.3	ZIEL DER STUDIE	40
2.4	STUDIENDESIGN	40
2.4.1	STUDIENABLAUF	41
2.4.1.1	Flow – Chart Studienablauf	42
2.5	TEILNEHMER*INNEN - AUSWAHL	43
2.5.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	43
2.5.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	44
2.5.3	STUDIENMEDIKATION	45
2.5.4	MEDIZINISCHE UNTERSUCHUNG	45
2.5.4.1	Messwerte	45
3	ERGEBNISSE	47
3.1	TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER EINBEZOGENEN STUDIEN:	49
4	DISKUSSION	52
	LITERATURVERZEICHNIS	58

## Abkürzungen

AB	Antibiotika
Abb.	Abbildung
AB-Gabe	Antibiotika-Gabe
AB-Indikation	Antibiotika-Indikation
AB-Wahl	Antibiotika-Wahl
AMR	antimikrobielle Resistenz
ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
BOP	Bleeding on Probing
BPM	Bone Morphogenetic Factors
CHX	Chlorhexidin
CRF	Case Report Form
DDD	defined daily doses
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde
DVT	Digitale Volumentomographie
EU	Europäische Union
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FMBI	Full Mouth Bleeding Index
FMPI	Full Mouth Plaque Index
GBR	Guided Bone Regeneration
HTR	Hard Tissue Replacement Polymer
ITI	International Team for Implantology
MRE	multiresistente Erreger
MRP	multi - resistant pathogens
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
OP	Operation
RCT	randomized clinical trial
RKH	Restknochenhöhe
TEP	Gelenk-Totalendoprothesen
VAS	Visual Analog Scale
PBP	Penicillinbindeproteine

PD	Probing Depth
PI	Plaque Index
p.o.	per os
PROM	Patient Reported Outcome Measures
RKL	Resorptionsklasse
ZNS	zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bone Remodelling [7]	14
Abbildung 2: Resorptionsklassen I-VI für den UK nach Atwood [14]	16
Abbildung 3: Resorptionsklassen 0 – 5 für den OK nach Fallschüssel [14]	17
Abbildung 4: Klassifikation Knochenqualität nach Lekholm und Zarb [14]	18
Abbildung 5: laterale Fenstertechnik [30]	21
Abbildung 6: krestaler Zugang Sinuslift	21
Abbildung 7: Aufbau Implantat [1]	24
Abbildung 8: Prof. Dr. Per-Ingvar Branemark	25
Abbildung 9: Branemark an seinem Arbeitsplatz in der Universität Göteborg [45]	25
Abbildung 10: Wirk- und Resistenzmechanismus der $\beta$ -Laktam-Antibiotika [83]	34
Abbildung 11: Strukturformel Amoxicillin [89]	34
Abbildung 12: Strukturformel Clavulansäure [90]	34
Abbildung 13: Methodik des Literaturscreenings mittels PubMed	39

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Resorptionsklassen I-VI für den UK nach Atwood [12]	16
Tabelle 2: Resorptionsklassen 1-5 für den OK nach Fallschüssel [12]	17
Tabelle 3: Resorptionsklassen nach Cawood und Howell [16]	17
Tabelle 4: Knochenqualität nach Lekholm und Zarb [12]	18
Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Knochenersatzmaterialien [12]	22
Tabelle 6: Einteilung der Knochenersatztransplantate [12]	23
Tabelle 7: Einteilung nach Zeitpunkt der Implantation [20]	26
Tabelle 8: Einteilung der Antibiotika - Prophylaxe	31
Tabelle 9: Übersicht Antibiotika – Konzept nach Grazer Lehrmeinung	32
Tabelle 10: Formen der Antibiotika – Therapie [79]	32
Tabelle 11: Studienübersicht Teil A	50
Tabelle 12: Studienübersicht Teil B	51

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Kernfrage dieser Literaturanalyse beschäftigt sich damit, welche Wirkung eine systemische Antibiotika-Gabe hinsichtlich postoperativer Komplikationen und patientenzentrierter Ergebnisse bei Patient\*innen hat, welche sich einer Implantation mit geführter Knochenregeneration durch Sinusbodenelevation unterziehen. Zum derzeitigen Standpunkt gibt es international allerdings aufgrund der fehlenden Evidenz nach wie vor noch kein einheitliches Protokoll zur Antibiotikagabe im Rahmen zahnärztlicher Implantationen mit simultaner Sinusbodenelevation. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika in der Implantologie und Oralen Chirurgie ist somit weiterhin sehr umstritten. Außerdem hat der übermäßige, prophylaktische Einsatz dieser in den letzten Jahren immer mehr zur Verbreitung antimikrobieller Resistenzen, sowie dem Auftreten von multiresistenten Bakterienstämmen beziehungsweise multiresistenten Erregern (MRE) geführt.

**Material und Methode:** Um die Thematik dieser Diplomarbeit zu erläutern, wurde eine Literaturrecherche mittels diverser Internetquellen wie Pubmed, Medline, Wiley, Cochrane library sowie Onlinebibliotheken (insbesondere Google Books) durchgeführt. Außerdem wurden Fachbücher aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, sowie aus privatem Bestand zur Recherche herangezogen. Zusätzlich dazu wurde die Studie „The effect of systemic antibiotics on post-surgical complications and patient-centered outcomes in patients undergoing implant surgery with guided bone regeneration and simultaneous sinus floor elevation“, kurz „Syst AB + Sinus“, mit Studienbeginn im April 2021, eingeleitet.

**Ergebnisse:** Die recherchierten Studien zeigen eine unzureichende Datenlage in Bezug auf Antibiotikaregime bei Knochenaugmentationen. Vor Allem in Bezug auf die systemische Antibiose bei Sinusbodenelevationen gibt es wenige bis keine Studien und wenn, dann mit zu geringen Fallzahlen, um schlüssige Ergebnisse erhalten zu können. Auch im Studiendesign, den Protokollen sowie der Evaluierung postoperativer Parameter zeigen sich Abweichungen. Aus den wenigen Studien kann jedoch eine erhöhte Implantat - Überlebensrate bei Implantationen mit systemischer Antibiose abgeleitet werden.

**Diskussion:** Um weitgehend klare Aussagen in Bezug auf den Einsatz systemisch angewandter Antibiotika bei Implantationen mit simultaner Sinusbodenelevationen und Guided Bone Regeneration treffen zu können, bedarf es Studien mit standardisierten Studiendesigns, einheitlichen Protokollen sowie größeren Fallzahlen, um signifikante klinische Ergebnisse zu erlangen und auf Basis dieser, standardisierte Guidelines erstellen zu können.

## **Abstract**

**Introduction:** The main purpose of this literature review is to determine the impact of systemic antibiotic administration on postoperative complications and patient-centered outcomes in patients undergoing implant surgery with guided bone regeneration and simultaneous sinus floor elevation. However, at the present time, due to the lack of evidence, there is still no internationally standardized protocol for antibiotic administration in the context of dental implantation with simultaneous sinus floor elevation. Therefore, the prophylactic administration of antibiotics in implant dentistry, as well as in oral surgery, remains controversial. In addition, the overuse of antibiotics in the last few years has more and more led to the proliferation of antimicrobial resistance as well as the presence of multi-resistant bacterial species or multi-resistant pathogens (MRP).

**Material and method:** In order to present the topic of this thesis, a literature search using various internet sources such as Pubmed, Medline, Wiley, Cochrane library as well as online libraries (especially Google Books) was initiated. In addition, medical books from the library of the Medical University of Graz, as well as from private collections were included for the research. Further, the study "The effect of systemic antibiotics on post-surgical complications and patient-centered outcomes in patients undergoing implant surgery with guided bone regeneration and simultaneous sinus floor elevation ", starting April 2021, was initiated.

**Results:** The randomized clinical trials reviewed show insufficient data on antibiotic regimes for bone augmentation. Especially regarding the use of systemic antibiotics in sinus floor elevation there are few to no studies existing and if so, the number of cases is too small to obtain conclusive results. Differences are also shown in study design, study protocols and evaluation of postoperative parameters. However, in the few studies available an increased implant survival rate using systemic antibiotics could be deduced from the studies.

**Conclusion:** In order to make generally accurate statements regarding the use of systemic antibiotics in implant placements with simultaneous sinus floor elevation and guided bone regeneration, studies with a standardized study design and

standardized protocols as well as a larger number of patients are required to obtain significant clinical results so that standardized guidelines can be established on the results of these studies.

# 1 Einleitung

Die Kernfrage dieser Literaturanalyse beschäftigt sich damit, welche Wirkung eine systemische Antibiotika-Gabe hinsichtlich postoperativer Komplikationen und patient\*innenzentrierter Ergebnisse bei Patienten\*innen hat, welche sich einer Implantation mit geführter Knochenregeneration durch Sinusbodenelevation unterziehen.

Zum derzeitigen Standpunkt gibt es international allerdings aufgrund der fehlenden Evidenz nach wie vor noch kein einheitliches Protokoll zur Antibiotikagabe im Rahmen zahnärztlicher Implantationen mit simultaner Sinusbodenelevation. Somit ist der prophylaktische Einsatz von Antibiotika in der Implantologie, sowie der Extraktionslehre weiterhin sehr umstritten, da es diesbezüglich sehr unterschiedliche Meinungen über die Notwendigkeit einer solchen Prophylaxe gibt. Außerdem hat der übermäßige Einsatz von Antibiotika in den letzten Jahren immer mehr zur Weiterverbreitung antimikrobieller Resistenzen sowie dem Auftreten von multiresistenten Bakterienstämmen beziehungsweise multiresistenten Erregern (MRE) geführt [2].

Im Jahr 2018 wurde vom Europäischen Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) eine Studie zur Krankheitslast durch multiresistente Erreger veröffentlicht, welche die Zahl der Todesfälle in der gesamte Europäischen Union berechnet hat. Laut den Ergebnissen dieser Berechnungen sterben in Europa pro Jahr insgesamt ca. 33.000 Menschen an einer Infektion, welche durch MRE verursacht wurde. Demzufolge ist die jährlichen Mortalitätsrate durch MRE Infektionen gleich hoch wie bei Influenza, Tuberkulose und HIV/Aids zusammen [3].

## 1.1 Ziel der Arbeit

Durch ausführliche Recherche mittels PubMed, Medline, Wiley, Cochrane library, Fachliteratur, sowie durch die Ergebnisse der im Rahmen dieser Diplomarbeit vorbereiteten Studie mit dem Titel "The effect of systemic antibiotics on post-surgical complications and patient-centered outcomes in patients undergoing implant surgery with guided bone regeneration and simultaneous sinus floor

elevation“ wird ein fortschrittlicher Wissenszuwachs angestrebt, welcher die heutzutage häufig ausgeübte Praxis der routinemäßigen AB - Gabe im Rahmen zahnärztlicher chirurgischer Eingriffe mittels klinischer Studienergebnisse beleuchten und hinterfragen soll.

## 1.2 Alveolarknochenatrophie

Der Kieferkamm ist in seinem Aufbau so konzipiert, dass er der Kaubelastung, die durch die Kraftübertragung der Dentition erfolgt, standhält. Die Hauptkraft der Kaubelastung wird durch die Zähne aufgenommen und über den Zahnhalteapparat an den benachbarten Knochen des Kieferkammes übertragen. Dadurch wird die Druckbelastung, die durch den Kauvorgang entsteht in eine Zugbelastung umgewandelt, welche wiederum als positiver Reiz auf den Knochen wirkt und so die Knochenneubildung anregt [4]. Dieser ständige mechanische Belastungsreiz während des Kauens ist einer der wichtigsten Aspekte des Alveolarknochenumbaus [5].

Um dieser mechanischen Belastung standhalten zu können, unterliegt der Alveolarknochen durch Resorptionen und Neubildung einem ständigen Umbauprozess, dem sogenannten „Bone - Remodelling“, wobei beschädigter Knochen durch neu gebildeten Knochen ersetzt wird [5, 6].

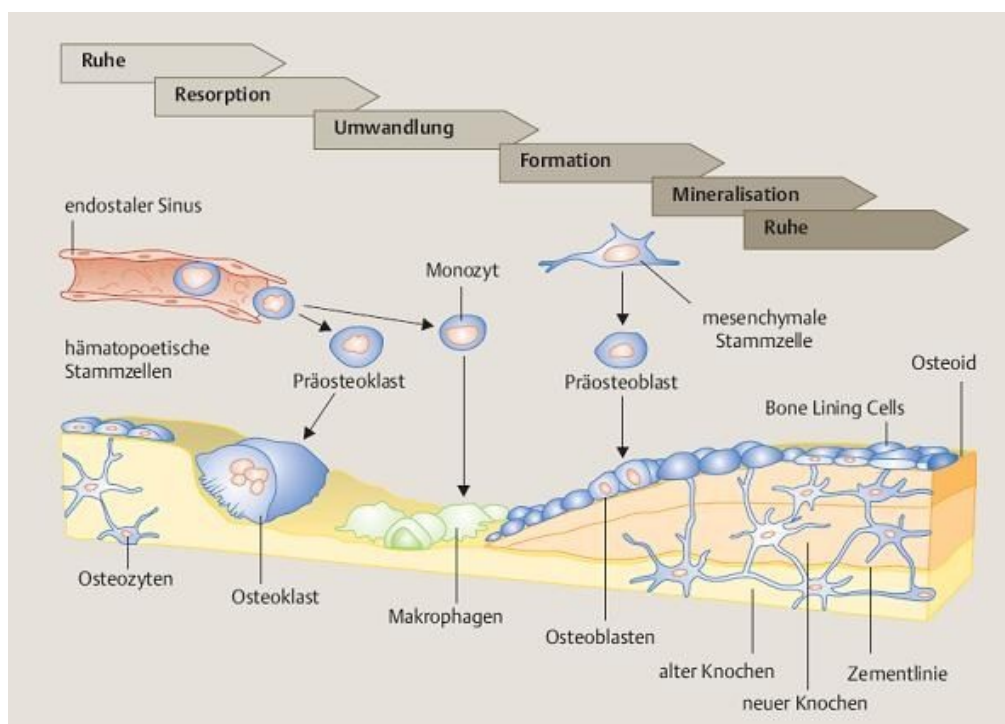


Abbildung 1: Bone Remodelling [7]

Die ständige Remodellierung im Knochenstoffwechsel basiert auf der Aktivität von drei verschiedenen Zellarten, den sogenannten Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten. Diese Umbauvorgänge spielen aber nicht nur beim Kieferwachstum, sondern auch beim Zahndurchbruch beziehungsweise dem Zahnwechsel eine wesentliche Rolle [6]. Des Weiteren ist seit langem bekannt, dass der Alveolarknochen schneller umgebaut wird als die anderen Skelettknochen [8].

Die normale altersbedingte Involution beziehungsweise die sogenannte senile Osteoporose [4] des Knochens, die durch die allmähliche Abnahme der osteogenetischen Prozesse im Vergleich zur osteoklastischen Aktivität bedingt ist, stellt den physiologischen Prozess des Remodelling dar.

Im Gegensatz dazu steht der unphysiologische Remodelling-Vorgang, welchem auf Grund der direkten Druckbelastung auf die Gingiva und den darunter liegenden Alveolarknochen durch schleimhautgetragenen Zahnersatz sogar teils pathologischer Charakter zugeordnet wird. Kennzeichnend für diesen unphysiologischen Vorgang sind die raschen und formverändernden Resorptionen am Kieferkamm. Der Knochenabbau wird außerdem durch die Kombination von schlechtsitzenden Prothesen und einer noch vorhandenen natürlichen Gegenbezahnung beschleunigt.

Die fortschreitende osteoklastische Umstrukturierung beziehungsweise der daraus resultierende nachweisbare Rückgang von Knochendichte sowie Knochenhöhe nach Entfernung der Dentition und somit dem Ausbleiben des knochenerhaltenden Reizes durch die Übertragung der Kaufkraft über die Zahnwurzeln auf den Kiefer zeigt, welche grundlegende Bedeutung das Vorhandensein einer Bezahnung für den strukturellen Erhalt des Kieferknochens hat [9-11].

