

Diplomarbeit

**RHEUMATOIDE ARTHRITIS UND
DENTALIMPLANTATE**

eingereicht von

Alexandra Maria Süss

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnmedizin

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits
Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. med. dent. Stephan Acham

unter der Zweitbetreuung von

Dr. med. univ. Philipp Bosch

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 14.08.2020

Alexandra Maria Süss eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich besonderes bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham für die intensive Betreuung und die oftmals langen Besprechungen und Korrekturen bedanken.

Weiters möchte ich Herrn Dr. Philipp Bosch für die hilfreichen Anregungen und die Unterstützung bei der Durchführung der Pilotstudie danken.

Ein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die bereitwillig an der Pilotstudie teilgenommen haben.

Ebenfalls möchte ich meinen Freunden, Kollegen und Eltern, die mich auf meinem bisherigen Weg begleitet und unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten, danken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	xi
1 Einleitung	13
1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)	15
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese	15
1.1.2 Zelluläre und humorale Grundlagen der rheumatoiden Arthritis	16
1.1.2.1 Zelluläres Kompartiment	16
1.1.2.2 Immunglobuline	17
1.1.2.3 Erkennen von Fremd- und Autoantigenen	18
1.1.2.4 Ablauf einer Immunantwort	18
1.1.2.5 Autoimmunität	19
1.1.2.6 Humorale Faktoren des Immunsystems	19
1.1.2.7 Zelluläre und humorale Pathologie der rheumatoiden Arthritis	20
1.1.3 Anamnese und klinische Befunde	20
1.1.3.1 Anamnese	20
1.1.3.2 Symptomatik und Krankheitsverlauf	21
1.1.3.3 Befallsmuster	22
1.1.3.3.1 Hände	22
1.1.3.3.2 Knie	22
1.1.3.3.3 Füße	23
1.1.3.3.4 Hüftgelenk	23
1.1.3.3.5 Schultergelenk	23
1.1.3.3.6 Wirbelsäule	23
1.1.3.3.7 Bindegewebe	23
1.1.3.4 Sonderform – Sjögren Syndrom	24
1.1.3.5 Verlaufsformen und Prognose	24

1.1.3.5.1	Intermittierender Verlauf.....	24
1.1.3.5.2	Chronisch progredienter Verlauf.....	24
1.1.3.5.3	Maligner Verlauf.....	24
1.1.3.6	Untersuchung.....	25
1.1.3.7	RA-assoziierte Befunde im stomatognathen Bereich.....	25
1.1.3.7.1	Beteiligung des Temporomandibulargelenks.....	25
1.1.3.7.2	Parodontitis.....	26
1.1.3.7.3	Periimplantitis.....	27
1.1.3.7.4	Hyposalivation/Xerostomie.....	28
1.1.3.7.5	Sjögren Syndrom.....	29
1.1.3.7.6	Sekundäres Sjögren Syndrom.....	29
1.1.3.7.7	Orale Manifestationen von rheumatoider Arthritis und ihre klinischen Konsequenzen.....	29
1.1.4	Diagnostik.....	31
1.1.4.1	Labor.....	31
1.1.4.1.1	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).....	31
1.1.4.1.2	C-reaktives Protein (CRP).....	31
1.1.4.1.3	Rheumafaktor (RF).....	32
1.1.4.1.4	Antikörper gegen citrullinierte Antigene (Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies, ACPA).....	32
1.1.4.1.5	Antinukleäre Antikörper (ANA).....	32
1.1.4.1.6	Blutbild.....	32
1.1.4.2	Bildgebende Verfahren.....	33
1.1.5	Therapie.....	33
1.1.5.1	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	33
1.1.5.2	Analgetika.....	35
1.1.5.3	Glukokortikoide.....	35
1.1.5.4	Basistherapeutika (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs).....	36
1.1.5.4.1	Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs).....	36

1.1.5.4.2 Biologika (biologische originäre und biosimiläre DMARDs, boDMARDs, bsDMARDs)	38
1.1.5.5 Perioperatives Management	39
1.2 Implantate und deren knöcherner Einheilung	41
1.2.1 Implantatmaterialien	41
1.2.1.1 Titan	41
1.2.1.2 Zirkonoxidkeramik	42
1.2.1.3 Roxolid®	42
1.2.2 Implantatdesign	43
1.2.3 Implantatoberfläche	44
1.2.3.1 Titan	45
1.2.3.2 Zirkonoxidkeramik	46
1.2.3.3 Hydroxylapatit	47
1.2.4 Knöcherner Einheilung der Implantate	47
1.2.4.1 Osseointegration	49
1.3 Implantologisch relevante Erkrankungen	52
1.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA)	53
1.4 Implantate und rheumatoide Arthritis (RA)	56
2 Material und Methoden.....	59
2.1 Pilotstudie „Rheumatoide Arthritis und Dentalimplantate - eine Pilotstudie zur Erhebung der Prävalenz periimplantärer Knochen - und Weichgewebsveränderungen“	59
2.1.1 Kollektiv	59
2.1.2 Klinische Untersuchung.....	60
2.1.3 Radiologische Untersuchung	61
2.1.4 Laborchemische Untersuchung.....	63
3 Ergebnisse	64
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	64
3.2 Ergebnisse der Pilotstudie.....	65
4 Diskussion	69
Literaturverzeichnis	72
Anhang – Fragebogen.....	79

Abkürzungen und deren Erklärung

ACPA	= anticitrullinierte Protein-Antikörper
ANA	= Antinukleäre Antikörper
BOP	= Bleeding on Probing (Blutung auf Sondierung)
BSG	= Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	= Cluster of Differentiation
COX	= Cyclooxygenase
CRP	= C-reaktives Protein
DMARDs	= Disease Modifying Antirheumatic Drugs
FLS	= Fibroblast-like synoviocytes
HLA	= human-leucocyte-antigen
IFN	= Interferon
Ig	= Immunglobulin
IGF	= Insulin-like growth factor
IL	= Interleukin
KHK	= koronare Herzkrankheit
MHC	= Major Histocompatibility Complex
miRNA	= microRNA
MPS	= mononukleäres, phagozytäres System
MTX	= Methotrexat
NSAR	= nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	= New York Heart Association
PAD	= Peptidylarginin-Deiminase
PDGF	= Platelet-derived growth factor
PTH	= Parathormon
RA	= Rheumatoide Arthritis
RANKL	= Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RF	= Rheumafaktor
sSS	= Sekundäres Sjögren Syndrom
SSZ	= Sulfasalazin
TGF	= Transforming Growth Factor
TNF	= Tumornekrosefaktor
TRAP	= Tartratresistente saure Phosphatase
ZNS	= zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einteilung der Knochenqualität nach Misch (1990), Lekholm und Zarb (1985) (55).....	49
Abbildung 2 Florida Probe® Maske, eigene Darstellung	60
Abbildung 3 Florida Probe® Maske, eigene Darstellung	61
Abbildung 4 Orthopantomogramm, eigene Darstellung.....	62
Abbildung 5 Kleinbildröntgen in Rechtwinkeltechnik, eigene Darstellung.....	62
Abbildung 6 Implantate in situ [Jahre], eigene Darstellung.....	66
Abbildung 7 Florida Probe® Patientenbeispiel, eigene Darstellung	67
Abbildung 8 Florida Probe® Patientenbeispiel, eigene Darstellung	67
Abbildung 9 Radiologische Vermessung, eigene Darstellung	68
Abbildung 10 Radiologische Vermessung des periimplantären Knochens in mm, eigene Darstellung	68
Abbildung 11 CRF: Parodontalstatus laut Parodontologie und Prophylaxe Graz .	82
Abbildung 12 CRF: Parodontalstatus laut Parodontologie und Prophylaxe Graz .	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Der rheumatische Formenkreis, eigene Darstellung.....	14
Tabelle 2 In Anlehnung an Abrao (2016) (17)	29
Tabelle 3 In Anlehnung an Puchner, Rheumatologie aus der Praxis (2017) (13). 34	
Tabelle 4 In Anlehnung an Goodman, Guideline für perioperatives Management der antirheumatischen Medikation (40)	39
Tabelle 5 In Anlehnung an die Defekt-Klassifikation nach Schwarz (3).....	62
Tabelle 6 Literaturrecherche, eigene Darstellung.....	64
Tabelle 7 CRF, eigene Darstellung	79
Tabelle 8 CRF, eigene Darstellung	80
Tabelle 9 CRF, eigene Darstellung	81

Zusammenfassung

Hintergrund

Es besteht derzeit wenig wissenschaftliche Evidenz zum Thema Dentalimplantate bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die verfügbare Literatur stützt sich auf Einzelfallberichte (1) und Studien mit geringer Fallzahl.

Hierbei handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die mit erhöhter Entzündungsbereitschaft, verminderter Vaskularisation, Weichgewebsreduktion und vermehrtem Knochenabbau einher geht. Sie ist mit vermehrtem periimplantären Knochenabbau, erhöhter Entzündungsbereitschaft der Weichgewebe und bei bestimmten Konstellationen mit einer erhöhten Implantatverlustquote assoziiert (2).

Ziel dieser Diplomarbeit war das Erkennen, Definieren und Abwägen von Risikosituationen und die daraus folgende Ableitung von Kontraindikationen für Zahnimplantate bei Patientinnen und Patienten, die an rheumatoider Arthritis erkrankt sind.

Material und Methoden

In Kooperation mit der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz wurde an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits die Pilotstudie „Rheumatoide Arthritis und Dentalimplantate - eine Pilotstudie zur Erhebung der Prävalenz periimplantärer Knochen - und Weichgewebsveränderungen“ durchgeführt. Erhoben wurde der Zahngesundheitsstatus von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis mit besonderem Augenmerk auf die periimplantären Strukturen .

Die Daten der im Rahmen der Pilotstudie rekrutierten Patientinnen und Patienten wurden erfasst und ausgewertet.

Nach einer umfassenden Literaturrecherche (PubMed, Google Scholar) und Evaluation der Literatur wurden folgende Parameter untersucht:

Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, Art und Ausprägungsgrad der Grunderkrankung.

Radiologisch: Knochenniveau, Defektmorphologie (Schwarz (3)), Implantatposition.

Klinische Untersuchung: Parodontalstatus mit Sondierungstiefen, Bleeding on Probing (BOP), Plaque Index (PI).

Laborchemische Parameter: CRP, BSG, RF, ACCP, DAS 28-CRP, cDAI, sDAI. Weiters wurde die aktuelle Medikation der Patientinnen und Patienten evaluiert.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 4 Arbeiten über Dentalimplantate bei gleichzeitig vorliegender rheumatoider Arthritis. Es konnte ein vermehrter marginaler Knochenverlust konstatiert werden, jedoch keine erhöhte Verlustquote über die Beobachtungszeit hinweg.

Insgesamt wurden 123 Patientinnen und Patienten befragt, 3 (2,4%) erfüllten die Einschlusskriterien und es befanden sich insgesamt 7 Implantate in situ. In unserem Kollektiv waren alle 3 Personen weiblich.

Die durchschnittliche Blutung auf Sondierung (BOP) betrug 51%, der durchschnittliche Plaque Index (PI) 39%. 3 von 7 Implantaten waren BOP positiv.

Die radiologische Vermessung ergab keinen signifikanten periimplantären Knochenverlust.

Abstract

Background

There is little scientific evidence about dental implants in patients with rheumatoid arthritis. The literature available is based on individual case reports or studies with a small number of cases. This chronic disease is associated with increased inflammation, reduced vascularization, soft tissue reduction and increased bone resorption. It is associated with increased peri-implant bone resorption, tendency to soft tissue inflammation and, in certain constellations, an increased rate of implant loss.

The purpose of this thesis was to identify, define and to gauge risk situations and resulting contraindications for dental implants in patients suffering from rheumatoid arthritis.