Mit welcher Geschwindigkeit die Resorption allerdings vorangeht, hängt außerdem von verschiedenen Faktoren ab:

- Knochendichte
- Hormonelle Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel
- Parodontale Vorerkrankungen mit weitreichender Zerstörung des Alveolarknochens [4]
- Kaudruckbelastung durch schleimhautgetragenen Zahnersatz [4, 12]

### 1.2.1 Einteilung

Mit dem Verlust der Zähne beginnen bereits 15 Wochen später sowohl transversale als auch horizontale atrophiebedingte Resorptionsprozesse im Alveolarfortsatz. Die Knochenqualität des Alveolarknochens sowie das Ausmaß der Atrophie werden durch verschiedene Klassifikationen eingeteilt [12].

Nach umfassenden Untersuchungen an zahnlosen Unterkiefen erstellte **Atwood** [13] im Jahr 1971 eine morphologische Unterteilung der Alveolarkammatrophie des Unterkiefers wie folgt (Abb. 2 ,Tab. 1):

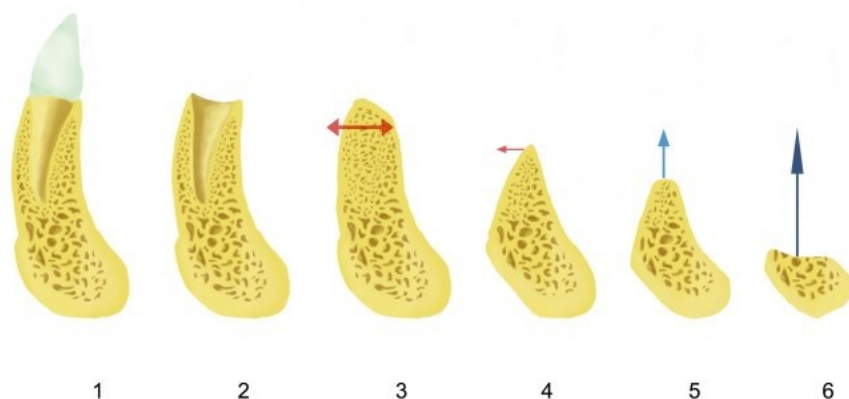


Abbildung 2: Resorptionsklassen I-VI für den UK nach Atwood [14]

RKL I	bezahnt
RKL II	Alveole post extractionem
RKL III	Kiefer hoch
RKL IV	Kiefer hoch und schmal
RKL V	Kiefer abgerundet und flach
RKL VI	Kiefer konkav atrophiert

Tabelle 1: Resorptionsklassen I-VI für den UK nach Atwood [12]

Basierend auf den Untersuchungen von Atwood erstellte **Fallschüssel** eine morphologische Einteilung der Atrophie des zahnlosen Oberkiefers [15] (Abb. 3,Tab. 2).

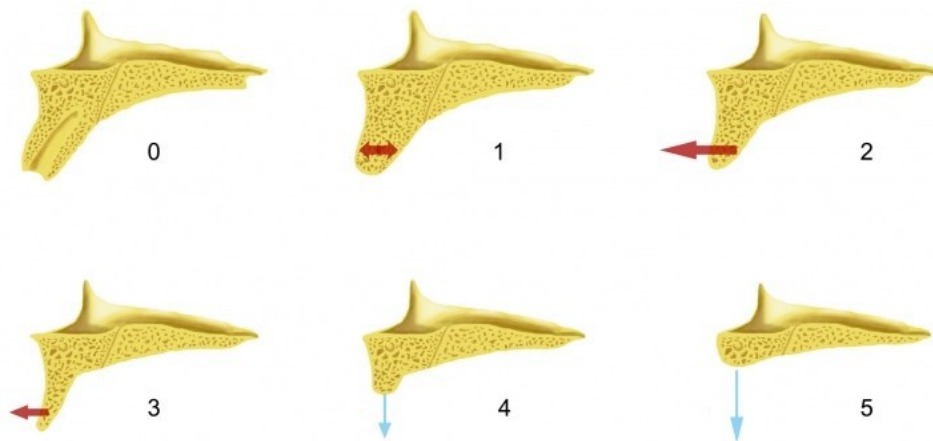


Abbildung 3: Resorptionsklassen 0 – 5 für den OK nach Fallschüssel [14]

RKL 0	bezahnt
RKL I	Kiefer breit und hoch
RKL II	Kiefer schmal und hoch
RKL III	Kiefer scharfkantig hoch
RKL IV	Kiefer breit und flach
RKL V	Kiefer völlig atrophiert

Tabelle 2: Resorptionsklassen 1-5 für den OK nach Fallschüssel [12]

Die Unterteilung nach **Cawood und Howell** ist eine pathophysiologische Klassifikation [12] der Alveolarknochenatrophy, die sechs Resorptionsklassen beschreibt [4, 16] (Tab. 3):

RKL I	bezahnter Kieferkamm
RKL II	leere Alveole unmittelbar nach der Extraktion
RKL III	die Alveole ist verheilt, der Alveolarfortsatz ist hoch, breit und abgerundet
RKL IV	hoher, aber scharfer, messerschneidenartiger Kieferkamm
RKL V	mäßig breiter, jedoch deutlich höhenreduzierter Alveolarfortsatz
RKL VI	vollständig resorbierter Processus alveolaris maxillae. Im Extremfall bildet der hochatrophe Kieferkamm mit dem harten Gaumen eine Ebene

Tabelle 3: Resorptionsklassen nach Cawood und Howell [16]

Bei der Klassifikation von **Lekholm und Zarb** hingegen wird die Knochenqualität durch das Verhältnis von kortikalem zu spongiösem Knochen analysiert und dahingehend in Grade unterteilt, wobei Grad I vorwiegend kortikalen und Grad IV vorwiegend spongiösen Knochen beschreibt [12] (Abb. 4, Tab. 4):

Klasse	Spongiosa	Kompakta
1	wenig	überwiegend, homogen
2	engmaschig	breit
3	engmaschig	dünn
4	weitmaschig	dünn

Tabelle 4: Knochenqualität nach Lekholm und Zarb [12]

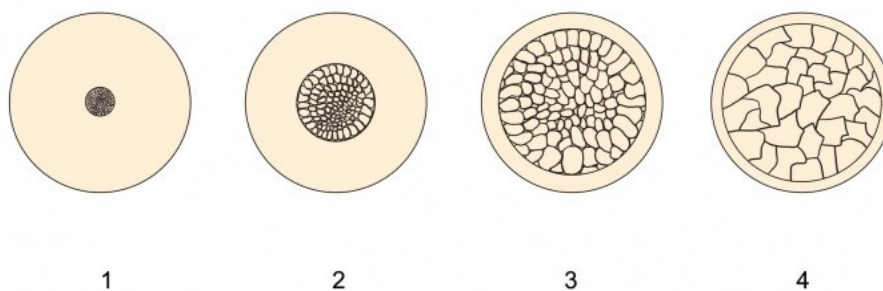


Abbildung 4: Klassifikation Knochenqualität nach Lekholm und Zarb [14]

## 1.3 Sinusaugmentation

### 1.3.1 Allgemein

Es gibt vier Paare von Nasennebenhöhlen: Die Kieferhöhle (Sinus maxillaris), die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales), die Stirnhöhle (Sinus frontalis) und die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidales). Diese sind luftgefüllte, mit Schleimhaut ausgekleidete Räume innerhalb des Gesichtsschädels, welche mit der Nasenhöhle in Verbindung stehen [17].

Die Kieferhöhle wurde erstmals im Jahr 1489 von Leonardo da Vinci dargestellt und später von dem englischen Anatomen Nathaniel Highmore dokumentiert. Sie liegt innerhalb der Maxilla, ist die größte der Nasennebenhöhlen und wird nach inferior vom Alveolarfortsatz des Oberkiefers begrenzt [18].

### **1.3.1.1 Indikation**

Wenn die Höhe des Alveolarfortsatzes als Folge einer Atrophie in diesem Bereich deutlich reduziert ist, und somit eine Implantation auf Grund des zu geringen Angebotes von Hart- und Weichgewebe nicht möglich ist, benötigt es als Basis für eine hohe Langzeiterfolgsrate von Implantaten einer Erhöhung des Kieferkammes durch augmentative Maßnahmen, mit welchen das Knochenvolumen vermehrt werden kann [4, 12].

In der dentoalveolären Chirurgie wird folglich häufig Knochen benötigt, um knöcherne Defekte aufzufüllen oder um eine Sinuslift-Augmentation mit anschließender Implantation zu ermöglichen. Knochenersatzmaterialien spielen dabei schon seit einigen Jahren eine wichtige Rolle in der regenerativen Zahnmedizin [19, 20]. Diese Ersatzmaterialien können sowohl osteokonduktive (Leitschiene für knöchernes Nachbargewebe), als auch osteoinduktive (Bildung von neuem Knochengewebe) Eigenschaften besitzen [12, 21].

### **1.3.2 OP - Techniken**

Derzeit werden verschiedene Indikationsstellungen, zahlreiche alternative Techniken, sowie unterschiedliche "biologisch aktive" Wirkstoffe und biokompatible Materialien zum Knochenaufbau herangezogen. Jede Art von Augmentationsmaterial kann in Kombination mit einer Vielzahl an chirurgischen Techniken angewandt werden, was dazu führt, dass es eine große Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten gibt. Darüber hinaus werden in der klinischen Praxis heutzutage ständig neue Techniken und neue „Wirkstoffe“ eingeführt, was die Auswahl der Behandlungsvariante durchaus etwas erschweren kann [22].

Eine Möglichkeit für eine geführten Knochenregeneration, stellt dabei die „Guided Bone Regeneration (GBR)“ dar. Hier wird Knochenersatzmaterial mittels Membran, welche als Barriere zwischen Augmentationsmaterial und Weichgewebe dient und so durch Abhalten des umliegenden Weichgewebes eine ungestörte Knochenneubildung ermöglicht, stabilisiert. Die Membran wird mittels Titan - Pins oder Nähten fixiert und kann resorbierbar oder nicht - resorbierbar sein. Um allerdings eine neuerliche Operation für die Entfernung einer nicht - resorbierbaren Membran zu vermeiden, werden in der oralen Chirurgie fast

ausschließlich resorbierbare Membranen, aus Kollagen oder synthetischen Polymeren, verwendet [9].

Die am häufigsten verwendete, sowie auch dokumentierte Technik zur Anhebung des Kieferhöhlenbodens ist die laterale Fenstertechnik, welche bereits 1976 von Tatum auf einem Kongress in Birmingham, Alabama vorgestellt wurde [23]. 1980 publizierten Boyne und James die additive Verwendung von Biomaterialien bei der lateralen Fenstertechnik, um mittels dieser die Schneider'sche Membran anzuheben und so die Knochenbildung zu fördern [24]. Seither wurden zahlreiche Artikel über Modifikationen dieser Techniken, wie auch über neue Augmentationsmaterialien veröffentlicht [25].

Welche Technik der Sinusbodenelevation oder Augmentation ein\*e Chirurg\*in bei einem\*einer bestimmten Patient\*in wählt, hängt sowohl von der Präferenz des\*der Chirurgen\*in als auch von der Anatomie des\*der Patient\*in ab. Entscheidende Faktoren dabei sind das verfügbare, vertikale Knochenangebot, beziehungsweise die Knochendichte, um die Primärstabilität für die inserierten Implantate zu gewährleisten.

Bis heute werden zwei Haupttechniken für die Sinusbodenelevation bei Implantatinsertion verwendet: Die direkte bzw. laterale und die indirekte bzw. krestale Sinusbodenelevation oder Osteotom - Technik (Abb. 5, Abb. 6).

Diese Techniken können entweder mittels zweizeitiger Verfahren bei dem lateralen Zugang, oder mittels einzeitigem Verfahren von lateral beziehungsweise krestal erfolgen [26, 27].

Direkte/laterale Fenstertechnik:

Bei dieser Technik wird von bukkal ein Knochendeckel in die laterale Wand der Kieferhöhle präpariert, wobei durch das geschaffene Fenster die Kieferhöhlenschleimhaut direkt dargestellt wird. Diese wird dann vorsichtig abgelöst und mit dem Knochendeckel in Richtung kranial angehoben, um die entstandene Kavität mit Knochenersatzmaterialien füllen zu können [4, 25, 28, 29].

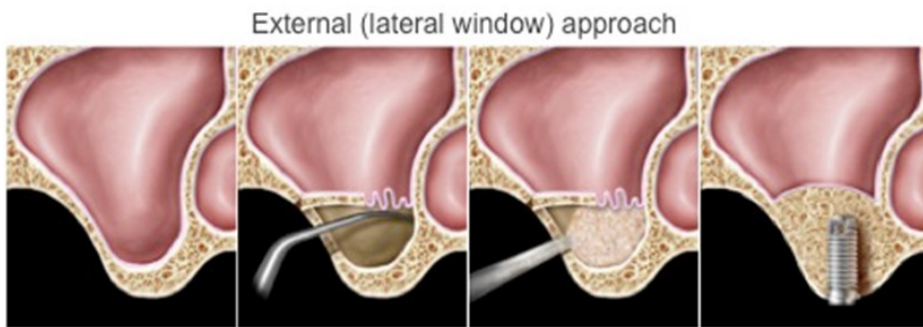


Abbildung 5: laterale Fenstertechnik [30]

Indirekter/krestaler/transalveolärer Zugang:

Summers [31] beschrieb 1994 einen weiteren Zugang, bei dem konische Osteotome mit zunehmenden Durchmessern für die krestale/transalveoläre Präparation verwendet werden, um den Sinusboden anzuheben und somit eine höhere Primärstabilität der anschließend inserierten Implantate zu erreichen [26, 32]. Diese Technik ist in der Regel jedoch nur bei ausreichendem, horizontalen Knochenangebot und einer Restknochenhöhe von 5 mm oder mehr indiziert [26, 27].



Abbildung 6: krestaler Zugang Sinuslift

Trotz des Vorliegens einiger Modifikationen haben sich das chirurgische Prinzip sowie auch die Technik des lateralen Fensterzuganges seither nicht wesentlich verändert [33].

Auch wenn wir mittlerweile sogar auf mehr als 30 Jahre klinischer Forschung und chirurgischer Erfahrung mit vielen Innovationen in Technik sowie Technologie zurückblicken, gibt es jedoch noch immer keinen klaren Konsens hinsichtlich der Transplantatmaterialien, beziehungsweise welche chirurgische Technik zu den besten klinischen Ergebnissen führt [25].

### 1.3.3 Materialien

Neben autogenen Knochentransplantaten können auch andere Ersatzmaterialien wie allogene, xenogene, phylogene oder alloplastische Transplantate zum Knochenaufbau verwendet werden [12] (Tab. 5, Tab. 6).

autogen/autolog	von dem*der Patient*in selbst
allogen	von einem anderen Individuum derselben Spezies
xenogen	von einer fremden Spezies
alloplastisch	körperfremde, synthetisch hergestellte Materialien

*Tabelle 5: Gruppeneinteilung der Knochenersatzmaterialien [12]*

Autogene Knochentransplantate gelten allerdings aufgrund ihrer osteoinduktiven, osteokonduktiven und osteogenetischen Eigenschaften aus physiologischer Sicht für die Knochenbildung nach wie vor als der Goldstandard unter den Transplantationsmaterialien [12, 21, 25, 26, 34-36]. Die osteogenetische Wirkung der Ersatzmaterialien kann jedoch nur dann erzielt werden, wenn in den Materialien auch knochenbildende Zellen (Osteoblasten) vorhanden sind. Abhängig von der Indikation beziehungsweise dem Ausmaß der Augmentation können zur Entnahme des autogenen Knochens sowohl intraorale als auch extraorale Regionen verwendet werden. Intraorale Entnahmestellen für autogene Transplantate sind die retromolare Region, das Kinn, der Tubenbereich, die Spina nasalis anterior, die Crista Zygomatica sowie auch der Processus Coronoideus. Bei größerem Knochenbedarf empfiehlt sich die Entnahme aus extraoralen Regionen wie zum Beispiel dem Beckenkamm, der Calvaria oder dem Tibiakopf [12].

Aspekte wie Komplikationen an der Entnahmestelle, ein größerer Zeitaufwand (zusätzliche Transplantatentnahme und Anpassung), die größere Belastung für den\*die Patienten\*in selbst, sowie die zusätzliche Morbidität und Resorption des Eigenknochens sind dabei nicht zu vernachlässigen [21, 37]. Anfänglich ist der autogene Knochen zur Augmentation vor allem aus der Beckenregion entnommen worden [33].

menschlicher Knochen:		
autogene Transplantate	allogene Transplantate	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• intraoral</li> <li>• extraoral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fresh Frozen Bone</li> <li>• gefriergetrockneter Knochen</li> <li>• demineralisierter, gefriergetrockneter Knochen</li> </ul>	
Knochenersatzmaterialien:		
xenogene Transplantate	phytogene Transplantate	alloplastische Transplantate
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bovin (Rind)</li> <li>• porcin (Schwein)</li> <li>• equin (Pferd)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantate basierend auf natürlichen Korallenformen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymere</li> <li>• Biokeramiken</li> <li>• Trikalziumphosphate</li> <li>• bioaktive Gläser</li> <li>• biphasische Kalziumphosphate</li> <li>• Hydroxylapatite</li> <li>• Mischformen</li> </ul>

Tabelle 6: Einteilung der Knochenersatztransplantate [12]

Als Knochenersatzmaterialien dienen in der Zahnmedizin gegenwärtig xenogene Transplantate (Xenografts), vor allem die aus bovinem Knochen (z.B. Bio-Oss), welche durch ihre osteokonduktiven Eigenschaften, sowie die leichte Herstellungsweise und, bei richtiger Anwendung, auch ohne das Risiko einer Krankheitsübertragung, hervorstechen [12]. Dies ist, insbesondere bei bovinen Produkten, durch hohe Erfolgsraten in unterschiedlichen Studien mit verschiedenen Indikationen und Beobachtungszeiträumen dargelegt [38-41]. Zu den xenogenen Materialien zählen aber nicht nur die von Rind, Schwein und Pferd, sondern auch phytogene Produkte, welche auf Basis einer natürlichen Korallenform beruhen.

Bei den allogenen Transplantaten hingegen sollte „Fesh Frozen Bone“ auf Grund der Möglichkeit verschiedener Krankheitsübertragungen nicht mehr genutzt werden. Da bei mineralisierten Knochentransplantaten die Mineralien zur Blockierung mancher, die Knochenbildung stimulierender Faktoren wie z.b. Bone

Morphogenetic Factors (BPM's) führen, wurden, um dem entgegenzuwirken, demineralisierte Transplantate entwickelt. Trotzdem muss man beim Einsatz dieser Materialien die mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten berücksichtigen, weshalb allogene Knochenblöcke heute mindestens auf HIV-1 und -2, HBV, HCV und Syphilis getestet werden. Die alloplastischen Materialien bzw. Alloplasts wie z.B. „Hard Tissue Replacement Polymer (HTR)“ sind komplett künstlich hergestellt und werden meist vor allem zum Füllen von Defekten herangezogen. Die Anwendung von phytogenen Transplantaten ist in der zahnärztlichen Chirurgie bzw. Implantologie hingegen nicht weit verbreitet [12].

## 1.4 Implantate

In der wissenschaftlichen Stellungnahme „Implantologie in der Zahnheilkunde“ der DGZMK und der DGI heißt es wie folgt: „Implantate sind künstliche Pfeiler, die zur Verankerung von Zahnersatz, Epithesen und kieferorthopädischen Behandlungsmitteln etc. eingesetzt werden. Neben der hohen Funktionalität liegen die Vorteile dieser Therapieform in der stabilen und langfristig knochenerhaltenden Verankerung [42].

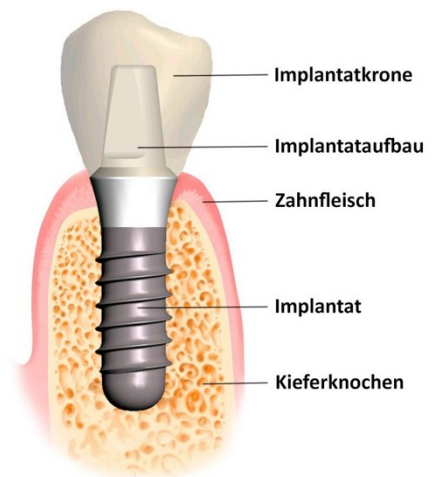


Abbildung 7: Aufbau Implantat [1]

### 1.4.1 Allgemein

Ziel der enossalen dentalen Implantologie ist es, mit dem Einbringen eines alloplastischen Materials in zylindrischer oder konischer Form in den Kieferknochen einen belastbaren Kontakt der Implantatoberfläche zum Knochen (Osseointegration) herzustellen, welcher eine spätere sowohl funktionell als auch ästhetisch ausgewogene, prothetische Verankerung ermöglicht. Osseointegrierte Implantate dienen außerdem der Wiederherstellung beziehungsweise der Unterstützung der Kaufunktion und sind in der zahnärztlichen Chirurgie mittlerweile nicht mehr wegzudenken. Ihr Einsatzbereich erstreckt sich von der prothetischen Indikation über die Kieferorthopädie bis hin zur Traumatologie oder der Anwendung nach tumorchirurgischen Eingriffen [36, 43].

Bedeutende Erkenntnisse über die knöcherne Integration dentaler Implantate lieferte der schwedische Orthopäde Professor Per-Ingvar Brånemark (Abb. 8) mit seiner Grundlagenforschung, bei der er die hohe Akzeptanz von Titan im menschlichen Knochengewebe entdeckte und erläuterte, dass Knochengewebe direkt an das gesetzte Titanimplantat heranwächst und infolgedessen alle Unebenheiten der Metalloberfläche knöchern ausgefüllt werden [44]. Das von ihm konzipierte Implantat aus Titan entspricht bis auf kleinen Anpassungen den Implantaten, die heutzutage verwendet werden. Auch wenn es bereits Alternativen (z.B. Implantate aus Zirkonoxid) gibt, gilt Titan in Reinform gegenwärtig weiterhin als Material der Wahl [9, 12].

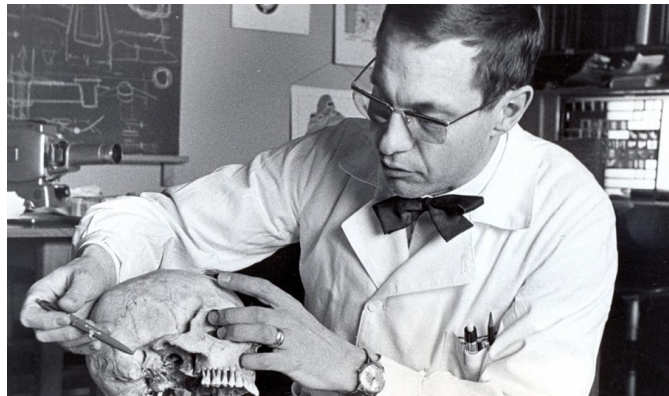


Abbildung 8: Prof. Dr. Per-Ingvar Brånemark

Abbildung 9: Brånemark an seinem Arbeitsplatz in der Universität Göteborg [45]

### **1.4.1.1 Indikationen**

Verschiedene Indikationsstellungen wie Einzelzahn­lücken, Freiendsituationen aber vor allem zahnlose Kiefer eignen sich für das Setzen zahnärztlicher Implantate. Ein weiteres wichtiges Indikationsgebiet stellt die funktionelle und ästhetische Rehabilitation von Personen mit angeborenen Fehlbildungen (z.B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten) sowie Personen nach erfolgter Tumor­chirurgie dar [12, 43].

Anzahl, Dimension sowie Position der Implantate müssen dabei so gewählt werden, dass es aus statischer Sicht durch die Kra­fteinwirkung der geplanten implantatgetragenen, restaurativen Versorgung nicht zu einer Überbelastung dieser Implantate kommt. Wenn an der für die Implantatpositionierung geplanten Stelle

ein Defekt des Alveolarknochens vorliegt und dadurch die Implantation nicht möglich beziehungsweise die Langzeitstabilität nicht gewährleistet ist, können oftmals augmentative Maßnahmen zur Knochenregeneration indiziert sein. Durch die Einführung verkürzter und durchmesserreduzierter Implantate und deren wissenschaftliche Etablierung ist es aber mittlerweile in einigen Fällen möglich auf aufwändige Augmentationen vor der eigentlichen Implantation verzichten zu können [36, 46].

### 1.4.2 Zeitpunkt der Implantation

Der Implantationszeitpunkt ist ein wesentlicher Faktor, den der Operateur individuell anhand verschiedener Aspekte (z.B. Implantationsregion, Weichgewebe, Knochengewebe) festlegen muss. Chen und Buser haben diesbezüglich 2008 die Implantationszeitpunkte in 4 Gruppen eingeteilt [47, 48].

Sofortimplantation / immediate implant placement	keine Weichgewebs- oder Knochenheilung. Die Implantation erfolgt direkt nach der Extraktion
frühe Implantation mit Weichgewebeheilung (4-8 Wochen post extractionem) / early implant placement	das Weichgewebe ist verheilt, der Knochen zeigt keine signifikante Heilung
frühe Implantation mit teilweiser Knochenheilung (12-16 Wochen post extractionem) / early implant placement	das Weichgewebe ist verheilt, der Knochen zeigt ebenfalls eine signifikante Heilung
Spätimplantation ( $\geq$ 6 Monate post extractionem) / late implant placement	komplett verheilte Alveole [47]

Tabelle 7: Einteilung nach Zeitpunkt der Implantation [20]

Eine wichtige Voraussetzung für die Sofortimplantation ist ein dicker gingivaler Biotyp sowie eine intakte, breite ( $>1$  mm) vestibuläre Knochenlamelle. Wünschenswert ist eine möglichst atraumatische Extraktion, um keinen- oder nur minimalen parodontalen Knochenverlust zu erzielen. Wenn jedoch nur ein dünner

gingivaler Biotyp vorliegt, besteht die Lamelle oft nur aus Bündelknochen welcher später verloren geht und wodurch es schlussendlich zu Rezessionen kommt.

Ein klarer Vorteil der Frühimplantation mit Weichgewebsheilung besteht durch das Vorhandensein von 3-5 mm an zusätzlicher, keratinisierter Gingiva und somit auch der Möglichkeit einen dicken, gut durchbluteten Mukoperiostlappen zu heben, welcher für die Heilung von großem Nutzen ist und verringert die Notwendigkeit einer zusätzlichen Weichgewebsaugmentation. Bei ausgedehnten, periapikalen Knochenläsionen kann man hingegen auf die Frühimplantation mit partieller Knochenheilung zurückgreifen, um dem Knochen zusätzliche Zeit zur Regeneration zu geben [49, 50].

Die Spätimplantation in die vollständig ausgeheilte Alveole, welche schon von Branemark beschrieben wurde, stellt historisch gesehen den klassischen Implantationszeitpunkt dar [44]. Da diese aufgrund der langen Behandlungsdauer für den\*die Patient\*in die unattraktivste Option ist, wird sie nur dann angewandt, wenn sie unbedingt notwendig ist. Indikationen für eine Spätimplantation können neben patientenspezifischen Gründen (z.B. traumatischer Zahnverlust im jungen Alter, Schwangerschaft) auch standortspezifische Gründe (z.B. große apikale Knochenläsionen, ankylosierte Zähne, radikuläre Zysten), bei denen zu wenig Knochenvolumen für eine Sofort- oder Frühimplantation vorhanden ist, sein. Bei all diesen Indikationsstellungen für die Spätimplantation wird vom International Team for Implantology (ITI) die Durchführung eines Socket Graftings nach der Extraktion empfohlen [51].

### **1.4.3 Erfolgskriterien**

Heutzutage gilt die Osseointegration als Voraussetzung für ein funktionsfähiges Implantat im Knochen [9, 52]. Unter Osseointegration versteht man die direkte, funktionelle und strukturelle Anlagerung von lebendem Knochen an die Oberfläche eines belasteten Implantates [43, 52, 53]. Diese entsteht durch die Knochenbildung (Osteogenese) bei der Einheilung des Implantates und entspricht der Wund- oder Frakturheilung des Knochens. Eine weitere wesentliche Voraussetzung für die komplikationslose Osseointegration sowie die daraus folgende hohe Sekundärstabilität eines Implantates, ist eine anfänglich ausreichende Primärstabilität [53, 54]. Diese wird als die biometrische Stabilität

unmittelbar nach Implantatinsertion definiert [54]. Auch die Restknochenhöhe des Alveolarkammes, sowie Augmentationen sind von Bedeutung. Studien zufolge liegt bei Implantationen mit simultanem lateralen Sinuslift die empfohlene Restknochenhöhe (RKH) des Alveolarknochens bei mindestens 3 - 5 mm, da diesbezüglich eine signifikant höhere Implantatüberlebensrate festgestellt wurde [27, 55].

#### **1.4.4 Implantatversagen**

Trotz des hohen Erfolges von enossalen Implantaten kann es zwangsläufig zu Misserfolgen kommen. Der multifaktorielle Hintergrund für Implantatkomplikationen und -versagen wurde bereits von Esposito [56] und seinen Mitarbeitern ausführlich dargestellt. Die wichtigsten Ursachen für Implantatversagen in einem frühzeitigen Stadium scheinen jedoch neben mangelnder Primärstabilität, vor allem chirurgische Traumata, perioperative Kontaminationen sowie okklusale Überbelastungen zu sein [57]. In der Literatur wird außerdem berichtet, dass bei einer Restknochenhöhe von 1 - 3 mm bei einer Implantation mit simultanem Sinuslift ein höheres Risiko für Implantatversagen bestehen kann [27]. Zudem berichten einige darüber, dass schwere kardiologische Erkrankungen aber auch Nikotinabusus, vorausgegangene Parodontitiden, schlecht eingestellter Diabetes, Bestrahlung sowie Bisphosphonatgabe den Implantaterfolg reduzieren. Vor allem bei Osteoporosefällen die mit Bisphosphonaten therapiert wurden, besteht ein höheres Risiko für Implantatversagen [36, 58-61].

### **1.5 Antibiotika**

#### **1.5.1 Allgemein**

Antibiotika sind Arzneimittel, welche in der Zahnmedizin sowohl zur perioperativen Prophylaxe (z.B. Endokarditisprophylaxe [12]), als auch zur lokalen oder systemischen Therapie von bakteriellen Infektionen eingesetzt werden [62, 63].

Aus dem zahnmedizinischen Alltag, insbesondere aus der zahnärztlichen Chirurgie und der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sind Antibiotika demnach nicht mehr wegzudenken. Zudem werden sie auch bei anderen medizinischen Verfahren wie beispielsweise bei Transplantationen oder auch in der

orthopädischen Chirurgie erfolgreich angewendet und zählen weltweit zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten [64].

Im jährlichen epidemiologischen Bericht des European Centre for Disease Prevention and Control aus dem Jahr 2019 lag der durchschnittliche Gesamtverbrauch (im ambulanten und Krankenhaussektor zusammen) von Antibiotika zur systemischen Verabreichung in der EU/im EWR sogar bei 19,4 definierten Tagesdosen (DDD) pro 1000 Einwohner und Tag. Im Vergleich dazu lag der durchschnittliche Gesamtverbrauch im Jahr 2018 noch bei 20,1 DDD pro 1000 Einwohner und Tag. Insgesamt wurde jedoch im Zeitraum von 2010 bis 2019 für die EU/den EWR ein statistisch signifikanter Rückgang beobachtet [65].

### **1.5.2 Grundlagen**

Gelingt es Bakterien, die Haut- oder Schleimhautbarriere zu überwinden, können diese in das Körpergewebe eindringen. Durch die rasche Reaktion des unspezifischen Immunsystems gelingt es dem Körper aber in den meisten Fällen, diese Bakterien bereits zu beseitigen, bevor Krankheitszeichen auftreten. Ist dies allerdings nicht der Fall, weil sich die Bakterien rascher vermehren als die körpereigene Abwehr diese vernichten kann, entsteht eine Infektionskrankheit mit Entzündungszeichen [12, 66, 67].