Material and Methods

In collaboration with the Division of Rheumatology and Immunology of the Department of Internal Medicine Graz, the pilot study „Rheumatoid Arthritis and Dental Implants – a Pilot Study of the Prevalence of peri-implant Findings“ was conducted at the Department of Dental Medicine and Oral Health.

The aim was to survey the dental health status with special attention to the peri-implant structures of patients with rheumatoid arthritis.

The data of patients recruited in the pilot study were collected and evaluated.

After a comprehensive literature search (PubMed, Google Scholar) and evaluation of the literature, the following parameters were examined:

Age, gender, history of smoking, type and degree of the underlying disease.

Radiological: bone level, defect morphology (Schwarz (3)), implant position.

Clinical examination: Periodontal status with probing depths, Bleeding on Probing (BOP), Plaque Index (PI).

Laboratory chemical parameters: CRP, BSG, RF, ACCP, DAS 28-CRP, cDAI, sDAI.

Furthermore, the current medication of the patients was evaluated.

Results

In total, the literature search revealed 4 papers on dental implants in patients with rheumatoid arthritis. An Increased marginal bone loss was detected, but no increased implant loss rate over the observation period.

A total of 123 patients were interviewed, 3 (2,4%) fulfilled the inclusion criteria and a total of 7 implants were in situ. In our collective all 3 persons were female.

The average bleeding on probing (BOP) was 51%, the average plaque index (PI) 39%. 3 of 7 implants were BOP positive.

The radiological measurement did not show any significant peri-implant bone loss.

1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste autoimmunbedingte, entzündlich-rheumatische Erkrankung des rheumatischen Formenkreises (siehe Tabelle 1) in der erwachsenen Bevölkerung. In der Literatur wird die Prävalenz zwischen 0,3% und 0,8% (4) angegeben, manche Quellen sprechen von einer Prävalenz von bis zu 1% der erwachsenen Bevölkerung (5).

Die Alterspräferenz liegt zwischen 40. und 60. Lebensjahr, wobei Frauen öfters von der Erkrankung betroffen sind als Männer (m:w=1:3) (6).

Der Einfluss dieser chronischen Erkrankung auf Knochen, Gelenke, Bindegewebe und Muskulatur bei geplanter Versorgung mit Dentalimplantaten kann zu möglichen Komplikationen führen. Die veränderte Immunitätslage durch die Grunderkrankung, die immunsupprimierende bzw. –modulierende Therapie und die Einflüsse auf Knochen- und Weichgewebsheilung verleiten zur Annahme, dass vermehrt mit derartigen Komplikationen zu rechnen ist.

Genauere Kenntnis um die Grunderkrankung ist für die Planung und Durchführung eines implantologischen Eingriffes notwendig, um eine maximale Behandlungssicherheit zu gewährleisten. Erfolg und Misserfolg stehen in Zusammenhang mit den Einflüssen der Grunderkrankung, der Potenz sowie der Nebenwirkungen der Medikamente und der laufenden Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Sie geht mit erhöhter Entzündungsbereitschaft, verminderter Vaskularisation, Weichgewebsreduktion und vermehrtem Knochenabbau einher. Sie ist mit vermehrtem periimplantärem Knochenabbau und erhöhter Entzündungsbereitschaft der Weichgewebe verbunden. Es existieren klare Hinweise dafür, dass bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis wegen der Grunderkrankung und der spezifisch antirheumatischen bzw. immunsuppressiven Therapie generell mit einem erhöhten perioperativen Komplikationsrisiko zu rechnen ist (7), doch ist die Frage eines erhöhten Risikos für oralchirurgische Komplikationen, Periimplantitis und Implantatverluste noch nicht eindeutig beantwortet.

Bei bestimmten Konstellationen ist diese Erkrankung sogar mit einer erhöhten Implantatverlustquote assoziiert (2).

Tabelle 1 Der rheumatische Formenkreis, eigene Darstellung

<p>Autoimmunbedingte, entzündlich-rheumatische Erkrankungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis) • Juvenile idiopathische Arthritis • Spondylarthritiden <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) ○ Psoriasis-Arthritis ○ Enteropathische Arthritis ○ Undifferenzierte Spondyloarthritis • Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) Vaskulitiden (entzündliche Gefäßerkrankungen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Lupus erythematoses ○ Systemische Sklerose ○ Sjögren-Syndrom ○ Polymyositis und Dermatomyositis ○ Mischkollagenose ○ Wegener-Granulomatose (Morbus Wegener) ○ Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica/Arteriitis temporalis
<p>Degenerative rheumatische Erkrankungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrosen • Sehnenscheidenentzündungen
<p>Stoffwechselstörungen, die mit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gicht

rheumatischen Beschwerden einhergehen	<ul style="list-style-type: none"> • Hämochromatose (Eisenstoffwechselstörung)
Rheumatische nichtentzündliche Erkrankungen der Weichteile	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromyalgie

1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis ist als Autoimmunerkrankung charakterisiert durch einen Zusammenbruch der Immuntoleranz, der Produktion von Autoantikörpern und einer Vielzahl an Substanzen, die für Läsionen in diversen Körperstrukturen verantwortlich sind.

Die klassischen Merkmale der Erkrankung sind chronische, bilaterale und symmetrische Polyarthritis, Gelenkschmerzen und Entzündung welche in Deformierung, Instabilität und Zerstörung der Gelenke resultieren können (8, 9). Häufig sind die Synovialmembranen der kleineren Gelenke der Extremitäten betroffen. Dies resultiert in Schwellungen, Ödemen und Schmerzen, was zu Destruktion von Knochen und Knorpel, sowie zu schwerwiegenden Einschränkungen und vorzeitiger Mortalität führen kann (8).

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Typisch für die Erkrankung sind eine synoviale Entzündung und Hyperplasie, der Nachweis bzw. die Produktion von Autoantikörpern (Rheumafaktor und anticitrullinierte Protein-Antikörper [ACPA]), Zerstörung von Knorpel und Knochen sowie systemische Merkmale (10).

Hierbei spielen Vererbung, epigenetische Veränderungen, eine veränderte Immunabwehr und Umweltfaktoren eine Rolle.

1.1.2 Zelluläre und humorale Grundlagen der rheumatoiden Arthritis

Im Immunsystem spielen zwei synergistisch wirkende Abwehrmechanismen eine Rolle. Die angeborene, unspezifische Abwehr und die erworbene, spezifische Abwehr.

Durch Wachstumsfaktoren differenzieren sich aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen spezialisierte Zellreihen und es kommt zu einer Teilung in eine lymphatische und eine myeloische Reihe.

1.1.2.1 Zelluläres Kompartiment

Monozyten/Makrophagen

Aus der myeloischen Reihe differenzieren sich Monozyten und Makrophagen. Diese bilden das mononukleäre, phagozytäre System (MPS). Monozyten migrieren aus dem Gefäßsystem ins Gewebe und differenzieren sich dort zu gewebetypischen Makrophagen. Makrophagen sind wesentlich an der Beseitigung von Immunkomplexen beteiligt.

Physiologisch werden Immunkomplexe durch das MPS über Leber und Milz abgeräumt, ohne dass es zu einer Inflammation kommt.

Granulozyten

Neutrophile, basophile oder eosinophile Granulozyten sind ebenfalls an der Phagozytose von Zelltrümmern und Immunkomplexen beteiligt.

Lymphozyten

T-Zellrezeptor-assoziiert

- T-Helferzellen

Das CD4-Molekül ist ein Rezeptor für MHC-II-Antigene und dient der Erkennung von Fremdartigen auf antigenpräsentierenden Zellen (beispielsweise Makrophagen).

- T-Helferinduktorzellen

- Ausschüttung von Aktivator der unspezifischen Abwehr(11)
- Anregung der Proliferation von spezifischen T-Helferzellklonen(11)
- Anregung der Antikörperproduktion der B-Lymphozyten(11)

Weiters spielt die Ausschüttung von Interferon- γ und Interleukin 2, 4, 5 und 10 für die Immunantwort eine wesentliche Rolle.

- T-Suppressorinduktorzellen

Sie begrenzen die Immunantwort dadurch, dass durch ihre Aktivierung für die Apoptose empfänglicher werden.

- Zytotoxische T-Zellen, Suppressor-T-Zellen

Diese Zellen bedingen durch ihre Aktivierung die Beendigung eines Abwehrprozesses. Dies geschieht durch Sekretion von Zytokinen, welche die Suppression von Helferzellen und B-Lymphozyten bedingen.

Durch die Freisetzung von lytischen Enzymen zerstören zytotoxische T-Zellen die Zielzellen.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten produzieren Immunglobuline, die am endoplasmatischen Retikulum synthetisiert werden.

An der Oberfläche von ruhenden B-Lymphozyten wird der IgM-Antikörper exprimiert. Bei Antigenkontakt proliferiert die B-Zelle unter Einfluss von IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 zur Plasmazelle und sezerniert IgM. Bei erneutem Antigenkontakt werden durch spezifische Zytokine IgG-, IgA- und IgE-Antikörper synthetisiert.

1.1.2.2 Immunglobuline

„Immunglobuline sind Polymere, die durch Disulfidbrücken verbunden sind“ (11).

- IgG: Diffundiert in den Extravasalraum und neutralisiert Toxine
- IgA: Ist Anteil der Schleimhautbarriere und befindet sich in seromukösen Sekreten
- IgD: Wirkt bei der B-Zelldifferenzierung und der Antigenerkennung

IgM: Kommt intravasal vor, wirkt agglutinierend und komplementaktivierend

1.1.2.3 Erkennen von Fremd- und Autoantigenen

Die zentrale Rolle in der Einleitung und Steuerung immunologischer Abläufe nimmt das HLA-C (human-leucocyte-antigen)-System ein. Vom Major Histocompatibility Complex (MHC) werden die verschiedenen HLA-Produkte kodiert. „Die MHC-Moleküle haben spezifische Bindungsstellen für Antigene“ (11).

Es gibt zwei Klassen:

- MHC-Klasse-I-Antigene

Sie binden intrazellulär Antigene, werden dann an die Zelloberfläche transportiert und präsentieren das Antigen den zytotoxischen T-Lymphozyten.

- MHC-Klasse-II-Antigene

Synthetisiert von Makrophagen, B-Zellen, dendritischen Zellen und aktivierten T-Zellen. „MHC-Klasse-II-Antigene binden Bruchstücke von ehemals extrazellulären Antigenen, die intrazellulär prozessiert wurden“ (11). Sie werden an die Zelloberfläche transportiert, interagieren mit dem Antigenrezeptor der T-Helferzellen und triggern so die helferzellunterstützte Antikörperproduktion der B-Lymphozyten.

1.1.2.4 Ablauf einer Immunantwort

Zelluläre Aktivierung

Durch die Phagozytose eines Fremdanagens produziert die Zelle IL-1 als unspezifischen Aktivator für T-Helferzellen und B-Zellen. Helferzellen produzieren weiter Zytokine und die TH1-Subpopulation leitet die unspezifische zelluläre Antwort ein. Dies geschieht durch Produktion von IL-2 und IFN- γ . Die dadurch aktivierten Makrophagen exprimieren verstärkt MHC-I- und MHC-II-Antigene und synthetisieren Enzyme. Die Bereitschaft zur zytotoxischen Reaktion bei natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen steigt. B-Lymphozyten werden von der TH2-Subpopulation durch die Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-10 aktiviert. Vervollständigt wird die Aktivierung der B-Zellen durch die Anbindung eines spezifischen Antigens an das Oberflächen-IgM und die Präsentation von MHC-II an die T-Zellen.

Toleranzinduktion

Autoreaktive Zellen können jederzeit entstehen. T-Zellen migrieren in ihrer Differenzierungsphase aus dem Knochenmark in den Thymus und werden dort selektioniert. Über Zell-Zell-Interaktion und Zytokine wird die Apoptose eines potenziell autoreaktiven T-Zellklons eingeleitet. Trifft ein T-Zellklon, welcher der Selektion entgangen ist, in der Blutbahn auf eine Zelle mit dem entsprechenden Autoantigen wird Anergie erzeugt, da eine Aktivierung durch IL-1 der antigenpräsentierenden Zelle ausbleibt.

1.1.2.5 Autoimmunität

Zellvermittelt

Durch verschiedene Mechanismen kann die Toleranz durchbrochen werden. Beispielsweise kann ein bakterielles Antigen einem Autoantigen ähneln, sodass im Rahmen einer Immunantwort auf einen Infekt Antikörper gebildet werden. Auch Fremdantigene können körpereigenen Substanzen so verändern, dass sie immunogen werden.

Antikörpervermittelt

Die Zelllyse kann durch eine „antikörperabhängige Zytotoxizität“ (11) induziert werden.

1.1.2.6 Humorale Faktoren des Immunsystems

Die Faktoren des Komplementsystems werden in Form einer Kaskade aktiviert. Sie aktivieren die Phagozytose und Chemotaxis, vermitteln die Clearance von Immunkomplexen und Mikroorganismen und bilden einen Komplex zur Lyse. Durch Defekte des Komplementsystems kommt es zu Störungen des Immunsystems und dies ist mit bestimmten Erkrankungen assoziiert.

1.1.2.7 Zelluläre und humorale Pathologie der rheumatoiden Arthritis

Bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis kommt es zur Invasion phagozytierender und anderer Immunzellen, vor allem T- und B-Lymphozyten, sowie Plasmazellen. Diese produzieren proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , IL-1 und IL-6, Matrixmetalloproteinasen und Autoantikörper, wie Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper. Durch Immunkomplexe kommt es zur Aktivierung der Komplementkaskade. Über freigesetzte Chemotaxine wandern Granulozyten ein, die wiederum Entzündungsmediatoren freisetzen und Immunkomplexe phagozytieren.

Bei, an rheumatoider Arthritis erkrankten Patientinnen und Patienten kommt es zur Zerstörung von Gelenkknorpel. Dies geschieht im Wesentlichen aufgrund folgender Faktoren:

- „Freisetzung von knorpelaggressiven Enzymen“ (6)
 - Kollagenase
 - Elastase
- Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus Granulozyten
- Invasion von Typ-A-Synovialzellen
- Starke Vaskularisation der Synovialmembran

Dadurch entsteht ein „aggressiv-infiltrativ“ (6) wachsender Pannus, welcher den Gelenkknorpel überwächst und zu seiner Zerstörung führt. Im Laufe der Zeit führt dieser „Pannus“ auch zur Schädigung des Knochens und anderer Strukturen der befallenen Gelenke.

1.1.3 Anamnese und klinische Befunde

Um zur Diagnose einer rheumatischen Erkrankung zu gelangen, sind die Anamnese, das Erheben der klinischen Symptome und objektivierbare Befunde wie Röntgen und Labor notwendig (12).

1.1.3.1 Anamnese

Bei der Patientenanamnese sollen folgende Punkte beachtet werden:

1.) Schmerz

- Ort des Schmerzes
- Oberflächlich oder tiefliegend
- Besserung oder Verschlechterung bei Bewegung
- Tageszeitlicher Verlauf

2.) Schwellung

- Gelenkschmerz mit oder ohne Schwellung

3.) Muskelschwäche

- Gefühl der Muskelschwäche
- Lokalisiert oder generalisiert
- Proximale oder distale Arm- oder Beinmuskulatur

4.) Allgemeinsymptome

- Fieber
- Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme
- Schlafstörungen
- Depressionen
- Chronische Müdigkeit

5.) Extraartikuläre Symptome

- Hauterscheinungen: schuppende Plaques, Exantheme, Fotosensibilität, Haarverlust
- Augensymptome: Uveitis, Sicca-Symptomatik
- Mundtrockenheit
- Gastrointestinale Beschwerden: Durchfälle, Schluckbeschwerden
- Thorakale Symptome: Atemnot, Pleuritis, Thoraxschmerzen
- Beschwerden im Urogenitaltrakt: vaginaler oder urethraler Ausfluss, Nierensteine
- Schleimhautläsionen: orale oder genitale Ulcera
- Beschwerden passend zur Raynaud-Symptomatik (Durchblutungsstörungen v.a. der Finger)

6.) Familienanamnese

1.1.3.2 Symptomatik und Krankheitsverlauf

„Leitsymptom ist der Gelenkschmerz und eine morgendliche Steifigkeit“ (13).

Beinahe alle Gelenke des Körpers können betroffen sein, charakteristisch ist die symmetrische Entzündung der Finger- und Handgelenke.

Ein schleichender Krankheitsbeginn ist typisch.

Reversible Gelenkschwellungen, sowie im Laufe der Erkrankung auftretende strukturelle Schäden und Veränderungen sind für die rheumatoide Arthritis symptomatisch.

„Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient mit unterschiedlich ausgeprägten arthritischen Schüben, die von Fieber und verstärktem Krankheitsgefühl begleitet sein können“ (13). Gelenksdestruktionen und Fehlstellungen nehmen bei Fortschreiten der Erkrankung zu.

1.1.3.3 Befallsmuster

Bei der rheumatoiden Arthritis sind typischerweise die Fingergrundgelenke und häufig die Fingermittelgelenke, aber nie die Fingerendgelenke betroffen.

„Wesentlich ist der symmetrische Befall der Gelenke beider Hände, Füße etc.“ (13). Eine ausgeprägte Morgensteifigkeit von bis zu 2 Stunden kommt nur bei der rheumatoiden Arthritis vor. Bei Beteiligung der Kiefergelenke kommt es zum Auftreten von Schmerzen beim Kauen bis hin zur Kiefersperre.

Im weiteren Verlauf kann es zur Beteiligung der Halswirbelsäule kommen, was typischerweise erst bei fortgeschrittener Erkrankung beobachtet wird.

1.1.3.3.1 Hände

Am Häufigsten treten die ulnare Deviation im Bereich der Finger- und Zehengrundgelenke, sowie eine Schwanenhalsdeformität mit Überstreckung im Fingermittelgelenk und Beugung im Endgelenk auf.

1.1.3.3.2 Knie

Durch Synovitis und Ergussbildung kann es zu einer Kapselüberdehnung mit Instabilität kommen. Die erosiven Prozesse resultieren in einem Genu valgum.

1.1.3.3.3 Füße

Im Großzehengrundgelenk kommt es zu einer lateralen Deviation, die Zehengrundgelenke luxieren nach dorsal. Dadurch werden die Grundphalangen überstreckt und die Endphalangen gebeugt. Letztendlich entsteht der rheumatische Spreizfuß durch das Auseinanderweichen der Mittelfußknochen.

1.1.3.3.4 Hüftgelenk

Durch Entzündung kommt es zu Streckhemmung und Ruheschmerzen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer fibrösen und knöchernen Ankylosierung.

1.1.3.3.5 Schultergelenk

Entzündungen im Bereich der Schultergelenke äußern sich in Kapselkontrakturen, Knorpeldestruktionen mit möglicher Subluxationsstellung.

1.1.3.3.6 Wirbelsäule

Zur Entwicklung einer zervikalen Manifestation gelten eine hohe Krankheitsaktivität in den ersten Jahren sowie ausgeprägte Erosionen peripherer Gelenke.

1.1.3.3.7 Bindegewebe

Die Beteiligung des extraartikulären Bindegewebes führt zu Entzündungen von Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Bei 10-20% der Erkrankten entstehen Rheumaknoten. Diese sind charakteristisch und gehen mit einem serologisch nachweisbaren Rheumafaktor einher. Die typischen Lokalisationen der schmerzlosen subkutanen oder periostalen Knoten sind die Streckseiten der Ellbogen und Finger, sowie im Bereich der Achillessehnen.

1.1.3.4 Sonderform – Sjögren Syndrom

Das Sjögren-Syndrom kann als sekundäre Form im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis entstehen. „Durch eine chronische Entzündung von Tränen- und Speicheldrüsen, sowie der Schleimdrüsen des Magen-Darm-Trakts kann es zu einem Versiegen der Drüsensekretion kommen“ (13).

Typisch sind hierbei Mund-, Augentrockenheit und Parotisschwellung.

1.1.3.5 Verlaufsformen und Prognose

1.1.3.5.1 Intermittierender Verlauf

Die Progression ist sehr variabel und kann nicht vorausgesagt werden. Bei ca. 20% der Erkrankten zeigt sich ein intermittierender Verlauf, das heißt mit beschwerdearmen oder symptomfreien Phasen. Der Rheumafaktor ist oft negativ und es entstehen meist keine Erosionen oder Gelenkdestruktionen.

1.1.3.5.2 Chronisch progredienter Verlauf

Etwa 70% der Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden an einem chronisch progredienten Verlauf der Erkrankung. Dies äußert sich in einer schleichenden, schubweisen oder rasch fortschreitenden Gelenkerkrankung und Gelenkzerstörung.

1.1.3.5.3 Maligner Verlauf

Rasch fortschreitende Gelenkentzündung, Destruktion, extraartikuläre Organbeteiligung und frühe Invalidisierung ist typisch für einen malignen Verlauf. 10% der Betroffenen leiden darunter.

1.1.3.6 Untersuchung

„Bei der Inspektion erkennt man geschwollene und deformierte Gelenke, eine korrekt geschwungene, starre oder gekrümmte Wirbelsäule und (eventuell) einen Beckenschiefstand“ (13). Weiters wird die aktive und passive Beweglichkeit der Gelenke, sowie deren Druckdolenz überprüft. Bei der Gelenkuntersuchung wird auf das Vorliegen eines Gelenkergusses, einer (Baker-)Zyste und auf Reibe- und Knirschgeräusche besonders geachtet.

1.1.3.7 RA-assoziierte Befunde im stomatognathen Bereich

1.1.3.7.1 Beteiligung des Temporomandibulargelenks

Das Temporomandibulargelenk kann, sowie andere Gelenke, von rheumatischen Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, betroffen sein (14). Nachzuweisen sind die typischen Entzündungsmediatoren einer Osteoarthritis, wie der TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8.

Die Gelenkbeteiligung ist die häufigste Ursache für orofaziale Schmerzen nicht dentogener Ursache. Die Beschwerden können sich in Form von Ohrschmerzen, Kopfschmerzen, unspezifischen Nervenschmerzen und Zahnschmerzen manifestieren.

Sowohl Erwachsene als auch Kinder mit rheumatoider Arthritis können davon betroffen sein. *Cannizzaro et. al.* zeigte in einer Studie, dass Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis in 38,6% der Fälle eine Involvierung des Temporomandibulargelenks aufwiesen (15). Manifestiert sich die Kiefergelenkbeteiligung während des Wachstums, kann es zu einer Wachstumshemmung der Mandibula kommen, was in Mikrognathie und/oder Ankylose resultiert (16).

Bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis mit Beteiligung des Kiefergelenks variieren die Prozentsätze von 5 – 86% (9, 14).

Der Befall des Kiefergelenks ist die häufigste orofaziale Manifestation der rheumatoiden Arthritis. Betroffene zeigen bilaterale, profunde und ausstrahlende akute Schmerzen, welche funktionsabhängig zunehmen (17). Bei klinischen Untersuchungen können sich Malokklusion, Sensibilität und Entzündung der präaurikulären Region, Morgensteifigkeit des Kiefergelenks,

Bewegungseinschränkung, intrakapsuläre Krepitation sowie Schmerzen der Kau- und/oder Nackenmuskulatur zeigen.

Bei Anwendung von bildgebenden Methoden lässt sich ein Knochenverlust am Kondylus des Kiefergelenks darstellen. Das Auftreten einer Ankylose ist selten, manifestiert sich im fortgeschrittenen Stadium und kann bilateral auftreten (9, 18).