Insbesondere Menschen mit einem schwachen Immunsystem, mit Autoimmunerkrankungen, Kinder mit einer unreifen Immunabwehr und ältere Menschen, bei denen das Immunsystem nachlässt, haben ein erhöhtes Risiko für derartige Infektionen [68].

Als Folge dessen werden zur Behandlung dieser Infektionskrankheiten Substanzen benötigt, welche die Bakterien schädigen und dadurch deren weitere Vermehrung unterbinden, ohne jedoch körpereigenen Zellen zu beeinträchtigen. Diese Substanzen können ihre Wirkung entweder durch bakteriostatische (Hemmung des Wachstums und der Vermehrung von Bakterien) oder bakterizide (Abtötung der Bakterien) Effekte erzielen [12, 66, 67]. In der Zahnmedizin besteht der Großteil der odontogenen Infektionen meist aus Mischinfektionen, welche durch aerobe und anaerobe Keime entstehen [12].

Auf Grund der Ergebnisse vieler mikrobiologischer Untersuchungen, sowie der bekannten Antibiotikaempfindlichkeit des oralen Keimspektrums, gelten  $\beta$ -Laktam-Antibiotika nach wie vor als das Mittel der Wahl zur Behandlung odontogener Infektionen [12, 69-71]. Da allerdings immer die Möglichkeit besteht, dass Nebenwirkungen bzw. Resistenzen auftreten, ist ein sorgsamer und gewissenhafter Einsatz dieser Arzneimittel von großer Bedeutung [62, 64, 72-75].

### **1.5.3 Indikation**

Verabreichungsdauer, Dosierung sowie die Wahl eines Antibiotikums richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung und dem damit verbundenen Erregerspektrum. Abhängig von den Entzündungszeichen kann eine Antibiotikatherapie über einige Tage bis hin zu mehreren Wochen (z.B. bei Osteomyelitis) notwendig sein [71]. Ziel ist es, dadurch eine lokale bakterielle Ansiedelung oder Ausbreitung zu verhindern [74].

Grundsätzlich gibt es zwei Arten der Indikationsstellung für eine Antibiotikatherapie:

#### Therapeutische Indikation

- Abszesse (Risikopatient\*in, Fieber, Schluckbeschwerden etc.)
- bakterielle Entzündungsinfiltrate
- Aktinomykose
- infektiöse Osteitis, Osteomyelitis,
- eitrige Sialoadenitis,
- aggressive, nekrotisierende oder topisch therapierefraktäre Gingivitis, Parodontitiden
- verschmutzte Wunden [76]

#### Prophylaktische Indikation:

Die prophylaktische Antibiotikagabe dient in der Zahnmedizin in erster Regel der Endokarditisprophylaxe. Momentan unterliegt diese noch einem Diskussionsprozess und es gibt dazu noch keine allgemein gültigen Richtlinien. Durch die Prophylaxe soll der Organismus vor einer Bakteriämie, welche abhängig vom Eingriff unterschiedlich oft vorkommen kann, geschützt werden [9, 74, 77].

### 1.5.4 Antibiotika - Therapie

Im Allgemeinen kann man bei der prophylaktischen AB - Therapie zwischen einer lokalen und einer systemischen Therapie unterscheiden:

Indikationen für lokale Prophylaxe:	Indikation für systemische Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bisphosphonattherapie</li><li>• Radiatio im Mund - Halsbereich</li><li>• oralchirurgische Eingriffe (Risikoabschätzung)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endokarditisrisiko</li><li>• immunsupprimierte Personen</li><li>• Personen mit Gelenksersatz (TEP)</li><li>• Schwangere und Stillende Patientinnen [74]</li></ul>

*Tabelle 8: Einteilung der Antibiotika - Prophylaxe*

Die systemische Therapie kann über eine orale oder parenterale Gabe erfolgen, wobei im zahnmedizinischen Bereich die orale Einnahme im Vordergrund steht. Die Nebenwirkungen reichen von Übelkeit und Hautausschlägen bis hin zu allergischen Reaktionen bzw. anaphylaktischem Schock, weshalb eine ausführliche Anamnese von großer Bedeutung ist.

Bei der lokalen Therapie handelt es sich meist um die Behandlung von vor allem parodontalen, sowie periimplantären Infektionen, bei denen das Antibiotikum nach erfolgter Reinigung direkt in die einzelnen Taschen appliziert wird. Dadurch wird im Bereich der Infektion eine hohe Konzentration des Antibiotikums angestrebt. Auch wenn es auf Grund der fehlenden, gastroenteralen Belastung zu einer Reduktion mancher Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen kommt, ist die lokale Therapie dennoch mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von Allergien verbunden und für die Patienten\*innen von höherem finanziellem Aufwand. Das Risiko einer Resistenzentwicklung der Bakterien gegenüber dem Antibiotikum besteht aber nicht nur bei der systemischen, sondern auch bei der lokalen Therapie [78].

Bei der „Single-Shot“ - Verabreichung (Tab. 9) geht es in erster Linie um die Verhinderung der perioperativen Keimverschleppung in die Blutbahn. Die

Antibiotikagabe über mehrere Tage oder Wochen hingegen dient der Verhinderung einer lokalen, bakteriellen Ansiedelung bzw. Ausbreitung.

	Indikation	Dosierung/Einnahmedauer
Single-Shot-AB-Gabe	systemisches Risiko bei bakterieller Streuung	doppelte Einzeldosis 1 Stunde vor dem Eingriff
1x Wiederholungs-dosis	lange OP-Dauer (> 3 Stunden, > 2,5 Wirkstoff-Halbwertszeiten)	Zweitdosis nach ca. 3-4 Stunden
Kurzzeitantibiotikagabe	eingriffsbezogene Risikosituation	normale Tageswirkdosis für 4-5 Tage (oder länger)
Langzeitantibiotikagabe	lokale Risikosituation	normale Tageswirkdosis bis über die Nahtentfernung hinaus (14 Tage oder länger) [74]

Tabelle 9: Übersicht Antibiotika – Konzept nach Grazer Lehrmeinung

Wie in der Allgemeinmedizin gibt es auch im zahnmedizinischen Bereich verschiedene Vorgehensweisen für eine therapeutische Behandlung (Tab. 9). Abgesehen von der Parodontologie kommt in der Zahnmedizin überwiegend die kalkulierte Therapie zum Einsatz, da insbesondere akute Krankheitsbilder ein rasches Handeln erfordern und eine mikrobiologische Keimbestimmung aus Zeitgründen oft nicht gegeben ist [70]. Hier steht die Verwendung des effektivsten und am wenigsten toxischen Antibiotikums im Vordergrund der Therapie [78].

Formen der Antibiotikatherapie:	
kalkulierte Therapie	orientiert sich an den wahrscheinlich zu erwartenden Erregern und deren Empfindlichkeit
gezielte Therapie	nach Infektionseintritt mit bakteriologischem Befund und Antibiogramm
systemische Therapie	orale oder intravenöse Gabe
lokale Antibiotikatherapie	heute sehr eingeschränkte Indikation (z. B. Parodontologie) [79, 80]

Tabelle 10: Formen der Antibiotika – Therapie [79]

### **1.5.4.1 Wahl des Antibiotikums**

Wichtige Kriterien, die bei der Auswahl des Antibiotikums unter Betracht gezogen werden sollten:

- Das Wirkspektrum des gewählten Antibiotikums soll breit genug sein um die Bakterien, welche die Infektion verursacht haben abzutöten oder zu hemmen, jedoch ohne dabei die physiologische Besiedelung der Bakterien des Magen-Darm-Traktes zu zerstören.
- Das Antibiotikum sollte wenn möglich einen bakteriziden Effekt erzielen.
- Jegliche Vorerkrankungen sowie Dauermedikationen müssen berücksichtigt werden, um Wechselwirkungen vorzubeugen.
- Das Antibiotikum muss am Ort der Infektion seine Wirkung erreichen.
- Die Dauer der AB-Gabe muss über einen ausreichend langen Zeitraum erfolgen [81].

### **1.5.5 Beta-Laktam-Antibiotika**

Bereits im Jahr 2002 hat die DGZMK eine wissenschaftliche Stellungnahme zum Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin publiziert, welche auf diversen publizierten Studien basiert und auch heute noch Gültigkeit besitzt. Mittel der ersten Wahl stellen dabei die  $\beta$ -Laktam- Antibiotika dar [69, 70, 76].

Alle  $\beta$ -Laktam-Antibiotika sind chemisch durch einen  $\beta$ -Laktamring charakterisiert. Sie binden durch die Aufspaltung des  $\beta$ -Laktamringes an sogenannte Penicillinbindeproteine (PBP) in der bakteriellen Zellwand, wodurch sie eine Quervernetzung von Aminosäuren im Peptidoglykan (Murein) der Zellwand inhibieren und dadurch letztlich eine Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese bewirken. Ein wichtiges PBP ist die Transpeptidase. Penicilline reagieren irreversibel mit dieser. Wird sie gehemmt, kann kein neues Zellmaterial mehr gebildet werden. Nicht nur Penicilline, sondern unter anderem auch Monobactame, Carbapeneme und Cephalosporine zählen zu den  $\beta$ -Laktam-Antibiotika [6, 68, 82], wobei letztere keine Routine - Antibiotika sind und erst nach Antibiogramm angewendet werden sollten [67].

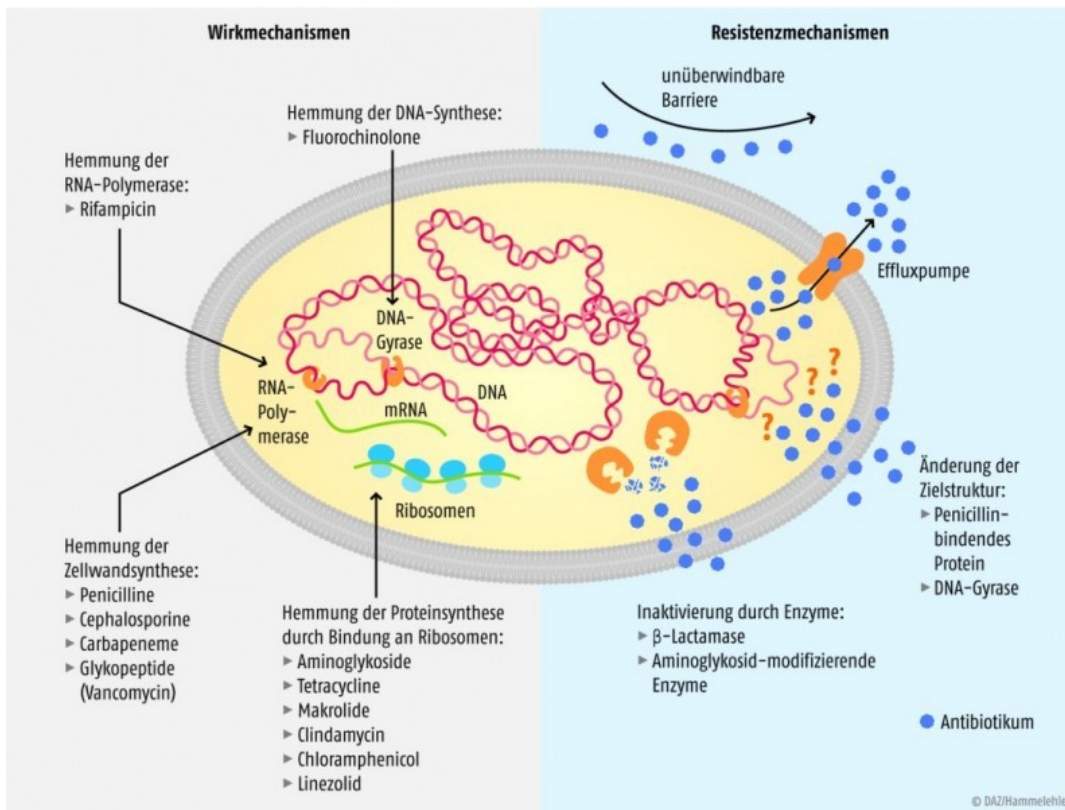


Abbildung 10: Wirk- und Resistenzmechanismus der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika [83]

In zahlreichen, zahnärztlichen Studien zeigt sich die Kombination eines  $\beta$ -Laktam-Antibiotikums, insbesondere eines Aminopenicillin (z.B. Amoxicillin) mit einem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z.B. Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) auch bei schwereren Infektionen durch  $\beta$ -Laktamase bildenden Bakterien als besonders effektiv [67, 69, 70, 72, 80, 84-88].

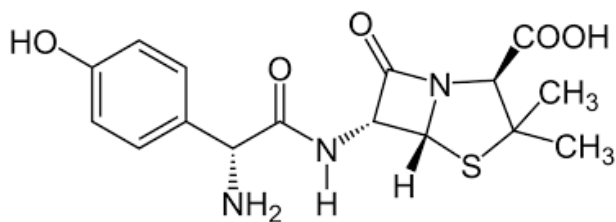


Abbildung 11: Strukturformel Amoxicillin [89]

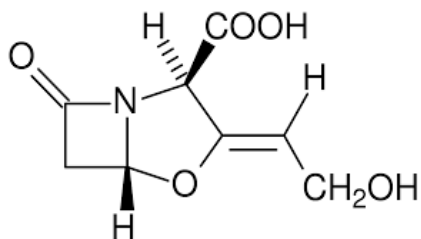


Abbildung 12: Strukturformel Clavulansäure [90]

Auch bei der Clavulansäure handelt es sich um ein  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum. Diese hat zwar eine schwache antibakterielle Wirkung, wird aber aufgrund der effektiven  $\beta$ -Laktamase Hemmung häufig in Kombination mit Amoxicillin angewendet [91].

Bei Personen mit einer verifizierten Allergie auf  $\beta$ -Laktam-Antibiotika wird als Alternative Clindamycin empfohlen [72, 87, 88]. Auf Grund der im Vergleich zu den Penicillinen häufiger auftretenden Nebenwirkungen wird Clindamycin von Experten jedoch trotzdem nur bei Vorliegen einer Penicillinallergie zur Therapie empfohlen [87]. Als weitere Ausweichpräparate stehen Makrolide wie z.B.: Erythromycin, Roxithromycin oder Clarithromycin zur Verfügung [69, 72, 82].

### **1.5.6 Antibiotikaresistenz und Nebenwirkung**

Unter Antibiotikaresistenz versteht man die Widerstandsfähigkeit eines Mikroorganismus gegenüber einer antimikrobiellen Substanz. Dadurch können sich resistente Erreger trotz der Gegenwart dieser Substanz ungehemmt vermehren und wachsen [63, 74].

Die Antibiotikaresistenz steigt in allen Teilen der Welt auf ein gefährlich hohes Niveau an und ist eine der größten Bedrohungen für das globale Gesundheitswesen. Eine unsachgemäße Verschreibung beschleunigt den Prozess der Antibiotikaresistenzentwicklung. Es entstehen neue Resistenzmechanismen, die sich weiterverbreiten und gewöhnliche Infektionskrankheiten wie Lungenentzündung, Tuberkulose, Sepsis etc. werden schwieriger und manchmal sogar unmöglich zu behandeln. Dies führt zu weniger effektiven Behandlungen, längeren Krankenhausaufenthalten, höheren medizinischen Behandlungskosten und einer erhöhten Sterblichkeit [63].

Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht jedoch darin, dass  $\beta$ -Laktam - Antibiotika durch bakterielle Enzyme wie z.B.  $\beta$ -Laktamasen zerstört werden können [12, 67, 92].

"Antimicrobial resistance" (AMR) ist ein Begriff aus dem englischen Sprachraum, der im Gegensatz zum Terminus der „Antibiotikaresistenz“, welche sich lediglich auf Resistenzen bei Bakterien beschränkt, Resistenzen gegenüber Wirkstoffen sowohl bei Bakterien als auch bei Pilzen, Parasiten und Viren beschreibt [68].