1.1.3.7.2 Parodontitis

Parodontitis ist eine chronische Infektion, welche vorwiegend durch Gram-negative anaerobe Bakterien verursacht wird. Diese beeinflussen das Zahnfleisch, das parodontale Ligament, den Zement und den Alveolarknochen. Unbehandelt kann Parodontitis zu zunehmender Zerstörung des Alveolarknochens führen, was in erhöhter Mobilität der Zähne sowie nachfolgendem Zahnverlust resultiert (19). Laut *World Health Organization* sind ca. 10 – 15% der erwachsenen Weltbevölkerung von Parodontitis betroffen (19).

Es wird geschätzt, dass die Prävalenz von Parodontitis in Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung (20). Somit verdoppelt auch das Vorhandensein einer moderaten bis schweren RA das Risiko des Auftretens einer moderaten bis schweren Parodontitis im Vergleich zu gesunden Individuen.

Mikroorganismen wie *Porphyromonas gingivalis* spielen eine Rolle sowohl bei RA als auch bei Parodontitis (21) und sind in der Lage in Chondrozyten des Kniegelenks einzudringen um dort mit dem Zellzyklus zu interagieren und die Apoptose dieser Zellen zu induzieren (22).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass *P. gingivalis* die Peptidylarginin-Deiminase (PAD), welche Arginin in Citrullin umwandelt, exprimiert. Dieser Prozess ist mit der Pathophysiologie der RA assoziiert. Es herrscht eine niedrige Immuntoleranz gegenüber citrullinierten Proteinen in der Synovialflüssigkeit, was die Bildung von Immunglobulinen gegen diese Proteine fördert (23, 24).

Parodontale Erkrankungen können durch die chronische Entzündung eine Änderung oder Verschlimmerung der RA bewirken.

Es wurde festgestellt, dass es 6 Monate nach Abschluss der Parodontaltherapie und des dadurch verbesserten oralen Gesundheitszustandes, zu einer

signifikanten Besserung der Endothelfunktion kommt, was in einer Verringerung des lokalen und systemischen Entzündungsprozesses resultiert (25).

1.1.3.7.3 Periimplantitis

Periimplantitis ist ein plaque-assoziiertes, pathologischer Zustand, der in Geweben, welche Dentalimplantate umgeben, auftritt und durch Inflammation der periimplantären Mukosa sowie fortschreitenden Knochenverlust des unterstützenden Knochens charakterisiert wird (26).

Bei klinischen Untersuchungen wird die Entzündung des Weichgewebes durch Sondierung (Bleeding on Probing, BOP) festgestellt, während der progressive Knochenverlust radiologisch nachgewiesen wird (27).

Ähnlich der Entwicklung von Gingivitis zu Parodontitis wird vermutet, dass Perimukositis der Periimplantitis vorausgeht (28).

Hierbei spielt die Plaqueakkumulation eine große Rolle, welche zur Entzündung des periimplantären Weichgewebes führt und klinisch durch Rötung und Ödembildung verifiziert werden kann.

Histologische Untersuchungen zeigten die Etablierung von B- und T-Zell dominierten inflammatorischen Zellinfiltrat im Weichgewebe lateral des Barriereepithels, welches durch eine Zone von gesundem Bindegewebe vom krestalen Knochen abgegrenzt ist.

Ähnlich wie bei Parodontitis dominieren in der periimplantären Umgebung Plasmazellen und Lymphozyten, wobei charakteristischerweise ein größerer Anteil an polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen vorherrscht. Es lässt sich feststellen, dass bei periimplantären Läsionen eine größere Nummer und Dichte an Plasmazellen, Makrophagen und Neutrophilen sowie eine höhere Dichte an vaskulären Strukturen vorzufinden ist.

Im Vergleich zu gesunden periimplantären Regionen finden sich bei Dentalimplantaten, die von Periimplantitis betroffen sind, eine höhere Anzahl von bakteriellen Spezies, wie *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia*. Auch das Vorhandensein von opportunistischen Pathogenen wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* (29, 30), Pilzorganismen unter anderem

Candida albicans, Candida boidinii, Penicillium spp., Rhodotorula laryngis, Paecilomyces spp. (29, 31, 32), sowie Viren wie das humane Cytomegalievirus oder das Epstein-Barr Virus (33), konnten in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Dies weist auf die Komplexität und Heterogenität der Periimplantitis hin.

Klinische Zeichen einer Entzündung mit Rötung, Ödembildung, Blutung auf Sondierung (BOP+) mit oder ohne Eiter in Kombination mit erhöhter Sondierungstiefe und radiologischen Knochenverlust sind Anzeichen einer Periimplantitis.

Betroffene Dentalimplantate sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit mit einer Sondierungstiefe vom 4 – 6mm assoziiert im Vergleich zu Implantaten mit gesunder periimplantärer Mukosa (27). Typischerweise entstehen charakteristische zirkuläre Läsionen durch die Progression der Periimplantitis um das Dentalimplantat.

Diverse Risikofaktoren können die Entstehung begünstigen und/oder die Therapie negativ beeinflussen. Patientinnen und Patienten mit Parodontitis in der medizinischen Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko an eine Periimplantitis zu entwickeln.

Weiters lässt sich sagen, dass sowohl die orale Hygiene als auch ein regelmäßiger Recall zu wichtigen präventiven Maßnahmen zählen.

1.1.3.7.4 Hyposalivation/Xerostomie

Hyposalivation und Xerostomie sind treten bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen häufig auf, wobei Xerostomie 1% der RA-Patientinnen und -Patienten betrifft (34). Ungefähr ein Drittel der Betroffenen leiden an sekundärem Sjögren Syndrom (35). Das Risiko der Hyposalivation erhöht sich mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Eine frühzeitige Diagnose und regelmäßige Kontrollen sind wichtig um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erzielen, unter Berücksichtigung der vielfältigen Funktionen des Speichels wie die Regulierung des Geschmacksempfindens, die Regeneration des Epithels von

Oropharynx und Ösophagus, sowie die Pufferung des ösophagealen Säuregehalts (36).

1.1.3.7.5 Sjögren Syndrom

Diese Autoimmunerkrankung beeinflusst die Funktion der exokrinen Drüsen, die Speicheldrüsen miteingeschlossen.

Durch die vorherrschende Xerostomie wird das Schlucken erschwert und es ergeben sich Geschmacksveränderungen.

Es besteht keine Kontraindikation für eine Implantattherapie. Es müssen jedoch die Beschwerden vor allem bei sekundären Formen, welche mit der rheumatoiden Arthritis vergesellschaftet sind, bei welcher Einschränkungen in manuellen Tätigkeiten vorkommen können und so eine insuffiziente orale Hygiene nach sich ziehen, genauestens geprüft werden (37).

1.1.3.7.6 Sekundäres Sjögren Syndrom

Die Erkrankung tritt häufig bei Frauen mittleren Alters auf und kann alleine als primäres Sjögren Syndrom, wie bereits erwähnt, oder in Kombination mit anderen rheumatischen Erkrankungen (sekundäres Sjögren Syndrom) wie rheumatoider Arthritis, systemischen Lupus erythematoses, systemischer Sklerose, Polymyositis, Kryoglobulinämie und Polyarteriitis nodosa auftreten (38). Extraartikuläre Manifestationen werden als Sicca-Syndrom bezeichnet, dabei handelt es sich um einen Symptomkomplex aus Mund- und Augentrockenheit. Die Prävalenz des sSS ist heterogen, die Daten belaufen sich auf 3,8% - 39,8% (39).

1.1.3.7.7 Orale Manifestationen von rheumatoider Arthritis und ihre klinischen Konsequenzen

Tabelle 2 In Anlehnung an Abrao (2016) (17)

Parodontitis	Verschlechtert: <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Rheumatische Erkrankungen
--------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Herzerkrankungen
Hyposalivation	<ul style="list-style-type: none"> • Dysphonie • Dysphagie • Soor und Ulzerationen der oralen Mukosa • Erhöhte Wahrscheinlichkeit für orale und oropharyngeale Infektionen • Rezidivierende Ösophagitis • Unterbrechung des Schlafes, um Wasser zu trinken und zu urinieren
Xerostomie	Verringerung der Lebensqualität
Brennen der Mundhöhle	<ul style="list-style-type: none"> • Dysgeusie • Schwierigkeiten bei der Essenaufnahme • Carcinophobie
Beteiligung des Kiefergelenks	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerz • Otalgie und/oder Tinnitus • Gefühl der Ohrtamponade • In Halswirbel ausstrahlende Schmerzen • Chronische Kopfschmerzen • Eingeschränkte Mundöffnung • Schwierigkeiten beim Kauen und Sprechen
Dysphonie	Verringerung der Lebensqualität

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Labor

In der Diagnostik und der Verlaufskontrolle rheumatischer Erkrankungen haben Entzündungsparameter eine signifikante Bedeutung.

Rheumatologisches Basislabor (13):

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Rheumafaktor (RF)
- Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper)
- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Blutbild: Leukopenie, Anämie, etc.
- Transaminasen
- Harnsäure
- Kreatinin
- Harn

1.1.4.1.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), welche von der Fibrinproduktion abhängig ist, ist meist bei klinisch manifester Entzündungsaktivität beschleunigt. Sie ist wichtig bei der Verlaufskontrolle einer chronischen Gelenkserkrankung.

1.1.4.1.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das in der Leber synthetisierte Akute-Phase-Protein wird bei bestimmten entzündlichen Reaktionen am schnellsten freigesetzt.

Bereits wenige Stunden nach einer Gewebeschädigung steigt das C-reaktive Protein (CRP) und zeigt somit einen entzündlichen Schub frühzeitig an. Es ist ein guter Parameter für die Entzündungsaktivität.

1.1.4.1.3 Rheumafaktor (RF)

Rheumafaktoren sind Immunglobuline, die gegen die Fc-Region des IgG gerichtet sind(11). Die Rheumafaktoren werden bei der rheumatoiden Arthritis vorwiegend in der Synovialmembran erkrankter Gelenke synthetisiert.

Der Nachweis von IgM-Rheumafaktoren ist international standardisiert. Allerdings besitzen diese Autoantikörper eine ungenügende diagnostische Spezifität (80 – 90%) und Sensitivität (60 – 80%).

Zu Krankheitsbeginn ist der RF selten positiv. Bei einer Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr ist er bei 70 – 80% der Patientinnen und Patienten nachweisbar.

1.1.4.1.4 Antikörper gegen citrullinierte Antigene (Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies, ACPA)

„Anti-CCP-Antikörper richten sich gegen zyklische citrullinierte Peptide, die bei Patienten mit RA im Gelenk nachweisbar sind“ (13). Mit einer hohen Spezifität (81 – 100%) und Sensitivität (39 – 94%) sind Anti-CCP-Antikörper der beste serologische Diagnoseparameter der RA (13).

1.1.4.1.5 Antinukleäre Antikörper (ANA)

„Als ANA werden alle Antikörper bezeichnet, die mit nicht gewebsspezifischen Zellkernantigenen reagieren“ (13). Bei viele systemischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen lassen sich antinukleäre Antikörper nachweisen.

1.1.4.1.6 Blutbild

„Aus dem Blutbild lassen sich Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität ziehen, auf Komplikationen wie Blutverlust, Infektionen oder auch auf hämatologische Erkrankungen. Die Bestimmung des Blutbildes ist auch notwendig zur Überprüfung einer medikamentösen Therapie“ (13).

1.1.4.2 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren finden in der Frühdiagnostik sowie bei der Verlaufskontrolle Anwendung.

Die Sonographie dient zum Nachweis von Gelenksergüssen, Synovitis, Tendovaginitis, Bursitis oder synovialen Zysten.

Mittels konventioneller Röntgendiagnostik lassen sich Erosionen, Zysten oder Osteoporose nachweisen.

Zur Beurteilung der Gelenkflächen, Knorpel, Sehnen und Bänder wird die Magnetresonanztomographie angewendet.

1.1.5 Therapie

Die Therapie setzt sich zum Ziel, den entzündlichen Prozess zu unterdrücken und eine zunehmende Gewebeerstörung zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist wichtig, da bereits nach 3 bis 6 Monaten irreversible Gelenkschädigungen auftreten können.

1.1.5.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind die erste Wahl zur symptomatischen Behandlung von akuten oder chronischen Arthritiden. Durch Hemmung der Cyclooxygenase greifen sie in den Prostaglandinstoffwechsel ein. Nichtsteroidale Antiphlogistika wirken sowohl antiphlogistisch als auch analgetisch.

Mögliche Nebenwirkungen:

- Ulcera im Gastrointestinaltrakt
- Einschränkung der Nierenfunktion
- allergische Reaktionen
- ZNS-Symptome und Blutbildveränderungen

COX-II-selektive NSAR wirken spezifisch auf das Isoenzym Cyclooxygenase II, wodurch gastrointestinale Nebenwirkungen verhindert werden.

Tabelle 3 In Anlehnung an Puchner, Rheumatologie aus der Praxis (2017) (13)

Wirksubstanz	Kommentar
Acetylsalicylsäure	<ul style="list-style-type: none">• Hohe Nebenwirkungsrate im Magen-Darm-Trakt• Kaum mehr Anwendung in der Rheumatologie
Diclofenac	<ul style="list-style-type: none">• Klassisches Antirheumatikum• Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt
Ibuprofen	<ul style="list-style-type: none">• Über Jahre gut wirksames Antirheumatikum• Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt
Dexibuprofen	<ul style="list-style-type: none">• Rasch und eher kürzer wirksam• Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt
Naproxen	<ul style="list-style-type: none">• Länger wirksames Medikament• Vorsicht bei älteren Patientinnen und Patienten
Indometacin	<ul style="list-style-type: none">• „altes“ Antirheumatikum• Nebenwirkungen: Schwindel und Sehstörungen• Heute wegen der Nebenwirkungen kaum mehr eingesetzt
Lornoxicam	<ul style="list-style-type: none">• Gute schmerzstillende Wirkung• Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt
Meloxicam	<ul style="list-style-type: none">• In höheren Dosen gute Wirksamkeit• In niedrigen Dosen gute

	Magenverträglichkeit durch COX2-Hemmung
Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Selektiver COX2-Hemmer • Gute Magen-Darm-Verträglichkeit • Kontraindiziert bei Herzinsuffizienz (ab NYHA II) und KHK
Celecoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Selektiver COX2-Hemmer • Gute Magen-Darm-Verträglichkeit • Kontraindiziert bei Herzinsuffizienz (ab NYHA II) und KHK

1.1.5.2 Analgetika

Eine zusätzliche Gabe von Analgetika oder schwach wirksamen Opiaten kann zum Beispiel bei nicht entzündlichen Schmerzen indiziert sein.

Hierbei wird v.a. Paracetamol oder Tramadol eingesetzt.

1.1.5.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind die wirksamsten Medikamente zur Behandlung der systemischen und lokalen entzündlichen Aktivität bei rheumatoider Arthritis. Bei rheumatischen Erkrankungen mit Gelenkmanifestation, Muskelbeteiligung oder Beteiligung innerer Organe sind Glukokortikoide indiziert. Hierbei handelt es sich um hochpotente Antiphlogistika, welche entzündungshemmend und immunsupprimierend wirken.

Zu Behandlungsbeginn werden in der Regel hohe Dosen verabreicht, die dann in eine niedrigere Erhaltungsdosis überführt werden.

Nebenwirkungen:

- Gastrointestinale Ulzera

- Verschleierung von Infekten
- Hautveränderungen
- Osteoporose
- Osteonekrosen
- Verschlechterung eines Diabetes mellitus

1.1.5.4 Basistherapeutika (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

Basistherapeutika haben einen krankheitsmodifizierenden Effekt. Wenn eine entzündliche Aktivität der Erkrankung gegeben ist und keine Kontraindikation vorliegt, sind bei jeder rheumatoiden Arthritis Basistherapeutika indiziert.

1.1.5.4.1 Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)

Methotrexat (MTX)

Methotrexat (zum Beispiel Methotrexat „Lederle“, Ebetrexat, Lantarel) ist das aufgrund einer meist guten Verträglichkeit und geringen Abbruchrate weltweit am häufigsten verwendete Basistherapeutikum bei RA (13). Methotrexat wird oral, intramuskulär oder subkutan verabreicht, was bei den meisten Patientinnen und Patienten zu einer Besserung der Gelenksymptomatik nach 4 – 8 Wochen führt.

Nebenwirkungen:

- Stomatitis
- Schleimhautulzera
- Haarausfall
- Megaloblastere Anämie
- Erhöhung der Transaminasen

Sulfasalazin (SSZ)

Die Einnahme von SSZ verbessert die Gelenksproblematik und wird entweder allein oder in Kombination mit MTX verabreicht.

Nebenwirkungen:

- Kopfschmerz

- Schwindel
- Erhöhung der Leberfunktionsparameter
- Generalisierte Exantheme

Leflunomid

Die Wirkung von Leflunomid lässt sich mit der des Methotrexat vergleichen. Engmaschige Kontrollen sind aufgrund der hämatologischen und hepatotoxischen Wirkung indiziert.

Ciclosporin (Cyclosporin A)

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit von Methotrexat wird auf eine Kombination mit Ciclosporin zurückgegriffen.

Nebenwirkungen:

- potenzielle Erhöhung des Blutdrucks
- Renale Nebenwirkungen

Antimalariamittel

Die Antimalariamittel Chloroquin und Hydroxychloroquin können ebenfalls in Kombination mit MTX Anwendung finden.

Nebenwirkungen:

- Horhauteinlagerungen
- Selten Retinopathien

Azathioprin

Bei erosiven Krankheitsverlauf, Organbeteiligung und eingeschränkter Nierenfunktion wird Azathioprin noch in Einzelfällen verabreicht.

Mögliche Nebenwirkungen:

- Leukopenien

Kombinationstherapien mit csDMARDs

Kombinationstherapien wirken in der Regel besser als Monotherapien. Zu beachten sind allerdings die häufigen auftretenden Nebenwirkungen.

„Am besten untersucht sind Kombinationen von MTX, SSZ und Hydroxychloroquin“ (13).

1.1.5.4.2 Biologika (biologische originäre und biosimiläre DMARDs, boDMARDs, bsDMARDs)

Bei nicht ausreichender Wirkung der konventionellen Basistherapeutika wird auf die Behandlung mit Biologika zurückgegriffen. Charakteristischerweise zeigen sie einen raschen Wirkungseintritt.

Tumornekrosefaktor- α -Blocker (TNF- α -Blocker)

- Infliximab und bs Infliximab: chimärer, monoklonaler Antikörper
- Etanercept: humanes Rezeptorfusionsprotein
- Adalimumab: humaner, monoklonaler Antikörper
- Golimumab: humaner, monoklonaler Antikörper, bindet TNF- α
- Certolizumab: Fc-freier TNF- α -Inhibitor

Rituximab

Rituximab (MabThera) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper und bindet an das CD-20-Antigen der B-Lymphozyten und wird bei Versagen von TNF- α -Blocker(n) oder Kontraindikationen gegen Anti-TNF verabreicht (13).

Abatacept

Bei Versagen oder ungenügender Wirkung der Anti-TNF-Blocker oder Basistherapeutika wird Abatacept eingesetzt und bewirkt durch die Hemmung von kostimulatorischen Signalen eine Reduktion der Aktivierung von T-Lymphozyten.

Anakinra

Humaner IL-1-Rezeptorantagonist.

Tocilizumab

Humanisierter Antikörper gegen IL-6-Rezeptor.

Indikationen und Kontraindikationen

Entsprechend den Empfehlungen der rheumatologischen Fachgesellschaften besteht die Indikation zu einer Biologika-Therapie bei RA, wenn trotz adäquater Behandlung mit MTX, einem anderen konventionellen synthetischen

Basistherapeutikum oder einer Kombinationstherapie nach ausreichender Behandlungsdauer (6 Monate) weiterhin eine aktive Erkrankung besteht (13).

Kontraindikationen: manifeste Tuberkulose, Infektionskrankheiten, demyelinisierenden Erkrankungen, chronische Hepatitis B, maligne Erkrankungen in den letzten 5 Jahren, höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III und IV).

1.1.5.5 Perioperatives Management

Tabelle 4 In Anlehnung an Goodman, Guideline für perioperatives Management der antirheumatischen Medikation (40)

DMARDs Kein Pausieren	Dosierungsintervall	Fortsetzen/Pausieren
Methotrexat	Wöchentlich	Fortsetzen
Sulfasalazin	Ein- bis zweimal täglich	Fortsetzen
Leflunomid	Täglich	Fortsetzen
Ciclosporin	Zweimal täglich	Fortsetzen
Hydroxychloroquin	Ein- bis zweimal täglich	Fortsetzen
Azathioprin	Ein- bis zweimal täglich	Fortsetzen
Biologika	Dosisintervall	Planung der Operation
Infliximab	Alle 4, 6 oder 8 Wochen	In Woche 5, 7 oder 9
Etanercept	Ein- bis zweimal wöchentlich	In Woche 2
Adalimumab	Wöchentlich oder	In Woche 2 oder 3

	alle 2 Wochen	
Golimumab	Alle 4 Wochen (subkutan) Alle 8 Wochen (intravenös)	In Woche 5 In Woche 9
Certolizumab	Alle 2 oder 4 Wochen	In Woche 3 oder 5
Rituximab	2 Dosen in zweiwöchigen Abstand alle 4 bis 6 Monate	In Monat 7
Abatacept	Monatlich (intravenös) Wöchentlich (subkutan)	In Woche 5 In Woche 2
Anakinra	Täglich	An Tag 2
Tocilizumab	Wöchentlich (subkutan) Alle 4 Wochen (intravenös)	In Woche 2 In Woche 5

Das Risiko einer Infektion konnte deutlich gesenkt werden, indem perioperativ die Gabe von DMARDs nicht pausiert wurde.

Bei der Therapie mit Biologika ist das Dosierungsintervall ausschlaggebend, um den Zeitpunkt der Operation zu ermitteln. Hierbei lautet die klare Empfehlung am Ende eines Zyklus zu operieren, wenn die Medikamentenkonzentration am niedrigsten ist. Das Fortsetzen der Therapie sollte frühestens 14 Tage nach Operation in Abwesenheit von Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen oder systemischen Infektionen erfolgen. Das bedeutet, dass bei Anzeichen der Wundheilung, wenn alle Nähte entfernt wurden und keine Zeichen einer Schwellung, eines Erythems oder einer Infektion vorliegen relativ Risikoarm die Medikation wieder eingeleitet werden kann.

Werden Glukokortikoide verabreicht, sollte die Medikation und Dosierung fortgesetzt werden. Dies hat einen besseren Effekt als die Verabreichung einer hochdosierten Glukokortikoidsubstitution als sogenannte „Stressdosis“.

1.2 Implantate und deren knöcherne Einheilung

In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde werden dentale Implantate in den Kieferkamm eingebracht. Sie fungieren nach Einheilung (Osseointegration) als Voraussetzung für einen prothetischen Zahnersatz. Die Indikationen belaufen sich auf zahnlose Kiefer, Schalllücken, Freiendsituationen und Einzelzahnlücken.

1.2.1 Implantatmaterialien

1.2.1.1 Titan

Laut *Balamurugan et. al.* hat sich Titan wegen seiner biophysikalischen Eigenschaften und guten Gewebeverträglichkeit als Implantatwerkstoff der Wahl bewährt (41).

Titan ist biologisch inert und weist eine hohe Widerstandskraft gegen Korrosion auf. Jacobs beschrieb, dass diese Eigenschaft durch die Bildung einer Titanoxidschicht (TiO_2) an der Oberfläche bedingt ist, welche das Material von seiner Umgebung trennt (42). Es ist bekannt, dass die schützenden und stabilen Titanoxide an der Oberfläche in der Lage sind die Osseointegration zu begünstigen.