Auch hier ist die Behandlung von Infektionen erschwert und somit das Risiko von Krankheitsausbreitung, schwerer Krankheit und Tod erhöht. Die Medikamente werden unwirksam, die Infektionen verbleiben im Körper, und das Risiko einer Ausbreitung auf andere erhöht sich [93, 94].

Im Allgemeinen kann man zwischen zwei Arten der Resistenz, nämlich der natürlichen Resistenz und der erworbenen Resistenz, unterscheiden:

Die angeborene Immunität stellt einen Teil der natürlichen Resistenz dar. Wenn natürlich vorkommende Erreger, deren Genom nicht mutiert ist, von vornherein aufgrund ihrer Stoffwechseleigenschaften Resistenzmechanismen gegen ein Antibiotikum besitzen, spricht man von natürlicher Resistenz dieser.

Bei der erworbenen Resistenz hingegen wird ein anfänglich empfindlicher Erreger nach Exposition mit einem Antibiotikum resistent gegen dieses. Die Resistenz erfolgt nicht unmittelbar, sondern durch eine allmähliche Abnahme der Empfindlichkeit des Erregers gegenüber dem Wirkstoff des Antibiotikums. Von klinisch größerer Bedeutung ist die erworbene Resistenz.

Je häufiger ein bestimmtes Antibiotikum eingesetzt wird, desto wahrscheinlicher ist das Vorkommen resistenter Erreger. Problematisch wird dies, wenn solche Stämme ihre Resistenzen untereinander teilen und multiresistent werden [70, 95, 96].

Obwohl die meisten Antibiotika heutzutage sicher und gut verträglich sind, können diese trotzdem Nebenwirkungen hervorrufen. Mögliche Nebenwirkungen können sein:

- Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit)
- Pilz-Infektionen (im Mund-, Rachen-, oder Intimbereich)
- allergische Reaktionen der Haut [97]

Seltene, aber sehr wichtige Nebenwirkungen der Penicilline sind allergische Reaktionen verschiedenen Schweregrades. Diese können von harmlosen Hautausschlägen (betreffen etwa 5% der zu behandelnden Personen) bis hin zu anaphylaktischem Schock reichen [12, 67].

## **1.6 Placebo**

Als „Placebo“ werden Arzneimittel beschrieben, welche keinen aktiven wirksamen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten. Inhaltsstoffe von Placebo-Präparaten sind beispielsweise Stärke, Laktose, Cellulose oder auch physiologische Kochsalzlösung [98-100].

### **1.6.1 Wirkung**

Die Gabe eines Placebos kann sowohl einen erwünschten Effekt (z.B. Genesung) als auch einen unerwünschten Effekt (z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit), eine sogenannte „Nocebo-Effekt“, haben. Ausschlaggebend dafür ist eine Veränderung der seelischen Situation der Person als Resultat der Behandlung. Für die Wirkung des Placebos spielt somit sowohl die Konditionierung als auch die Erwartungshaltung der Person eine ausschlaggebende Rolle. Auf diese Art lösen Placebo - Medikationen über das zentrale Nervensystem (ZNS) eine biologische Antwort im menschlichen Organismus aus (neurobiologischer Effekt).

Dieser „Placebo-Effekt“ ist durch eine Vielzahl von klinischen wie auch experimentellen Studien belegt [101].

Die Voraussetzung für den „Placebo-Effekt“ ist demnach die bewusste Wahrnehmung der Behandlung durch den\*die Patient\*in selbst, was bedeutet, dass eine Placebo - Gabe bei bewusstlosen, sedierten oder auch narkotisierten Personen keine Wirkung erzielen würde [66, 99].

### **1.6.2 Placebo kontrollierte Studiendesigns**

Da es im Einzelfall unmöglich zu evaluieren ist, ob eine erfolgreiche Therapie das Resultat eines Wirkstoffes oder aber der therapeutischen Umstände war, benötigt es einer Gegenüberstellung. Somit muss mit einem gewissen Kontingent an Patienten\*innen die Wirkung eines Arzneistoffes (Verum) im Vergleich zu der eines Placebos statistisch festgelegt und getestet werden. Dies stellt das Grundprinzip Placebo - kontrollierter Studien dar. Beim Vorliegen schwerer Erkrankungen darf die Vergleichsgruppe allerdings nicht mit einem Placebo behandelt werde [66].

## 2 Material und Methoden

Um die Thematik dieser Diplomarbeit zu erläutern, wurde eine Literaturrecherche mittels diverser Internetquellen wie Pubmed, Medline, Wiley, Cochrane Library sowie Onlinebibliotheken (insbesondere Google Books) durchgeführt. Außerdem wurden Fachbücher aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, sowie aus privatem Bestand zur Recherche herangezogen. Die Bücher umfassten die Fachgebiete der allgemeinen Pharmakologie, der allgemeinen Chirurgie, der zahnärztlichen Chirurgie, sowie der Implantologie. Es wurde ausschließlich bereits publizierte Literatur herangezogen.

Zusätzlich dazu wurde die Studie „The effect of systemic antibiotics on post-surgical complications and patient-centered outcomes in patients undergoing implant surgery with guided bone regeneration and simultaneous sinus floor elevation“, kurz „Syst AB + Sinus“, mit Studienbeginn im April 2021, eingeleitet. Die Erstellung diverser Studiendokumente (Studienprotokoll, Case Report Form (CRF), Aufklärungsbogen, Quelldatenbogen, VAS-Fragebogen, Checklisten) war, neben der Erstellung des Ethikkommissions - Antrags, ein Hauptbestandteil der vorliegenden Diplomarbeit und essenziell für das positive Ethikvotum.

Basierend auf diesem Studienmodell wurde in der Literatur nach ähnlichen Studien gesucht. Die Schlagwortsuche erfolgte mittels PubMed und beinhaltete verschiedene Kombinationen diverser themenrelevanter Suchbegriffe wie: antibiotic, systemic antibiotic, prophylactic antibiotic, antibiotic prophylaxis, implant, oral implant, dental implant, implant failure, guided bone regeneration, bone augmentation, alveolar bone augmentation, sinus floor elevation, sinus elevation, sinus lift.

Für die Literatursuche wurden sowohl klinische Studien als auch randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert worden sind, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurde für die Literatursuche der Filter „human“ angewandt.

Der Ausschluss andere Studien erfolgte auf Grund von:

- Sprache (weder Deutsch noch Englisch)
- Vertrauenswürdigkeit (keine eindeutigen Angaben)
- mangelnde Informationen / zu wenig Inhalt
- Abstract weicht vom Thema ab
- Titel weicht vom Thema ab

Die Suche nach der Keyword - Kombination „Sinus Floor Elevation“ AND „Antibiotics“ beziehungsweise „Sinus Floor Elevation“ AND „Antibiotics“ AND „Implant“ ergab 2 Treffer. Beide dieser Studien mussten aber aufgrund der Themenabweichung verworfen werden.

## 2.1 Methodik des Literaturscreenings

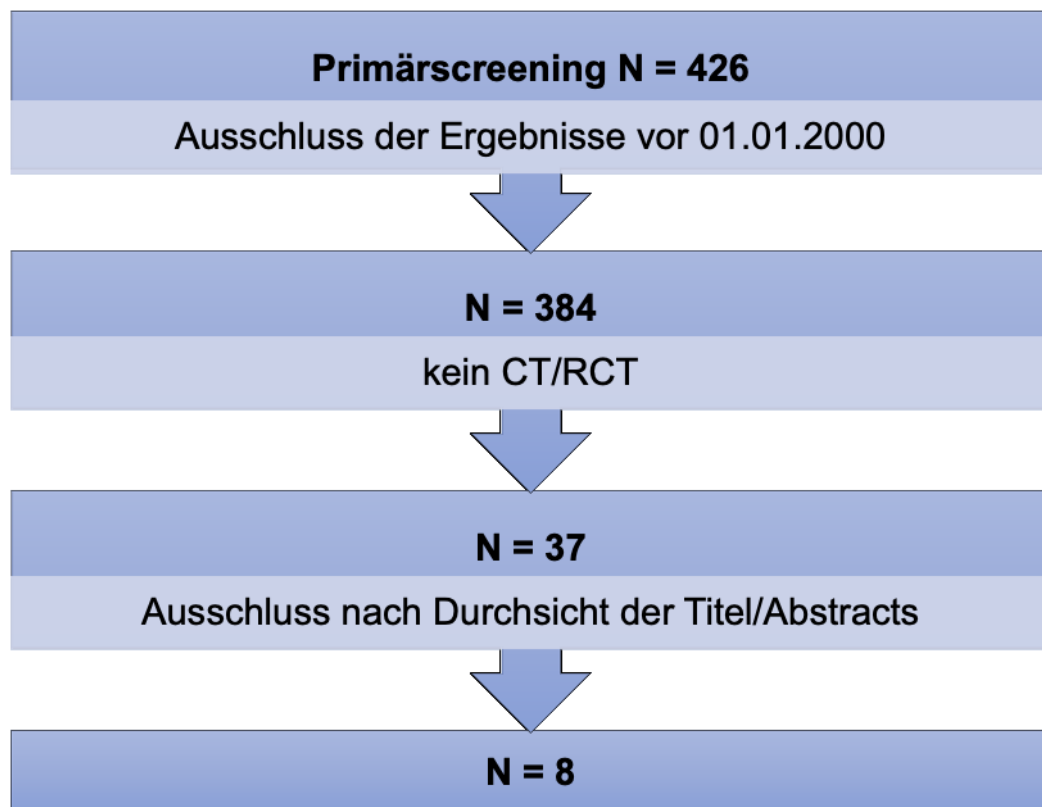


Abbildung 13: Methodik des Literaturscreenings mittels PubMed

## **2.2 Vorstellung der geplanten Multi Center Untersuchung**

Die im September 2020 im Zuge dieser Diplomarbeit eingereichte Untersuchung ist eine Folgestudie zweier klinischer Studien zur Analyse der Notwendigkeit einer Antibiotikaverabreichung im Rahmen von einfachen Implantationen sowie Implantationen mit simultanem Knochenaufbau.

Bei beiden Vorgängerstudien wurde durch die Verabreichung systemischer Antibiotika weder im Hinblick auf patientenzentrierte Ergebnisse noch auf das Auftreten postoperativer Komplikationen ein Vorteil im Vergleich zur Placebo Gruppe festgestellt. (Tan et al. 2013, Payer et al. 2020)

## **2.3 Ziel der Studie**

Das primäre Ziel der Untersuchungen in der Studie, ist die Erhebung und Evaluierung der Wirkung einer perioperativen, systemischen Antibiotikagabe im Vergleich zu einem Placebo - Medikament bei dentaler Implantat - Therapie mit geführter Knochenregeneration (GBR) und simultaner Sinusbodenelevation hinsichtlich patientenzentrierter Ergebnisse (PROM). Das sekundäre Ziel der Studie ist die Evaluierung der Auswirkung einer systemischen Antibiotikagabe auf postoperative Komplikationen bei Patient\*innen, die sich einer oralen Implantat - Therapie mit gleichzeitiger lateraler Sinusbodenelevation und geführter Knochenregeneration (GBR) unterziehen.

## **2.4 Studiendesign**

Die Studie wird als randomisierte, doppelt – verblindete, multizentrische (gepoolte Daten), Placebo-kontrollierte, klinische Studie (RCT) durchgeführt. Jedes Zentrum führt in eigener Verantwortung eine separate klinische Studie durch.

Das Grazer Zentrum stellt den 7 Kooperationszentren diverse Studienunterlagen, sowie die Studienmedikation zur Verfügung und bekommt im Anschluss die Studiendaten der Kooperationszentren für die Auswertung zur Verfügung gestellt.

### **2.4.1 Studienablauf**

Für die Untersuchung werden 30 Patient\*innen (15 Personen pro Gruppe) aus dem Grazer Zentrum mit jeweils 7 Kooperationszentren (a 15 Personen pro Gruppe) verglichen.

Die Patient\*innen müssen Zahnlücken und eine Alveolarkammatrophy im Oberkiefer - Seitenzahnbereich aufweisen, die eine Implantation mit simultaner Guided Bone Regeneration (GBR) + Sinusbodenelevation zulässt. In weiterer Folge werden die Patient\*innen zufällig einer der 2 Behandlungsgruppen zugeteilt (Test-, oder Kontrollgruppe).

Präoperativ werden 2g Amoxicillin p.o. 1 Stunde vor dem Eingriff und zusätzlich 500mg Amoxicillin p.o. 8 Stunden nach dem Eingriff, sowie 500 mg Amoxicillin p.o. 3-mal täglich für die darauffolgenden 3 Tage verabreicht. Anstelle des Antibiotikums wird der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht.

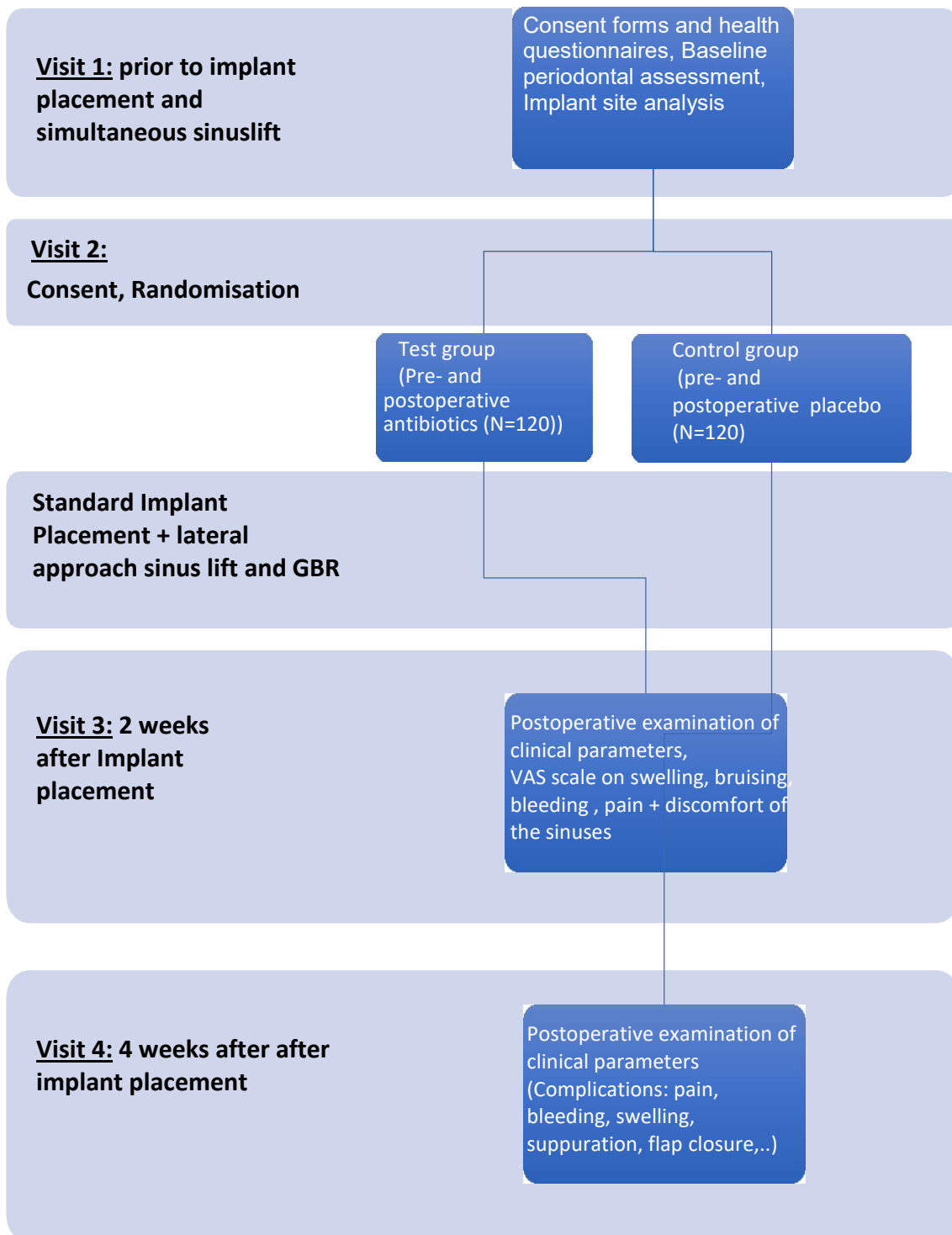
Die postoperative Erhebung der klinischen Parameter für postoperative Komplikationen, wird 2, 4 und 16 - 20 Wochen, sowie 6 Monate nach dem operativen Eingriff durchgeführt.

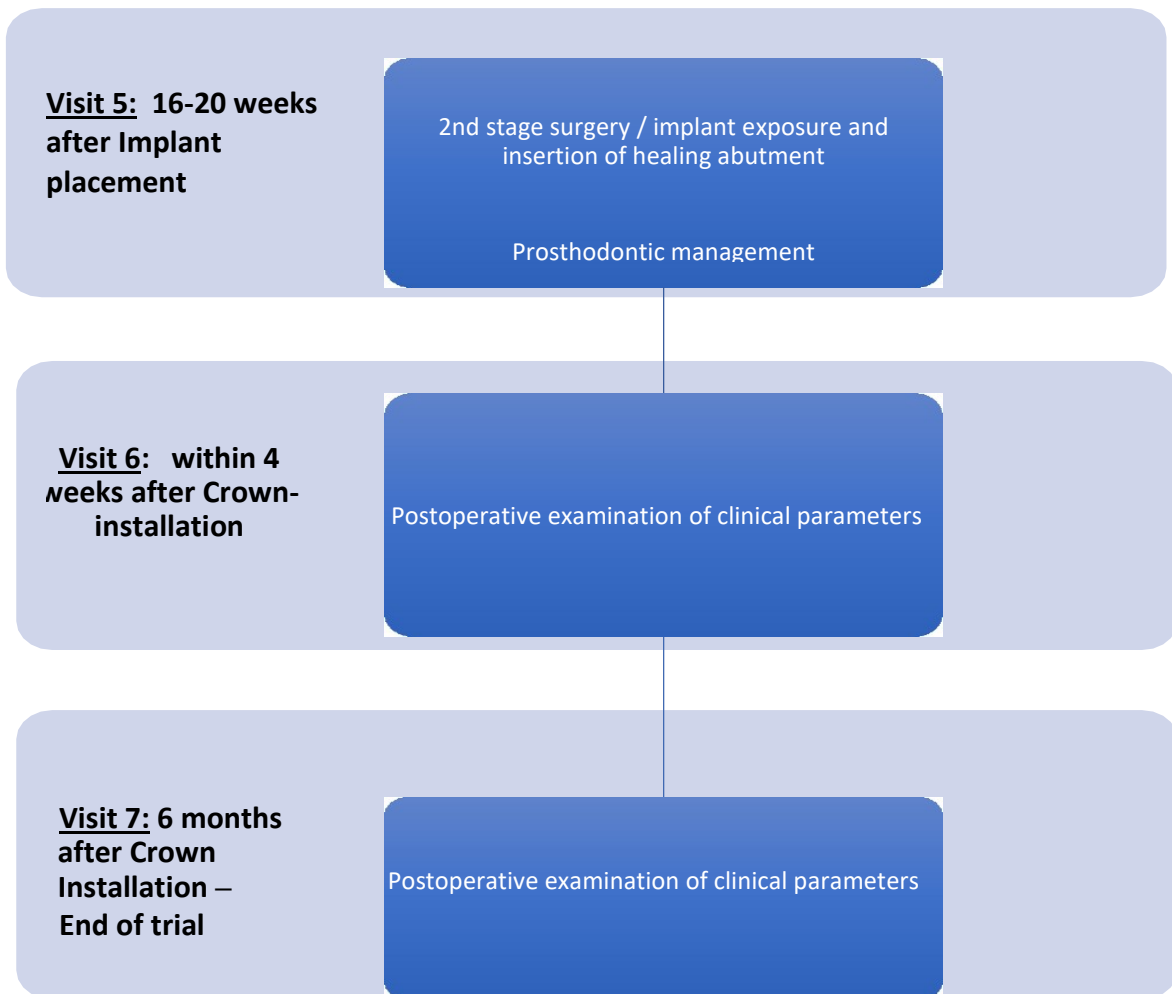
Zusätzlich werden Schmerz, Schwellung, Hämatombildung und Blutung, sowie Nasenbluten, verstopfte Nase, Schleimabsonderung, Druckgefühl im Nasenbereich und Geruchsstörungen zwischen dem 1. und 7., sowie dem 14. postoperativen Tag erhoben.

Eine abschließende radiologische Untersuchung ist 6 Monate nach prothetischer Versorgung der Implantate vorgesehen.

Eine routinemäßige Nachuntersuchung findet 12 Monate nach prothetischer Versorgung der Implantate statt. Dabei wird die Region anhand von periapikalen Röntgenaufnahmen und parodontalen Parametern (FMPI, FMBI und PD) auf Knochenverlust und eventuellen Implantatverlust untersucht.

### 2.4.1.1 Flow – Chart Studienablauf





## 2.5 Teilnehmer\*innen - Auswahl

### 2.5.1 Einschlusskriterien

Alle Teilnehmer\*innen muss die unten aufgeführten Einschlusskriterien erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu können:

- Medizinisch gesunder Erwachsener (ASA-Klassifikation I-II), Alter  $\geq$  21 Jahre alt.
- Nicht-Raucher\*in, ehemalige\*r Raucher\*in (aufgehört  $\geq$  5 Jahre); leichte\*r Raucher\*in mit weniger als 10 Zigaretten/Tag
- Nicht allergisch gegen Amoxicillin/Penicillin-Antibiotika, NSAIDS oder Maisstärke

- Zahnlücken im posterioren Oberkiefer in einem oder 2 posterioren Quadranten mit einem Alveolarknochendefekt, der eine Sinusbodenelevation erfordert und die Implantation von bis zu 3 Zahnimplantaten und eine gleichzeitige GBR ermöglicht (Restkammhöhe 3-5 mm; pro Implantatstelle [27, 37, 55].
- Keine Anzeichen einer Pathologie der Sinusmembran und einer akuten Sinusitis, die eine laufende Behandlung erfordert.

### **2.5.2 Ausschlusskriterien**

Teilnehmer\*innen, auf welche bei Studienbeginn eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrifft, werden von der Studie ausgeschlossen:

- Medizinisch beeinträchtigte Teilnehmer\*innen (ASA-Klassifikation III-V)
- Allgemeine Kontraindikationen gegen eine Implantatbehandlung oder augmentative Verfahren (z. B. Immundefizienz, fortgeschrittene systemische Erkrankungen, Kortikosteroidmedikation)
- Personen, die Bisphosphonate/anti-angiogene/RANKL-Inhibitoren einnehmen oder eine lokale Radiotherapie erhalten
- Starke Raucher\*innen oder frühere starke Raucher\*innen (aufgehört < 5 Jahre;  $\geq 10$  Zigaretten/Tag)
- Allergisch auf Amoxicillin- oder Penicillin-Antibiotika, NSAIDS und / oder Maisstärke
- Einnahme jeglicher Form von Antibiotika in den letzten 3 Monaten oder Personen, die eine regelmäßige Antibiotikaprophylaxe vor der Zahnbehandlung benötigen
- Schwangere oder Stillende. Selbsterklärte Absicht, schwanger zu werden (bei allen weiblichen Patienten wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt).
- Notwendigkeit einer 2-zeitigen Sinusaugmentation.
- Akute oder nicht beherrschte symptomatische Sinusitis
- Typ-1-Implantation (Sofortimplantation nach Extraktion)

- Notwendigkeit einer gleichzeitigen Weichgewebe-Augmentation
- Restknochenhöhe von > 5mm.
- Personen im Alter < 21 Jahre alt

### **2.5.3 Studienmedikation**

Das in der Studie verschriebene Medikament ist Amoxicillin, als Amoxicillin Trihydrat, in Kapselform (500mg pro Kapsel) zur oralen Einnahme.

Das Medikament läuft unter dem Handelsnamen "Moxilen" und wird von der "Allerheiligen" - Apotheke in Wien vertrieben. Die in der Studie als Placebo verwendete Referenzsubstanz, ist Amylum Maydis (Maisstärke), die ebenfalls in Kapselform (500mg pro Kapsel) bereitgestellt wird. Beide Studienmedikamente werden bei Raumtemperatur unter 30 Grad Celsius gelagert.

### **2.5.4 Medizinische Untersuchung**

Der medizinische Gesundheitszustand wird mit Hilfe von standardisierten Gesundheitsfragebögen erfasst. Die Aufnahme in die Studie wird auf Patienten\*innen mit einem Score von eins oder zwei gemäß der Klassifizierung des körperlichen Zustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) beschränkt [102].

Medizinisch beeinträchtigte Personen (ASA-Klassifikation III-V), allgemeine Kontraindikationen gegen eine Implantatbehandlung oder augmentative Verfahren (z. B. Immunschwäche, fortgeschrittene systemische Erkrankungen, Kortikosteroidmedikation), sowie Behandlungen oder Erkrankungen die einen Einfluss auf den Knochen oder den Knochenstoffwechsel oder nicht-mineralisierten Gewebes haben können (z. B. Bisphosphonate oder lokale Radiotherapie), sind Gründe für den Ausschluss von dieser Studie.

#### **2.5.4.1 Messwerte**

- Radiologische Untersuchung (Panoramaröntgen und DVT)
- Auswertung der postoperativen Komplikationen mittels "postoperative Komplikationen" - Formular

- Auswertung der VAS-Parameter mittels „VAS – Fragebogen“
- Parodontale Parameter (FMPI, FMBI, BOP und PD)
- Implantatstabilität (Eindrehmoment)

### 3 Ergebnisse

Die folgende systematische Übersicht, welche die im Punkt „Material und Methode“ beschriebenen Schlagworte widerspiegelt, soll zur Erläuterung der Thematik über die Notwendigkeit einer systemischen Antibiotikagabe bei Implantationen mit augmentativen Maßnahmen beitragen.

Für die Literatursuche wurden retrospektive klinische Studien wie auch randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert worden sind, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wurde für die Literatursuche der Filter „human“ angewandt.

Durch das Primärscreening konnten 426 Ergebnisse ausfindig gemacht werden, welche nach weiteren Eingrenzungen auf 384 Ergebnisse reduziert werden konnten. Mit dem Setzen des Filters „Clinical Trial / Randomized Clinical Trial“ reduzierte sich die Anzahl der Suchergebnisse auf 37. Nach weiterer Durchsicht der 37 verbliebenen Studien, konnten aufgrund der Titel und Abstracts bereits einige dieser Studien ausgeschlossen werden. Schlussendlich wurden aus dem potenziellen Studienkontingent acht dieser Studien zur Literaturanalyse herangezogen:

1: Payer M, Tan WC, Han J, Ivanovski S, Mattheos N, Pjetursson BE, Zhuang L, Fokas G, Wong MCM, Acham S, Lang NP; International Team for Implantology (ITI) Antibiotic Study Group. The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcome measures of oral implant therapy with simultaneous guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2020 May;31(5):442-451. doi: 10.1111/clr.13580. Epub 2020 Feb 17. PMID: 31957070. [103]

2: Karaky AE, Sawair FA, Al-Karadsheh OA, Eimar HA, Algarugly SA, Baqain ZH. Antibiotic prophylaxis and early dental implant failure: a quasi-random controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2011 Spring;4(1):31-8. PMID: 21594217. [104]

3: Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, Leone M, Todisco M, Torchio C, Testori T, Galli F, Felice P. Effectiveness of

prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2010 Summer;3(2):135-43. PMID: 20623038. [105]

4: Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, Landriani S, Leone M, Magliano A, Pellitteri G, Todisco M, Torchio C. Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2008 Spring;1(1):23-31. PMID: 20467641. [106]

5: Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N. The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb;25(2):252-9. doi: 10.1111/clr.12124. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23406290. [107]

6: Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Román P, Pla R, Carrete J, de Petro J, Orive G. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol.* 2009 Winter;2(4):283-92. PMID: 20467604. [108]

7: Tan WC, Ong M, Han J, Mattheos N, Pjetursson BE, Tsai AY, Sanz I, Wong MC, Lang NP; ITI Antibiotic Study Group. Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy - a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb;25(2):185-93. doi: 10.1111/clr.12098. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23347336. [109]

8: Abu-Ta'a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008 Jan;35(1):58-63. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007. [110]

### 3.1 Tabellarische Übersicht der einbezogenen Studien:

Literatur	Studien - Typ	Gruppe	Medikation	Dosierung	Verabreichungs-Zeitpunkt	Teilnehmer - Anzahl
Payer M et al, 2020	RCT	T (test - group)	Amoxicillin	2 g + 500 mg + 3x 500 mg	1 h präoperativ 8 h post-OP Tag 1-3 post-OP	117
		C (control - group)	Placebo	2 g + 500 mg + 3x 500 mg	1 h präoperativ 8 h post-OP Tag 1-3 post-OP	119
Karaky AE et al, 2011	RCT	A	Amoxicillin	2 g	präoperativ	73
		B	Amoxicillin	2 g + 3x 500mg	präoperativ Tag 1-5 post-OP	79
		C	Amoxicillin + Clavulansäure	3x 625 mg	postoperativ Tag 1-5	88
Esposito M et al, 2010	RCT	AB	Amoxicillin	2 g	1 h präoperativ	252
		Placebo	Placebo	2 g	1 h präoperativ	254
Esposito M et al, 2008	RCT	AB	Amoxicillin	2 g	1 h präoperativ	158
		Placebo	Placebo	2 g	1 h präoperativ	158
Nolan R et al, 2012	RCT	T (test - group)	Amoxicillin	3 g	1 h präoperativ	27
		C (control - group)	Placebo	3 g	1 h präoperativ	28

Anitua E et al, 2009	RCT	AB	Amoxicillin	2 g	1 h präoperativ	52
		Placebo	Placebo	2 g	1 h präoperativ	53
Tan WC et al, 2014	RCT	PC (positive control)	Amoxicillin	2 g	1 h präoperativ	81
		T1 (test 1)	Amoxicillin	2 g	1 h postoperativ	82
		T2 (test 2)	Amoxicillin	2 g + 3x 500 mg	1 h präoperativ Tag 2-3 post-OP	86
		NC (negative control)	Placebo	2 g	1 h präoperativ	80
Abu-Ta'a M et al, 2008	RCT	AB	Amoxicillin	1 g + 2 g	1 h präoperativ Tag 1-2 post-OP	40
		kein AB	-	-	-	40

Tabelle 11: Studienübersicht Teil A

Literatur	Implantat – Anzahl (Gruppe)	Implantat – Verlust (Anzahl)	Augmentation / Sinuselevation	postoperative Komplikationen	Implantat - Überlebensrate (%)
Payer M et al, 2020	117	3	Ja / Nein	Vergleich T und C: (p > .05) Blutung, Schwellung, Schmerzen, Hämatom	97,4 %
	119	1	Ja/ Nein		99,2 %
Karaky AE et al, 2011	210 (A)	14	Ja (2,4%) / Ja (7,6%)	1 Kompl.	93,3 %
	266 (B)	13	Ja (3%) / Ja (9%)	2 Kompl.	95,1 %
	290 (C)	15	Ja (4,8%) / Ja (4,5%)	0 Kompl.	94,8 %

Esposito M et al, 2010	489 (AB)	7	Nein	11 Kompl.	98,6 %
	483 (Placebo)	13	Nein	13 Kompl.	97,3 %
Esposito M et al, 2008	341 (AB)	2	Nein	6 Kompl.	99,4 %
	355 (Placebo)	9	Nein	4 Kompl.	97,5 %
Nolan R et al, 2012	27 (T)	0	Nein	k.A.	100 %
	28 (C)	5	Nein	k.A.	82 %
Anitua E et al, 2009	52	2	Nein	6 Kompl.	96,1 %
	53	2	Nein	6 Kompl.	96,2 %
Tan WC et al, 2014	81 (PC)	0	Nein	5 Kompl. (1x Flap-opening, 1x suppuration, 2x swelling, 1x implant mobility)	100 %
	82 (T1)	0	Nein		100 %
	86 (T2)	0	Nein		100 %
	80 (NC)	1	Nein		98,75 %
Abu-Ta'a M et al, 2008	128	0	Nein	1 Kompl.	100 %
	119	5	Nein	4 Kompl.	95,8 %

Tabelle 12: Studienübersicht Teil B

## 4 Diskussion

Durch den Vergleich der im Abschnitt „Ergebnisse“ genannten Studien, wird eine Aktualisierung der Empfehlungen bezüglich der klinischen Notwendigkeit einer systemischen Antibiose bei Implantationen mit Knochenaugmentation, wie auch bei Sinusbodenelevationen, angestrebt.