Reintitan kann in Reinheitsgrade von 1 bis 4 eingeteilt werden. Diese Einteilung wird bestimmt durch die Korrosionsbeständigkeit, Formbarkeit und Festigkeit. Grad 1 hat die höchste Reinheit, höchste Korrosionsbeständigkeit und Formbarkeit aber die niedrigste Festigkeit, wohingegen Grad 4 die höchste Festigkeit und mittlere Formbarkeit aufweist (43). Die meisten Dentalimplantate werden aus Reintitan Grad 4 hergestellt, weil es die größte Festigkeit aufweist.

Die speziellen Legierungen, welche in der Implantologie Anwendung finden bezeichnet man als Grad 5 Titan-Legierung, welche eine größere Zugfestigkeit und Ermüdungseigenschaft als Reintitan besitzt.

Diese Legierungen können vanadiumhaltig oder vanadiumfrei sein.

- Vanadiumhaltig: Ti6Al4V
- Vanadiumfrei: Ti6Al7Nb

Albrektsson et. al. beschrieb, dass die prozentuelle Knochen-Implantat-Kontaktzone durchschnittlich bei 70% bis 80% liegt (44).

1.2.1.2 Zirkonoxidkeramik

Zirkonoxidkeramik ist metallfrei, weist eine hohe Biokompatibilität auf und ist in der Lage zu osseointegrieren. Die Reinform des Zirkons kann in der Zahnheilkunde nicht verwendet werden, es muss in verschiedenen Schritten verarbeitet werden, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten.

Als Material für Zahnimplantate besitzt Zirkon einige günstige physikalische Eigenschaften, wie Biegefestigkeit (900 – 1200MPa), Härte (1200 Vickers) und einen günstigen Schwellenwert des Spannungsintensitätsfaktors (45), sowie eine gute Korrosionsbeständigkeit.

Tierexperimentelle Arbeiten deuten auf eine ähnliche Biokompatibilität und Osseointegration von Zirkonoxid- und Titanimplantaten hin (46).

Hauptindikationen sind der Ersatz von Metall und die Verbesserung der Ästhetik bei anterioren Restaurationen.

1.2.1.3 Roxolid®

Um die mechanische Festigkeit und die Biokompatibilität der Implantate zu verbessern, wurde eine Titan-Zirkon-Legierung (Ti-Zr) entwickelt (Roxolid®; Institut Straumann AG, Basel, Switzerland) (47). Das Material besteht aus Titan mit 13 – 15% Zirkonanteil. Diese Legierung ist höchst biokompatibel und die Oberfläche kann, wie bei Reintitan, ebenfalls mittels Sandstrahlen oder Ätzen behandelt werden (48).

1.2.2 Implantatdesign

An der Grenzfläche werden drei Typen von Belastung generiert:

- Druckbelastung
- Zugbelastung
- Scherkraft

Das ideale Implantatdesign solle ein Gleichgewicht zwischen Druck- und Zugbelastung herstellen und gleichzeitig die Scherkräfte minimieren.

- Parallelwandige Implantate

Es wird eine geringere Primärstabilität erreicht. Sie eignen sich gut für die Implantation in D1 Knochen. Durch ihre Form kommt es zu keiner Überlastung und diese Implantate weisen gute vertikale Positionierungsmöglichkeiten auf.

- Konische Implantate

Diese Zahnimplantate können nach entsprechender Aufbereitung des Implantatlagers sowohl in hartem als auch in weichem Knochen zum Einsatz kommen.

- Hybridimplantate – apikal parallelwandig, krestal konisch

Es wird eine etwas höhere Primärstabilität als bei rein parallelwandigen Implantaten erreicht. Bei der Insertion von Hybridimplantate entsteht keine große Druckbelastung und daher eignen sie sich gut für D1 Knochen.

- Parallele Implantate mit apikaler Spitze

Das Erreichen einer hohen Primärstabilität ist möglich. Bei ausreichender Aufbereitung des Implantatlagers eignen sie sich für die Implantation in D1 Knochen und bei eher unterdimensionierter Präparation wird auch in D4 Knochen ausreichend Primärstabilität erreicht.

- Kegelförmig
- Stufenförmig

Um einen hohen Implantationserfolg zu erreichen, sollte das Design den krestalen Knochenverlust, die biomechanische Belastung und die Entstehung von Mikrofrakturen reduzieren, sowie eine erhöhte Primärstabilität gewährleisten.

Huang konnte zeigen, dass konische Implantate im Vergleich zu geraden Implantaten, die Belastungen sowohl in kortikalen als auch trabekulären Knochen verringern (49).

1.2.3 Implantatoberfläche

Unterschiedliche Oberflächen haben einen Einfluss auf die Bindung des Fibrins während der Zellmigration im Rahmen der Osteokonduktion.

Die Oberflächenrauigkeit beeinflusst das Knochenwachstum in dem Sinne, dass mit größerer Rauigkeit das Implantat vermehrt direkten Knochenkontakt aufweist, sowie die Formationsrate des Knochens steigt.

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Porosität der Implantatoberfläche, um den Knochenzellen eine Anheftung zu ermöglichen. *Itälä et. al.* unterteilt den Prozess des Einwachsens der Knochenbälkchen in die Poren in mehrere Schritte (50):

- Eindringen undifferenzierter mesenchymaler Zellen
- Differenzierung der Zellen
- Bildung neuer Knochengrundsubstanz

Die Größe der Poren an der Implantatoberfläche spielt hierbei eine entscheidende Rolle. *Zinger et. al.* konnte zeigen, dass die Zellen in Kavitäten mit einem Durchmesser von 30µm bis 100µm bis auf den Grund einwachsen können und dort dreidimensionale Strukturen bilden (51).

Eine Modifikation der Implantatoberfläche, welche die mechanische Stabilität wesentlich beeinflusst ist die Unebenheit der Oberfläche. Dadurch wird die Verzahnung von Knochen und Implantat verbessert. Unebene Oberflächen erhöhen die Scherfestigkeit und verringern den Implantatverlust (43).

Die Rauigkeit ist ebenfalls eine Modifikation, die das entstandene Blutkoagel an Ort und Stelle hält und dadurch den Knochenheilungsprozess stimuliert.

Ein wichtiger Faktor für den Langzeiterfolg von Implantaten ist das Maß des Knochen-Implantat-Kontaktes. Dieser Kontakt wird durch die Rauigkeit der Implantatoberfläche erhöht.

Die Unregelmäßigkeit der Oberfläche kann durch eine konkave Struktur oder durch eine konvexe Struktur erreicht werden. Konkave Oberflächenstrukturen werden entweder durch chemisches oder elektrochemisches Ätzen des Materials erzeugt oder durch Bildung von Vertiefungen durch Sandstrahlen, Kugelstrahlen oder Laserschockstrahlen. Im Vergleich dazu wird die konvexe Oberflächenbeschaffenheit durch die Anlagerung von bestimmten Partikeln, zum Beispiel durch Plasmaspritzen, hergestellt.

1.2.3.1 Titan

Die Oberflächenmodifikation von Titan kann folgendermaßen erreicht werden:

1.) Sandstrahlen

Durch diese Technik wird eine poröse Schicht an der Oberfläche durch die Kollision dieser mit mikroskopischen Partikeln erzeugt. Die Art der Schicht kann durch die Größe der Partikel verändert werden. Hierbei werden hauptsächlich TiO_2 und Aluminiumoxid-Partikel verwendet.

2.) Kugel- und Laserschockstrahlen

Beim Kugelstrahlen wird die Oberfläche mit sphärischen Partikeln beschossen, um kleine Vertiefungen und Grübchen herzustellen.

Beim Laserschockstrahlen treffen Laserstrahlen auf die Metalloberfläche und erzeugen so regelmäßiges wabenartiges Muster aus kleinen Poren.

3.) Säureätzen

Bei dieser Technik wird die Implantatoberfläche mit Salzsäure, Fluorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure unter hoher Temperatur geätzt, wodurch eine gleichmäßige Rauigkeit der Oberfläche erzeugt wird, was die Zelladhäsion begünstigt.

4.) Einzelkristallauf Lagerung (Discrete Crystalline Deposition – DCD)

Hierbei werden Kalziumphosphatnanopartikel mit einer Größe von 20 – 100nm auf der doppelt geätzten Implantatoberfläche durch einen Sol-Gel-Prozess aufgelagert (52). Die Nanopartikel bedecken ungefähr 50% der Oberfläche des Dentalimplantates.

5.) Anodische Oxidation

Die Implantatoberfläche wird elektrochemisch modifiziert, um die Dicke der TiO_2 -Schicht von durchschnittlich 17 – 200nm bei konventionellen

Implantaten auf 600 – 1000nm zu erhöhen. So wird eine poröse Oberfläche geschaffen was zu vermehrter Zelladhäsion, -proliferation und Anlagerung von extrazellulärer Matrix führt.

6.) Ummantelung mit Hydroxylapatit

Die Ummantelung eines Titanimplantates mit Hydroxylapatit wird verwendet, um eine bessere Osteokonduktivität zu erreichen. Es wird in Form von sphärischen Kügelchen mit einer üblichen Größe von 20µm bis 80µm aufgebracht. Hierbei wird in der Regel das Plasmaspritzen angewandt, wodurch eine sehr enge Verbindung zwischen dem Hydroxylapatit und der Titanoberfläche entsteht (43).

Konvexe Strukturen werden durch Anlagerung von Partikeln an die Implantatoberfläche erreicht. Die Ummantelung, welche die Konvexitäten bedingt, ist nur dann funktionsfähig und effektiv, wenn sie eng mit dem Metall verbunden und stark genug ist, die auftretenden Belastungen zu verteilen.

1.2.3.2 Zirkonoxidkeramik

Die Rauigkeit von Zirkonoxidimplantaten verbessert die Knochenapposition und hat einen günstigen Effekt auf die Scherfestigkeit.

1.) Sandstrahlen

Die Oberfläche von Zirkonoxidimplantaten kann ebenso wie bei Titanimplantaten durch Sandstrahlen behandelt werden. Es wird eine Oberfläche mit Mikrorauigkeiten produziert. Am häufigsten werden Aluminiumpartikel wegen ihrer geringen Kosten, Härte und nadelähnlichen Form verwendet (53).

Der Nachteil besteht darin, dass die Oberflächenchemie der Implantate leicht verändert werden kann durch entstehende Kontamination mit Aluminium.

2.) Säureätzen

Verwendet wird hierbei entweder Fluorwasserstoffsäure, Salpetersäure oder Schwefelsäure. Der Vorteil dieser Technik ist das Entstehen einer homogenen Rauigkeit unabhängig von der Größe und Form des Implantates.

Der Nachteil ist, dass es möglicherweise zu unerwünschten chemischen Veränderungen kommen kann.

Die Oberflächentopografie, welche durch Säureätzen entsteht, ist abhängig von der Zusammensetzung der Säuremischung, der Temperatur und der Ätzzeit.

3.) Oberflächenmodifikation durch Laserstrahlen

Durch die Behandlung mit Laserstrahlen besteht kein Risiko einer Oberflächenkontamination. Die Benetzbarkeit der Oberfläche wird verbessert, was eine große Rolle bei der Adhäsion von Zellen spielt.

4.) Behandlung der Oberfläche mit UV-Licht

Einigen Studien zufolge bedingt die Bestrahlung der Implantatoberfläche mit UV-Licht eine höhere Hydrophilie, welche eine große Rolle bei der initialen Interaktion zwischen Zellen und Implantatoberfläche spielt.

1.2.3.3 Hydroxylapatit

Der Knochen- und Zahnbestandteil Hydroxylapatit wird als Beschichtung für die Implantatoberfläche verwendet, um die Verbindung mit dem umgebenden Knochen zu fördern. *Strnad et. al.* zeigte, dass die Hydroxylapatitschicht zu einer verbesserten Knochen-Implantat-Verbindung führt und durch die osteokonduktiven Eigenschaften mehr Knochenanlagerung stattfindet (54).