Wie bereits im Punkt 2 „Material und Methode“ erwähnt, ergab die Keyword - Suche zur Antibiotikagabe bei Sinusbodenelevation nur zwei Treffer, welche beide aufgrund der Themenabweichung verworfen werden mussten. Bereits hier zeichnet sich die mangelnde Datenlage zu der antibiotischen Abschirmung bei Sinusbodenelevationen in der zahnärztlichen Implantologie ab.

Bei der von Tan et al untersuchten Studie wurden insgesamt 329 Patient\*innen in drei Antibiotika- und eine Placebogruppe eingeteilt (PC, T1, T2, NC). Es wurde festgestellt, dass bei der standartmäßigen Einzelzahn - Implantation eine prophylaktische, systemische Antibiose weder vor, nach oder vor und nach dem chirurgischen Eingriff zu einer Verbesserung der PROMs, beziehungsweise der Prävalenz von postoperativen Komplikationen führt. Postoperative Komplikationen im Sinne einer Wund - Dehiszenz, zeigten sich nur in der NC – Gruppe und beinhalteten 5% der Patient\*innen dieser Gruppe. Hinsichtlich Schmerzen, Schwellung, Eiterung und Implantat Stabilität konnten in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede eruiert werden. ( $P > 0.05$ ). Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus den RCTs von Abu -Ta'a et al und Anitua et al überein. In der Studie von Abu-Ta'a et al erhielten 40 Patient\*innen über einen Zeitraum von 2 Tagen 1 g Amoxicillin eine Stunde präoperativ und 2 g Amoxicillin postoperativ, wohingegen die 40 Patient\*innen der Kontrollgruppe keine Medikation erhielten. Bei der Studie von Anitua et al wurden 52 Patient\*innen jeweils 2 g Amoxicillin eine Stunde präoperativ verabreicht. Die 53 Patient\*innen der Placebo – Gruppe erhielten dieselbe Dosis in Form eines Placebos jeweils eine Stunde präoperativ. In beide Gruppen kam es bei zwei Teilnehmern zum Verlust eines Implantates und jeweils sechs Personen pro Gruppe erlitten postoperative Infektionen. Auch in diesen beiden Studien wurden hinsichtlich der postoperativen Komplikationen keine statistisch signifikanten Resultate im

Vergleich der AB - Gruppe mit der Placebo - Gruppe festgestellt ( $P > 0.05$ ) [26, 108, 110].

Karaky et al analysierte drei verschiedene Antibiotikaregime für das Setzen von Implantaten: präoperativ, postoperativ sowie prä- und postoperativ. Bei einer Gesamtzahl von 240 Patient\*innen zeigte sich bei 36 Patient\*innen (12 in Gruppe A, 11 in Gruppe B und 13 in Gruppe C) ein vorzeitiger Implantatverlust. Außerdem wurde dokumentiert, dass nur sehr wenige der behandelten Fälle Infektionen (1 in Gruppe A, 2 in Gruppe B und keine in Gruppe C), Dehiszenzen (0 / 1 / 1) oder Schmerzen (1 / 1 / 1) hervorgerufen haben. Folglich wurde in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen in Bezug auf die Rate des Implantatverlustes ( $P = 0,91$ ) oder der postoperativen Komplikationen festgestellt [104].

Bei der Vorgängerstudie, der im Zuge dieser Diplomarbeit eingeleiteten Studie, von Payer et al wurden insgesamt 236 Fälle analysiert. Bei 117 Patient\*innen in der Testgruppe (AB) und 119 Patient\*innen in der Kontrollgruppe (Placebo) wurde jeweils ein Implantat gesetzt. 2 g Amoxicillin oder 2 g eines Placebos wurden jeweils eine Stunde präoperativ und 500 mg acht Stunden postoperativ, sowie in den ersten drei postoperativen Tagen verabreicht. Drei Implantate in der Testgruppe, sowie ein Implantat in der Kontrollgruppe gingen verloren, woraus sich für die Testgruppe (mit Antibiotikum) eine Implantatüberlebensrate von 97,4 % und für die Kontrollgruppe (ohne Antibiotikum) eine Überlebensrate von 99,2 % ergibt. Dies führt zu einer Gesamtüberlebensrate der Implantate von 98,3 %. Für die Analyse der postoperativen Komplikationen wurden VAS - Werte für Blutung, Schwellung, Schmerz und Hämatombildung an den ersten sieben postoperativen, sowie am 14. postoperativen Tagen erhoben. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es diesbezüglich, wie auch in Bezug auf Dehiszenzen, Schmerzen, Schwellung, Eiterung und Implantatstabilität, zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede ( $p > .05$ ). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen folglich, dass eine systemische Antibiose bei gesunden Patient\*innen, welche sich einer oralen Implantat - Therapie mit simultaner GBR unterziehen, im Vergleich zur Placebo – Gruppe, keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die postoperativen Komplikationen beziehungsweise

auf die Implantatüberlebensrate ( $p > .05$ ) bewirkt. Es wurde weder ein zusätzlicher Nutzen noch eine Prävention postoperativer Komplikationen festgestellt [103].

Auch Nolan et al verglich in ihrer Studie eine Antibiotika- mit einer Placebogruppe. In der AB-Gruppe erhielten 27 Personen jeweils eine Stunde präoperativ 3 g Amoxicillin wohingegen die 28 Personen der Placebogruppe jeweils 3 g eines Placebos eine Stunde präoperativ verabreicht bekommen haben. Als postoperative Komplikationen wurden in dieser Studie Schwellung, Hämatombildung, Wunddehiszenz und Eiterung genannt. Mit Ausnahme der Hämatombildung, die in der Placebogruppe nach zwei Tagen signifikant höher war, wurden auch hier keine signifikanten Unterschiede angesichts postoperativer Komplikationen gefunden (Fisher's exact  $P = 0,051$ ). Es wurden insgesamt fünf Implantatverluste in der Placebogruppe (1 Verlust / Person) dokumentiert, wohingegen in der AB - Gruppe keines der Implantate verloren ging. Folglich wird in der Studie erläutert, dass die präoperative Gabe eines Antibiotikums im Vergleich zu einem Placebo, zu einer höheren Überlebensrate der Implantate führen kann (100 % vs. 82 %), wobei man hier durchaus die geringe Anzahl an Patient\*innen berücksichtigen muss. Auch dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Fisher's exact  $P = 0,051$ ) [107].

Nur in zwei der acht analysierten RCTs (Payer et al und Karaky et al) erfolgte im Zuge der Implantation eine simultane Knochenaugmentation, wobei diese bei der Studie von Karaky et al nur bei einer geringen Anzahl an Patient\*innen (2,4% in Gruppe A, 3% in Gruppe B, 4,8% in Gruppe C) durchgeführt wurde. Demzufolge lässt sich die mögliche Auswirkung der Knochenaugmentation auf die postoperativen Parameter oder den Implantatverlust in dieser Studie nicht eruieren. Angesichts des Implantatverlustes kann man in den Studien von Esposito et al (2008, 2010), Nolan et al (2012), Tan et al (2014) und Abu Ta'a et al (2008) erkennen, dass bei der Placebo - Gruppe mehr Implantate verloren gingen als in der Antibiotika - Gruppe, jedoch ist der prozentuelle Unterschied so gering, dass daraus keine relevanten Schlüsse gezogen werden können.

In den beiden randomisierten Studien von Esposito et al (2008, 2010) wurde die präoperative Verschreibung von 2 g Amoxicillin mit der präoperativen Gabe von 2 g eines Placebos verglichen. In der Studie aus dem Jahr 2008 kam es in der AB -

Gruppe bei zwei Teilnehmer\*innen zum Verlust eines Implantates, wohingegen in der Vergleichsgruppe neun Implantate verloren gingen. Auch in der Studie von 2010 ist der Implantatverlust in der Placebogruppe mit 13 verloren gegangenen Implantaten höher als der in der AB – Gruppe mit nur sieben Implantatverlusten. Daraus ergibt sich eine Implantatüberlebensrate von 98,6 % mit systemischer Antibiose im Vergleich zu 97,3 % bei Placebo – Gabe. Ähnliche prozentuelle Ergebnisse werden auch 2010 erreicht (siehe Tabelle 12). Obwohl die Resultate zugunsten der Antibiotikagruppen ausfielen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede betreffend des Implantatverlustes oder der postoperativen Komplikationen festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Die Autor\*innen kommen außerdem zu dem Schluss, dass die Stichprobengröße nicht ausreichte, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen [105, 106]. Da die Implantatüberlebensrate in der heutigen klinischen Praxis jedoch sehr hoch ist, müssen die meisten Studien, die sich mit dieser im Zusammenhang mit einer systemischen Antibiotikaphylaxe befassen, als unterbewertet angesehen werden. Eine Meta-Analyse von vier derartiger Studien (Abu-Ta'a et al (2008), Anitua et al (2009), Esposito et al (2010), Esposito et al (2008)) ergab ein Risikoverhältnis von 0,4 (95 % Konfidenzintervall: 0,19-0,84) für einen frühzeitigen Implantatverlust, sowie ein Risikoverhältnis für postoperative Infektionen von 0,74 (95% CI: 0,37-1,47). Diese Implantatverluste können allerdings aufgrund der Wahrscheinlichkeit von chirurgischen Störfaktoren nicht als Beweis für den positiven Effekt einer prophylaktischen Antibiotika - Verabreichung gewertet werden [103].

Auch bei einer systematischen Übersichtsarbeit von Lund et al kam man zu dem Schluss, dass eine Antibiotikaphylaxe bei Implantation das Risiko eines Implantatverlustes im Vergleich zur Gruppe ohne antibiotische Abschirmung um 2 % reduziert. Außerdem hat die „Subanalyse“ dieser Studien ergeben, dass eine Antibiotikaphylaxe bei unkomplizierten Implantationen bei gesunden Patient\*innen keinen Nutzen hat [111].

Auch andere Untersuchungen zu Implantationen mit prophylaktischer Antibiotika - Verabreichung ergaben weniger einen Effekt auf die postoperative Infektionsrate, sondern zeigten vielmehr eine signifikant höhere Implantatüberlebensrate im Vergleich zu den Kontrollgruppen ohne antibiotische Prophylaxe [112, 113].

Bei einer weiteren systematischen Überprüfung und Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 von Gill et al wurde ebenfalls keine statistisch signifikante Evidenz gefunden, die den routinemäßigen Einsatz einer prophylaktischen, systemischen Antibiose zur Verringerung des Risikos von Implantatversagen oder postoperativen Komplikationen unterstützt. In allen sieben Studien, die analysiert wurden, wurde mindestens eine Art von Antibiotikum mit einem Placebo verglichen. Außerdem erfolgte bei allen Teilnehmer\*innen der Studien entweder eine Implantation oder einer Zahnextraktion. Folgende sieben Studien wurden in diese Meta – Analyse aufgenommen: Anitua et al. (2009), Caiazzo et al. (2011), Esposito et al. (2010), Sekhar et al. (2001), Dios et al. (2006), Kaczmarzyk et al. (2007) und Lacasa et al. (2007) [2]. Ebenso bei der von Park et al aus dem gleichen Jahr erstellten systematischen Übersichtsarbeit, in der drei retrospektive Studien und 12 randomisierte Studien miteinander verglichen wurden, wird die routinemäßige Anwendung von systemischen Antibiotika im Zuge einfacher Implantationen bei gesunden Patient\*innen nicht unterstützt [114].

Auch, wenn der Nutzen einer prä - und perioperativen systemischen Antibiotika – Gabe bei zahnärztlichen Implantationen bereits in zahlreichen klinischen Studien und Meta – Analysen untersucht und diskutiert worden ist [48, 103-108, 110, 111, 114-117], gibt es dennoch keine eindeutigen Schlüsse bezüglich einer antibiotischen Abschirmung bei Implantationen mit simultaner Sinusbodenelevation, beziehungsweise einen daraus resultierenden Vorteil in Bezug auf das Vorkommen postoperative Komplikationen.

Außerdem muss festgehalten werden, dass eine unkomplizierte, standardisierte Einzelzahnimplantation jedenfalls andere Empfehlungen für eine antibiotische Abschirmung benötigt als eine Implantation mit gleichzeitiger Sinusbodenelevation beziehungsweise Guided Bone Regeneration. Dessen ungeachtet, ist die individuelle Risikoeinschätzung in Bezug auf die Grunderkrankung der Patient\*innen, wie auch die daraus resultierende individuelle Medikation, im Hinblick auf etwaige Beeinflussung der Wundheilung beziehungsweise des postoperativen Outcomes immer zwingend notwendig.

Wie bereits einleitend angeführt, ist allerdings die Datenlage zur dentalen Implantation unter systemischer Antibiose mit simultanem Sinuslift

beziehungsweise mit Knochenaugmentation nicht ausreichend, so dass diesbezüglich die Empfehlung einer prophylaktischen Medikation nur mangelhaft durch Evidenz gestützt wird.

An dieser Stelle ist auch hervorzuheben, dass es bei randomisierten Studien in der Implantologie sowohl in Bezug auf die Berichterstattung als auch im Umgang mit unvollständigen Ergebnisdaten, durchaus noch Raum für Verbesserungen gibt [118].

Abschließend ist festzuhalten, dass noch weitere klinische Forschungen, wie auch klinische Studien mit größeren Fallzahlen und vor allem standardisierten Studiendesigns, sowie einheitlichen Protokollen erforderlich sind, um signifikante klinische Ergebnisse zu erlangen und dahingehend standardisierte Guidelines für eine antibiotische Prophylaxe bei oraler Implantattherapie, insbesondere mit Sinusluft und „Guided Bone Regeneration“, erstellen zu können.

## Literaturverzeichnis

1. *Aufbau eines Zahnimplantates*. [cited 2021 05/2021]; Available from: [https://www.implantat-berater.de/zahnimplantate\\_zahnersatz\\_1.html](https://www.implantat-berater.de/zahnimplantate_zahnersatz_1.html).
2. Singh Gill, A., H. Morrissey, and A. Rahman, *A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures*. Medicina (Kaunas), 2018. **54**(6).
3. Cassini, A., et al., *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 56-66.
4. Schwenzer, N. and T. Becker, *Zahnärztliche Chirurgie: 35 Tabellen*. 2000: Thieme.
5. Inoue, M., et al., *Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 4404.
6. Schroeder, H.E., *Orale Strukturbiologie: Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks*. 1987: Thieme.
7. Fröhlich, M., *Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen*. Zahnmedizin up2date, 2011. **5**(1): p. p. 68.
8. Huja, S.S., et al., *Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2006. **288**(12): p. 1243-9.
9. Schwenzer, N. and A. Agildere, *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Allgemeine Chirurgie : 59 Tabellen / hrsg. von Norbert Schwenzer und Michael Ehrenfeld. Mit Beitr. von Arzu Agildere*. 2000: Thieme.
10. Reich, K.M., et al., *Atrophy of the residual alveolar ridge following tooth loss in an historical population*. Oral Dis, 2011. **17**(1): p. 33-44.
11. Frost, H.M., *Bone's mechanostat: a 2003 update*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2003. **275**(2): p. 1081-101.
12. Gutwald, R., et al., *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie 3. A.: Für Studium, Examen und Beruf*. 2018: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH (Zahnheilkunde - DZV).
13. Atwood, D.A., *Reduction of residual ridges: a major oral disease entity*. J Prosthet Dent, 1971. **26**(3): p. 266-79.
14. Munack, J. *Implantieren im atrophierten Kiefer ohne Knochenabbau und Augmentation*. 2011 20.03.2021]; Available from: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/implantologie/chirurgie/implantieren-im-atrophierten-kiefer-ohne-knochenabbau-und-augmentation>.
15. P. Solar, G.A., Ch. Ulm, T. Bernhart, *Die Auswirkungen des Zahnverlustes auf die Anatomie der Maxilla*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1998. **108**.
16. Cawood, J.I. and R.A. Howell, *A classification of the edentulous jaws*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1988. **17**(4): p. 232-236.