Die Indikationen für hydroxylapatitbeschichtete Implantate ergeben sich durch Metallunverträglichkeiten, einen initial benötigten größeren Knochen-Implantat-Kontakt, Implantation in D4 Knochen, frische Extraktionsalveolen und frisch augmentierte Stellen.

1.2.4 Knöcherner Einheilung der Implantate

Die Verbindung eines Zahnimplantates mit dem umgebenden Knochen spielt eine wesentliche Rolle in der Langlebigkeit und Funktion einer implantatgetragenen prothetischen Versorgung. Wichtig hierbei ist die Adhäsion von Zellen an der Grenzfläche zwischen Knochen und Implantat, welche durch die Oberflächeneigenschaften des Implantates beeinflusst wird. In anderen Worten ist

der Erfolg eines Dentalimplantates abhängig von dessen chemischen, physikalischen, mechanischen und topographischen Charakteristiken der Oberfläche.

Die Topografie der Oberfläche hat einen Einfluss auf die Differenzierung und Proliferation von Osteoblasten, sowie auf die Hochregulation von Transkriptionsfaktoren, welche für die Expression von Genen für die Knochenmatrixgenese verantwortlich sind.

Andererseits ist laut *Ogle et. al.* der Erfolg eines Implantates eher abhängig von der Behandlungsplanung, dem chirurgischen Vorgehen, dem prothetischen Design und dem Patientenverhalten als von der Implantatoberfläche selbst (43).

Die Übertragung der Belastung zwischen Implantat und dem umgebenden Knochen hat einen großen Stellenwert, um den Erfolg oder Misserfolg eines Implantates zu bestimmen.

Faktoren welche die Lastverteilung an der Grenzfläche beeinflussen:

- Art der Belastung
- Materialbeschaffenheit
- Länge, Durchmesser und Form des Implantates
- Oberflächenstruktur
- Qualität und Quantität des umgebenden Knochens

Klinisch konnte festgestellt werden, dass bei schlechter Knochenqualität ein größerer Implantatdurchmesser indiziert ist.

Die höchste Belastung des kortikalen Knochens findet sich krestal, direkt um das Implantat. Dies korreliert mit der klinischen Beobachtung des vermehrten krestalen Knochenverlustes. Beim trabekulären Knochen finden sich die Belastungsspitzen an der Knochen-Implantat-Grenzfläche, also an den Spitzen des Gewindes und am Implantatende.

Zur Implantation in Regionen mit schlechter Knochenqualität, hoher okklusaler Belastung und bei kurzen Implantaten empfiehlt sich laut Literatur die Verwendung von Implantaten mit einer größeren Gewindeanzahl. Aus chirurgischer Sicht ist zu bemerken, dass je geringer die Gewindeanzahl ist, desto einfacher und schneller lässt sich das Dentalimplantat inserieren.

Heutzutage wird der Großteil der Zahnimplantate aus Reintitan oder Titan-Legierungen hergestellt. Ein weiterer Teil wird aus Zirkon gefertigt oder mit einer Hydroxylapatit-Schicht überzogen.

1.2.4.1 Osseointegration

Der Knochen kann in zwei Formen unterteilt werden, in trabekulären und kortikalen Knochen. Diese Unterschiede in der Architektur führten zu einer Klassifikation der Knochenqualitäten.

Knochenqualität		
Klasse D1	Fast ausschließlich homogene Kompakta UK anterior -> gute Primärstabilität	
Klasse D2	Breite kompakte / engmaschige Spongiosa OK anterior / UK PM-Region -> gute Primärstabilität	
Klasse D3	Dünne Kompakta / engmaschige Spongiosa OK posterior / UK posterior -> eingeschränkte Primärstabilität	
Klasse D4	Dünne kompakte / weitmaschige Spongiosa OK posterior (retromolar) -> geringe Primärstabilität	

Abbildung 1 Einteilung der Knochenqualität nach Misch (1990), Lekholm und Zarb (1985) (55)

Das permanente Bone-Remodelling, also der Auf- und Abbau durch Osteoblasten und -klasten, bildet die Grundlage für eine narbenfreie Heilung und Regeneration von geschädigtem Knochen.

Die Regeneration erfolgt bei kortikalem periimplantären Knochen relativ langsam, wobei im Vergleich dazu die Regeneration bei trabekulären periimplantären Knochen sowohl durch das Remodelling der bestehenden Trabekel wie auch durch die Bildung neuer Trabekelstrukturen durch die Rekrutierung neuer osteogener Zellen relativ schnell vonstattengeht. Bedingt wird das durch das die Trabekel ausfüllende Mark, welches mesenchymale Vorläuferzellen bereitstellt und reichlich Vaskularisation zur Versorgung aufweist.

Die Knochenqualität ist abhängig von der Quantität und der topographischen Beziehung zwischen kortikalen und trabekulären Knochen. Es ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium, um zu beurteilen, ob es sich um ein suffizientes

Knochenlager für die Implantation handelt. Weiters hilft dies bei der Prognose über Erfolg oder Misserfolg einer Implantation.

Verminderte Knochenquantität und -qualität zählen zu den Hauptrisikofaktoren, die zu einem Misserfolg führen. Der Implantationsmisserfolg ist unter anderem mit erhöhter Knochenresorption und verminderter Heilung vergesellschaftet. Studien zeigten, dass die Erfolgsraten bei Implantation in der Mandibula höher waren als jene, bei denen Implantate in der Maxilla gesetzt wurden.

Die Fähigkeit des Ausgangs einer Implantation vorauszusagen ist ein essenzieller Teil des Risikomanagements in der Implantologie.

Chrcanovic et. al. postulierte, dass Implantate, welche in D1 Knochen inseriert wurden, eine höhere Verlustrate aufwiesen, im Vergleich zu Implantaten, welche in D2 und D3 Knochen gesetzt wurden. Weiters zeigte diese Studie, dass Implantate in D4 Knochen die höchste Verlustquote zeigten (56). Das Erreichen einer optimalen Primärstabilität in Regionen mit geringer Knochendichte ist schwierig und steht in enger Beziehung zu vermehrten Implantatverlusten.

Somit ergibt sich eine Korrelation zwischen Knochendichte und Implantatstabilität. Diese Stabilität wiederum ist mit der Dicke der Kortikalis assoziiert. Weiters wird die Stabilität auch durch die chirurgische Technik, die Implantatoberfläche, den Implantatdurchmesser und Techniken der Knochenverdichtung beeinflusst. Größere Implantatdurchmesser, sowie oxidierte, sandgestrahlte oder geätzte Oberflächen verringern die Wahrscheinlichkeit eines Misserfolges im Vergleich zu Implantaten mit glatten, maschinieren Oberflächen (56).

Durch die Wahl von längeren Dentalimplantaten steigt auch das Risiko einer Überhitzung des Knochenlagers bei der Implantatinserion. Durch Reibungshitze bei unkontrollierter Präparation des Implantatlagers entstehen devitalisierte Knochenareale um die Bohrlöcher. Die Ausdehnung dieser nekrotischen Bereiche steigt mit der Dauer der Hitzebelastung. Dies hat einen negativen Einfluss auf die Knochenregeneration und die Wahrscheinlichkeit eines Misserfolges steigt.

Wichtig ist die langsame, kontrollierte und gut gekühlte Präparation des Knochenlagers, um Nekrosen durch zu große Hitze zu vermeiden, um damit den Implantationserfolg nicht zu gefährden.

Für eine langfristig erfolgreiche Implantatversorgung ist die Einheilung wesentlich. Diese erfolgt analog zur Frakturheilung, wobei das eingebrachte Implantat „osseointegriert“ wird.

Die Einheilung kann folgendermaßen eingeteilt werden:

- 1.) Es organisiert sich ein Hämatom, initiale Entzündungsreaktionen finden statt.
Durch die Degranulation der Thrombozyten werden Wachstumsfaktoren wie PDGF und TGF- β , sowie vasoaktive Substanzen wie Serotonin und Histamin freigesetzt.
- 2.) Bildung von Granulations- und Proliferationsgewebe
- 3.) Organisation eines bindegewebigen und knorpeligen Kallus
- 4.) Umbau des knorpeligen Kallus in einen Geflechtknochenkallus
- 5.) Abschließender Umbau in lamellären Knochen

Die Osseointegration wird definiert als „direkte, strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates“ (57).

Der Auf- und Abbau von Knochen ist ein dynamischer Prozess und passt sich den physiologischen Reizen an (58).

Osteoblasten lagern sich entweder direkt an der Knochenoberfläche oder an der Implantatoberfläche an. Diese beiden Phänomene werden laut *Osborn et. al.* als Distanz- und Kontaktosteogenese beschrieben (59).

Im Falle der Distanzosteogenese bildet sich neuer Knochen am bereits vorhandenen periimplantären Knochen. Die neu gebildete Matrix nähert sich so sukzessive der Implantatoberfläche an.

Bei dem Prozess der Kontaktosteogenese wird neuer Knochen direkt an der Implantatoberfläche synthetisiert. In diesem Fall wird die Oberfläche des Implantates direkt von den Knochenzellen besiedelt. *Davies et. al.* beschrieb die direkte Knochenapposition am Implantat als *de novo Knochenbildung* (60).

Konzept der Knochenheilung:

- Knochenmatrix wird von Osteoblasten synthetisiert
- Knochen wächst nur durch Apposition, das heißt er kann nur an einer existierenden festen Oberfläche angelagert werden

- Die Knochenmatrix wird mineralisiert und kann nicht von sich aus wachsen

Dieses Konzept ist wichtig, um zu verstehen, dass Knochen an einer Implantatoberfläche nur entstehen kann, wenn Osteoblasten zu dieser Oberfläche migrieren. Das weitere Knochenwachstum ist bedingt durch die ständige Rekrutierung und Migration von Osteoblasten.

Nach Einbringen des Implantates wird die Oberfläche von Blut umgeben, woraus sich durch die Gerinnungskaskade eine dreidimensionale Matrix bildet. Osteoblasten wandern entlang des entstandenen Fibringerüsts in Richtung Implantatoberfläche. Die komplexe Implantatoberfläche fördert die Osteokonduktion, das heißt sie dient als Leitstruktur für die Neubildung von Knochen, durch die Vergrößerung der Oberfläche für die Bindung von Fibrin sowie durch die Oberflächenbeschaffenheit, durch die sich Fibrin an jene binden kann. So können Osteoblasten die Oberfläche des Zahnimplantates erreichen und mit der Bildung von Knochen beginnen.

1.3 Implantologisch relevante Erkrankungen

Um den Implantaterfolg zu gewährleisten ist es wichtig im Vorfeld jene Patientinnen und Patienten auf das Vorliegen von lokalen oder systemischen Kontraindikationen hin zu evaluieren.

Die in der Folge genannten Konditionen können ein erhöhtes Risiko für einen Misserfolg der Implantation oder ein erhöhtes allgemeinmedizinisches Morbiditätsrisiko bedingen.

Hwang et. al. beschrieb systemische Umstände, welche eine absolute Kontraindikation für Implantationen darstellen (61). Viele der von *Hwang et. al.* beschriebenen Risikosituationen stellen - bei entsprechendem perioperativem Management - keine absoluten Kontraindikationen für die Durchführung einer Implantatoperation dar.