17. Krouse, J.H., *The unified airway*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2012. **20**(1): p. 55-60.
18. Weber, R.K. and W. Hosemann, *Comprehensive review on endonasal endoscopic sinus surgery*. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2015. **14**: p. Doc08.
19. Lorenzoni, M., et al., *Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1998. **13**(5): p. 639-46.
20. Buser, D., et al., *Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla*. Int J Periodontics Restorative Dent, 1993. **13**(1): p. 29-45.
21. Boniello, R., et al., *Reconstruction of severe atrophic jaws with Fresh Fized Bone Allografts: clinical histologic and histomorphometric evaluation*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(10): p. 1411-8.
22. Esposito, M., et al., *The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2006. **21**(5): p. 696-710.
23. Tatum, H., Jr., *Maxillary and sinus implant reconstructions*. Dent Clin North Am, 1986. **30**(2): p. 207-29.
24. Boyne, P.J. and R.A. James, *Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone*. J Oral Surg, 1980. **38**(8): p. 613-6.
25. Wallace, S.S., et al., *Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique*. J Evid Based Dent Pract, 2012. **12**(3 Suppl): p. 161-71.
26. Tan, W.C., et al., *A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. Part II: transalveolar technique*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(8 Suppl): p. 241-54.
27. Felice, P., et al., *1-stage versus 2-stage lateral maxillary sinus lift procedures: 4-month post-loading results of a multicenter randomised controlled trial*. Eur J Oral Implantol, 2013. **6**(2): p. 153-65.
28. Saccardin, F. and S. Kühl, *Maxillary sinus floor elevation: Lateral window technique*. Implantologie, 2018. **26**: p. 27-37.
29. Bathla, S.C., R.R. Fry, and K. Majumdar, *Maxillary sinus augmentation*. J Indian Soc Periodontol, 2018. **22**(6): p. 468-473.
30. *Sinus Lift Surgery – Sinus Augmentation*. [cited 2021 05/2021]; Available from: <https://www.europedentalclinic.com/service/childrens-teeth-2-2/>.
31. Summers, R.B., *A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique*. Compendium, 1994. **15**(2): p. 152, 154-6, 158 passim; quiz 162.
32. Andrés-García, R., et al., *Sinus Floor Elevation via an Osteotome Technique without Biomaterials*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(3).
33. Block, M.S. and J.N. Kent, *Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone*. J Oral Maxillofac Surg, 1997. **55**(11): p. 1281-6.

34. Sakkas, A., et al., *Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures.* Int J Implant Dent, 2017. **3**(1): p. 23.
35. Fretwurst, T., et al., *Dentoalveolar reconstruction: modern approaches.* Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 2015. **23**(4): p. 316-322.
36. Al-Nawas, B., *Implantologische Indikationen für die Anwendung von Knochenersatzmaterialien*, in *Leitlinienreport*, M.-u.K. Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Editor. 2020: AWMF Online.
37. Felice, P., et al., *Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial.* Clin Oral Implants Res, 2009. **20**(12): p. 1386-93.
38. Majzoub, J., et al., *The Influence of Different Grafting Materials on Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review.* J Oral Maxillofac Res, 2019. **10**(3): p. e6.
39. Mendoza-Azpur, G., et al., *Horizontal ridge augmentation with guided bone regeneration using particulate xenogenic bone substitutes with or without autogenous block grafts: A randomized controlled trial.* Clin Implant Dent Relat Res, 2019. **21**(4): p. 521-530.
40. Thoma, D.S., et al., *Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: A systematic review and meta-analysis.* J Clin Periodontol, 2019. **46 Suppl 21**: p. 257-276.
41. Klein, M.O., et al., *Long-term bony integration and resorption kinetics of a xenogeneic bone substitute after sinus floor augmentation: histomorphometric analyses of human biopsy specimens.* Int J Periodontics Restorative Dent, 2013. **33**(4): p. e101-10.
42. Richter, E., *Implantologie in der Zahnheilkunde.* Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK und DGI, 2005. **Dtsch. Zahnärztl. Z. 60, 915-9416 (2005).**
43. Wolfart, S., Kern, J., *Implantatprothetische Versorgung des zahnlosen Oberkiefers*, in *S3-Leitlinie*, M.-u.K. Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn- and M.-u.K.D. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Editors. 2020: AWMF Online.
44. Brånemark, P.I., et al., *Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period.* Scand J Plast Reconstr Surg Suppl, 1977. **16**: p. 1-132.
45. *Professor Dr. Per-Ingvar Branemark.* [cited 2021 05/2021]; Available from: <https://www.nytimes.com/2014/12/28/health/per-ingvar-branemark-dental-innovator-dies-at-85.html>.
46. Stellingsma, C., et al., *Implantology and the severely resorbed edentulous mandible.* Crit Rev Oral Biol Med, 2004. **15**(4): p. 240-8.
47. Buser, D., et al., *Early Implant Placement Following Single-Tooth Extraction in the Esthetic Zone: Biologic Rationale and Surgical Procedures.* The

- International journal of periodontics & restorative dentistry, 2008. **28**: p. 441-51.
48. Hämmerle, C.H., S.T. Chen, and T.G. Wilson, Jr., *Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. **19 Suppl**: p. 26-8.
  49. Buser, D., et al., *Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late?* Periodontol 2000, 2017. **73**(1): p. 84-102.
  50. Bhola, M., A.L. Neely, and S. Kolhatkar, *Immediate implant placement: clinical decisions, advantages, and disadvantages*. J Prosthodont, 2008. **17**(7): p. 576-81.
  51. Morton, D., et al., *Consensus statements and recommended clinical procedures regarding optimizing esthetic outcomes in implant dentistry*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2014. **29 Suppl**: p. 216-20.
  52. Lambrecht, J.T., [*Antibiotic prophylaxis and therapy in dental surgery*]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2004. **114**(6): p. 601-13.
  53. Götz, W., *Osseointegration – Biologische und klinische Grundlagen*, in *ZWR - Das Deutsche Zahnärzteblatt 2010*; 119(11): 550-558. 2010, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
  54. Rabel, A., S.G. Köhler, and A.M. Schmidt-Westhausen, *Clinical study on the primary stability of two dental implant systems with resonance frequency analysis*. Clin Oral Investig, 2007. **11**(3): p. 257-65.
  55. Park, W.B., K.L. Kang, and J.Y. Han, *Factors influencing long-term survival rates of implants placed simultaneously with lateral maxillary sinus floor augmentation: A 6- to 20-year retrospective study*. Clin Oral Implants Res, 2019. **30**(10): p. 977-988.
  56. Esposito, M., et al., *Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology*. Eur J Oral Sci, 1998. **106**(1): p. 527-51.
  57. Hadi, S.A., et al., *Biological factors responsible for failure of osseointegration in oral implants*. Biology and Medicine, 2011. **3**: p. 164-170.
  58. Grötz, K., *S3-Leitlinie-Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)*, M.-u.K.D. Deutsche Gesellschaft für Zahn- und K.-u.G.D. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Editors. 2016: AWMF Online.
  59. Schimmel, M., et al., *Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Implants Res, 2018. **29 Suppl 16**: p. 311-330.
  60. Ting, M., et al., *Surgical and Patient Factors Affecting Marginal Bone Levels Around Dental Implants: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews*. Implant Dent, 2017. **26**(2): p. 303-315.

61. Niedermaier, R., et al., *Implant-Supported Immediately Loaded Fixed Full-Arch Dentures: Evaluation of Implant Survival Rates in a Case Cohort of up to 7 Years*. Clin Implant Dent Relat Res, 2017. **19**(1): p. 4-19.
62. Bidault, P., F. Chandad, and D. Grenier, *Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology*. J Can Dent Assoc, 2007. **73**(8): p. 721-5.
63. World-Health-Organization(WHO). *Antibiotic Resistance Fact Sheet*. 2020 [cited 03/2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>].
64. Öffentliches-Gesundheitsportal-Österreichs. *Antibiotika: Was ist das?* 2018; Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/gesundheitsleistungen/medikamente/antibiotika>.
65. European Centre for Disease Prevention and Control, *Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019*. 2020, ECDC.
66. Lüllmann, H., K. Mohr, and L. Hein, *Taschenatlas Pharmakologie*. 2004: Thieme.
67. Reichl, F.X., *Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner*. 2007: Thieme.
68. Robert Koch-Institut. *Infektionsschutz- Antibiotikaresistenz*. 2019 09.05.2019; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html).
69. Al-Nawas B., K.J., *S3-Leitlinie - Odontogene Infektionen*, in 007-006, M.-u.K.D. Deutsche Gesellschaft für Zahn- und K.-u.G.D. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Editors. 2016: AWMF Online.
70. Al-Nawas, B., P. Eickholz, and M. Hülsmann, *Antibiotika in der Zahnmedizin*. 2021: Quintessenz Verlag.
71. Pigrau, C., et al., *Osteomyelitis of the jaw: Resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 2008. **28**: p. 317-23.
72. Al-Nawas, B. and A. Ziegler, *Die Antibiotika in der Zahnmedizin*. Die Quintessenz, 2009. **60**: p. 1425-1437.
73. Acham, S. and N. Jakse, *Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen*. 2012.
74. Acham, S. and N. Jakse, *Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen*. Die Quintessenz, 2012. **63**: p. 917-929.
75. Nkenke, E., *Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen*. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde (DGZMK), 2007.

76. Al-Nawas, B., *Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis*. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). , 2002(Dtsch Zahnärztl Z 2002:57:451-454. ).
77. Schwanz T., S.S., Lemmen S., *Endokarditisprophylaxe – State of the Art*. Krankenhaushygiene up2date 2010. **5**: **121 – 132**.
78. Al-Nawas, B., Karbach J., *Resistenzbildungen bei Antibiotika - Probleme und Empfehlungen für die zahnärztliche Praxis*, in Quintessenz Publishing Deutschland. 2019.
79. Halling, F., *Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen*. Krankenhaushygiene up2date, 2012. **07**: p. 167-181.
80. Halling, F., *Antibiotika in der Zahnmedizin*. Zahnmedizin up2date 2014. **1**.
81. Halling, F., *Zahnärztliche Pharmakologie*. Vol. 2., korrigierte Auflage. 2017: Spitta (Verlag).
82. Groß, U., *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2013: Thieme.
83. Hammelehle, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-5-2014/resistent>. Deutsche Apotheker Zeitung.
84. Eckert, A., et al., *Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen*. Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2005. **9**: p. 377-383.
85. Singh, M., D.H. Kambalimath, and K.C. Gupta, *Management of odontogenic space infection with microbiology study*. J Maxillofac Oral Surg, 2014. **13**(2): p. 133-9.
86. Bahl, R., et al., *Odontogenic infections: Microbiology and management*. Contemporary clinical dentistry, 2014. **5**: p. 307-11.
87. Sobottka, I., et al., *Microbiological Analysis of a Prospective, Randomized, Double-Blind Trial Comparing Moxifloxacin and Clindamycin in the Treatment of Odontogenic Infiltrates and Abscesses*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012. **56**: p. 2565-9.
88. Chunduri, N., et al., *Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility*. Annals of maxillofacial surgery, 2012. **2**: p. 46-50.
89. Internetquelle. *Strukturformel Amoxicillin*. Abgerufen: Juni 2021 Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Amoxicillin>.
90. Internetquelle. *Strukturformel Clavulansäure*. Abgerufen: Juni 2021 Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Clavulansäure>.
91. Torres, M.J., et al., *Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2): p. 502-505.e2.
92. Groß, U., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2013: Thieme.
93. World-Health-Organization(WHO). *Antimicrobial Resistance Fact Sheet*. 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
94. van Duijkeren, E., et al., *Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents*. Microbiol Spectr, 2018. **6**(1).

95. Suerbaum, S., et al., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2016: Springer Berlin Heidelberg.
96. CDC, C.f.D.C.a.P. *About Antibiotic Resistance*. 2020 [cited 2020 March 13]; Available from: [https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html#anchor\\_1581367545621](https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html#anchor_1581367545621).
97. Bundesvereinigung, B.u.K. *Antibiotika – was Sie wissen sollten*. 2020 [cited 2020 March 20].
98. Požgain, I., Z. Požgain, and D. Degmečić, *Placebo and nocebo effect: a mini-review*. *Psychiatr Danub*, 2014. **26**(2): p. 100-7.
99. Bundesärztekammer, *Placebo in der Medizin*. 2011: Deutscher Ärzte-Verlag.
100. Arzneimittel-Fachinformation, *Studienmedikation-SystAB+Sinus*. Allerheiligen-Apotheke.
101. Bystad, M., C. Bystad, and R. Wynn, *How can placebo effects best be applied in clinical practice? A narrative review*. *Psychol Res Behav Manag*, 2015. **8**: p. 41-5.
102. Mak, P.H., R.C. Campbell, and M.G. Irwin, *The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency*. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care*, 2002. **30**(5): p. 633-40.
103. Payer, M., et al., *The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcome measures of oral implant therapy with simultaneous guided bone regeneration*. *Clin Oral Implants Res*, 2020. **31**(5): p. 442-451.
104. Karaky, A.E., et al., *Antibiotic prophylaxis and early dental implant failure: a quasi-random controlled clinical trial*. *Eur J Oral Implantol*, 2011. **4**(1): p. 31-8.
105. Esposito, M., et al., *Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial*. *Eur J Oral Implantol*, 2010. **3**(2): p. 135-43.
106. Esposito, M., et al., *Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial*. *Eur J Oral Implantol*, 2008. **1**(1): p. 23-31.
107. Nolan, R., et al., *The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial*. *Clin Oral Implants Res*, 2014. **25**(2): p. 252-9.
108. Anitua, E., et al., *A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants*. *Eur J Oral Implantol*, 2009. **2**(4): p. 283-92.
109. Tan, W.C., et al., *Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy - a multicenter randomized controlled clinical trial*. *Clin Oral Implants Res*, 2014. **25**(2): p. 185-93.
110. Abu-Ta'a, M., et al., *Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial*. *J Clin Periodontol*, 2008. **35**(1): p. 58-63.

111. Lund, B., et al., *Complex systematic review - Perioperative antibiotics in conjunction with dental implant placement*. Clin Oral Implants Res, 2015. **26 Suppl 11**: p. 1-14.
112. Chrcanovic, B.R., T. Albrektsson, and A. Wennerberg, *Prophylactic antibiotic regimen and dental implant failure: a meta-analysis*. J Oral Rehabil, 2014. **41**(12): p. 941-56.
113. Keenan, J.R. and A. Veitz-Keenan, *Antibiotic prophylaxis for dental implant placement?* Evid Based Dent, 2015. **16**(2): p. 52-3.
114. Park, J., et al., *Is there a consensus on antibiotic usage for dental implant placement in healthy patients?* Aust Dent J, 2018. **63**(1): p. 25-33.
115. Esposito, M., M.G. Grusovin, and H.V. Worthington, *Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(7).
116. Suda, K.J., et al., *Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures*. Open Forum Infect Dis, 2018. **5**(1): p. ofx250.
117. Rodríguez Sánchez, F., C. Rodríguez Andrés, and I. Arteagoitia, *Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis*. J Craniomaxillofac Surg, 2018. **46**(4): p. 722-736.
118. Lieber, R., N. Pandis, and C. Faggion, *Reporting and handling of incomplete outcome data in implant dentistry: A survey of randomized clinical trials*. Journal of Clinical Periodontology, 2019. **47**.