Modifiziert nach *Hwang et. al.* Umfassen diese Konditionen:

- Jüngst aufgetretener Myokardinfarkt oder Apoplexie (<6 Monate)
- Kürzlicher Herzklappenersatz oder Transplantat (<6 – 12 Monate)
- Hohes Blutungsrisiko (INR >3 – 3,5, Blutplättchenzahl <50000/mm³)
- Immunsuppression (Weiße Blutkörperchen <1500 – 3000 Zellen/mm³)
- Aktive Tumorthherapie

- Intravenöse Bisphosphonattherapie
- Psychiatrische Störungen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren
 - Koronare Herzkrankheit
 - Herzinsuffizienz
 - Rhythmusstörungen
 - Infektiöse Endokarditis
 - Blutdruckstörungen
 - Zerebrale Durchblutungsstörungen
- Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
 - Diabetes mellitus
 - Nebennierenrindeninsuffizienz
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Hypophyse
- Gastrointestinaltrakt
 - Reflux
 - Ösophagitis
 - Morbus Crohn
 - Hepatitis
 - Leberzirrhose
- Allergische Manifestationen
- Erkrankungen der Binde- und Stützgewebe
 - Osteoporose
 - Medikamentenassoziierte Kiefernekrose
 - Rheumatoide Arthritis
- Schleimhauterkrankungen
 - Sjögren Syndrom (primär, sekundär)

1.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Entzündliche rheumatische Erkrankungen haben die Eigenschaft das Remodelling des Knochens zu stören. RA beeinflusst sowohl den artikulären und periartikulären Knochen als auch das Achsen- und Extremitätenskelett.

An den Gelenkrändern steht die entzündete Synovialmembran in direktem Kontakt mit dem Knochen, woraus Knochenerosionen, welche charakteristisch für RA sind, resultieren (63). Der periartikuläre Knochen ist durch die Effekte von Zytokinen und Faktoren, welche von den benachbarten Gelenken exprimiert werden, verformt. Auch systemische Osteopenie oder Osteoporose des Skeletts entfernt von den entzündeten Synovialmembranen werden beobachtet.

Bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis besteht eine Phase der Autoimmunität, welche 10 oder mehr Jahre dauern kann, in welcher Autoantikörper wie Rheumafaktor (RF) und/oder anticitrullinierte Protein/Peptid Antikörper (ACPA) produziert werden. In dieser asymptomatischen Phase wissen die meisten Patientinnen und Patienten nicht um die sich entwickelnde Erkrankung. Häufig geht der Entzündung der Gelenke eine kurze Phase der Arthralgie und Expression von Serumzytokinen voraus. Weiters sagen ACPAs das Auftreten von Gelenkerosionen voraus (64). Letztendlich entwickeln Patientinnen und Patienten die typisch symmetrische, entzündliche Arthritis und es kommt bei ACPA-positiven Patientinnen und Patienten zu einem systemischen Knochenverlust.

Sind die Erosionen aufgetreten, können diese nicht wieder behoben werden, da Osteoblasten ebenso von Inflammation betroffen sind.

Über die letzten zehn Jahre stellte sich heraus, dass Osteoklasten für die entstehenden Erosionen bei RA verantwortlich sind. Zellen, welche einen Osteoklastenmarker, die Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP), exprimieren wurden im subchondralen Knochen von RA-Patientinnen und -Patienten gefunden (65). Allerdings ist TRAP kein spezifischer Marker der Osteoklasten und kann auch von anderen Zellen exprimiert werden.

Inflammierte Synovialgewebe stellen eine Reihe von Zellen als Quelle für Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) bereit, wie Lymphozyten und Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten (fibroblast-like synoviocytes, FLS). RANKL schließt sich mit proinflammatorischen Zytokinen zusammen, um die Differenzierung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen zu begünstigen.

Durch Inhibierung der Osteoklastenaktivität kann die Progression der Knochenerosionen gehemmt werden. Im Mausmodell konnten mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure die Entstehung neuer Erosionen in Gelenken von

Mäusen mit Arthritis verringert werden (66, 67). Weiters zeigten Studien, dass die Entstehung von Erosionen durch die Neutralisierung von RANKL durch den monoklonalen Antikörper Denosumab abgeschwächt wird. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Osteoklasten die Knochenerosionen bei Patientinnen und Patienten mit RA herbeiführen und somit ein Ziel zur Prävention des Knochenverlustes der Gelenke darstellen.

Die Osteoklastogenese ist bei rheumatoider Arthritis erhöht, wobei die Effekte von proinflammatorischen Zytokinen, Autoantikörpern und microRNAs eine Rolle spielen. Zytokine wie TNF, IL-1 und IL-7 fördern die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten über diverse Mechanismen, einschließlich der Induktion der Hochregulierung der Expression von RANKL in den Osteoklasten. IL-17 und TNF in Verbindung mit dem Ligand-Rezeptor-Komplex IL-6/sIL-6R führt zur Expression von RANKL in FLS. TNF fördert auch direkt die Differenzierung von Osteoklasten Vorläuferzellen und erweitert den Pool dieser Vorläuferzellen. Zusätzlich steigert IL-1 die Fähigkeit der Osteoklasten Knochen zu resorbieren und ist ein Mediator der TNF-induzierten Osteoklastogenese.

ACPAs und RF haben einen additiven Effekt auf die Größe und Zahl der entstehenden Erosionen. Die Autoantikörper binden nicht nur Makrophagen, sondern auch Osteoklasten Vorläuferzellen.

ACPAs binden citrulliniertes Vimentin an der Oberfläche der Osteoklasten Vorläufer, induzieren dadurch die Produktion von TNF und fördern die Differenzierung in reife Osteoklasten.

microRNAs (miRNAs) sind kleine nichtkodierende RNAs mit einer Länge von 20 – 22 Nukleotiden, welche eine Rolle in der epigenetischen Regulation der Genexpression spielen. Weiters spielen sie auch eine Rolle in der Zell-Zell-Kommunikation. miRNAs können Gene in der Ursprungszelle regulieren oder in Exosomen verpackt Zell-Zell-Interaktionen vermitteln. miRNA-abhängige Mechanismen können Gene ausschalten, welche die Differenzierung von Monozyten fördern und stattdessen die Differenzierung von Monozyten zur reifen, knochenresorbierenden Osteoklasten bedingen.

Die Inflammation bedingt nicht nur die Osteoklastogenese, sondern inhibiert auch die Differenzierung und Funktion der Osteoblasten. Osteoblasten stammen von mesenchymalen Vorläuferzellen und ihre Differenzierung wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren und Hormone, wie insulin-like growth factor (IGF) und Parathormon (PTH) reguliert. Reife Osteoblasten produzieren Kollagen Typ 1 und nichtkollagene Proteine, welche bei der Mineralisierung des Knochens eine Rolle spielen. Diese neu gebildete Knochenmatrix umgibt die Osteoblasten, die abschließend zu Osteozyten differenzieren.

Klinische Studien konnten zeigen, dass Therapien, welche die Gelenksentzündung reduzieren die Progression der Knochenresorption durch Osteoklasten verlangsamen oder gar zum Erliegen bringen können. Allerdings können die bereits entstandenen Erosionen nicht mehr behoben werden. Durch die Erosion des subchondralen Knochens ist der Gelenkknorpel verloren. Dies ist mit Funktionseinschränkung, Instabilität der Gelenke und Änderung der mechanischen Kraftverteilung verbunden.

In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Therapie mit einer Kombination von anti-TNF und Methotrexat (MTX) das Fortschreiten der Erosionen gestoppt wird, jedoch keine Reparaturvorgänge stattfinden.

Es ist evident, dass die Inflammation Auswirkung auf die Differenzierung und Funktion der Osteoblasten hat. In rheumatischen Erkrankungen kann die Aktivierung oder Inhibierung verschiedener Signalwege unterschiedliche Auswirkungen auf den Knochen haben. Weiters ist die Umgebung, in welcher die Entzündung entsteht, ein wichtiger Faktor in der Frage, ob Knochen entsteht oder resorbiert wird.

1.4 Implantate und rheumatoide Arthritis (RA)

Patientinnen und Patienten mit lokalen oder systemischen Erkrankungen besitzen laut Literatur ein erhöhtes Risiko beim Setzen von Dentalimplantaten und es besteht die Möglichkeit einer beeinträchtigte Osseointegration. Die oralen Hart- und Weichgewebe sind bei systemischen Erkrankungen betroffen, was

Auswirkungen auf die Heilung hat und damit mit einem erhöhten Implantatverlust einhergehen (2).

Der Misserfolg von Osseointegration ist multifaktoriell, abhängig von anatomischen Begebenheiten, systemischen Zustand, genetischer Disposition, Funktion des Immunsystems und Patientenverhalten.

Vor allem bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis mit begleitender Kollagenose sind die Weich- und Hartgewebe betroffen. Diese Strukturen sind vor allem in der Implantologie von wesentlicher Bedeutung.

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, welche zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt. Durch progressiven, aber intermittierenden Verlauf der Synovitis kann es zu Gelenkzerstörung kommen.

Begleitend tritt oft Osteoporose auf, durch einen erhöhten systemischen Knochenumsatz und antiinflammatorischer und/oder antiimmunologischer Therapie (2).

Trotz allem sollte die RA nicht als absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Zahnimplantaten gesehen werden.

Das Auftreten des RA-assoziierten Knochenverlustes und der Osteoporose korreliert direkt mit der Krankheitsaktivität und hat auch einen negativen Einfluss auf die Mobilität der Patientinnen und Patienten in späteren Stadien.

Der erhebliche Einsatz von Kortikosteroiden kann Osteoporose induzieren, was mit einem erhöhten Risiko einer Knochenfraktur einhergeht und die Knochenheilung nach Operationen wesentlich beeinflusst. Kortikosteroide bedingen die Reduktion der Aufnahme von Kalzium im Darm und erhöhen die renale Kalziumausscheidung, was durch eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon (PTH) kompensiert wird. Gleichzeitig steigert sich die Sensitivität des Knochens für PTH.

Krennmair et. al. postulierte, dass die rheumatoide Arthritis, welche mit Osteoporose vergesellschaftet sein kann, keine Kontraindikation für eine Implantattherapie darstellt und nicht mit einer erhöhten Implantatverlustrate, im Vergleich zu gesunden Patientinnen und Patienten, assoziiert ist (68).

Genauere Aufklärung der Patientinnen und Patienten über ihre Grunderkrankung führt zu einer hohen Motivation die regelmäßigen Recall-Termine wahrzunehmen (2).

Die Vorteile einer Implantattherapie in Verbindung mit einer festsitzenden prothetischen Versorgung sind vor allem bei Patientinnen und Patienten, welche an sSS leiden erwiesen. Viele Patientinnen und Patienten klagen über Instabilität der abnehmbaren Unterkieferprothese, Schwierigkeiten bei der Mastikation und chronische Weichgewebsbeschwerden mit wiederkehrenden Entzündungen (4). In erster Linie hat dies Effekte auf die orale Mukosa und es ergibt sich eine Problematik bei abnehmbaren Versorgungen, was vor allem in Schmerzen resultiert. Dieses Problem kann mit einer implantatgetragenen Versorgung umgangen werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass die krestale Knochenresorption bei Implantaten in Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom ausgeprägter ist. Die Grunderkrankung der RA beeinflusst periimplantäre Parameter wie marginale Knochenresorption und Blutung entscheidend, wobei die medikamentöse Therapie geringeren Einfluss hat. So kann die Knochenresorption und die erhöhte Blutungsneigung auf die Pathogenese der Grunderkrankung zurückgeführt werden, durch welche es zu einer Verringerung der Vaskularisation der Mukosa und zu einer Reduktion der Knochenernährung kommt.

2 Material und Methoden

Da in der Literatur derzeit wenig wissenschaftliche Evidenz zum Thema Dentalimplantate bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis besteht, wurde eine umfassende Literaturrecherche sowohl auf PubMed als auch auf Google Scholar durchgeführt.

2.1 Pilotstudie „Rheumatoide Arthritis und Dentalimplantate - eine Pilotstudie zur Erhebung der Prävalenz periimplantärer Knochen - und Weichgewebsveränderungen“

Weiters wurde eine Pilotstudie „Rheumatoid Arthritis and Dental Implants – a Pilot Study of the Prevalence of peri-implant Findings“ (Votum, ausgestellt von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, gültig bis 05.07.2020, EK-Nummer 31-363 ex 18/19) in Kooperation mit der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz mit dem Zweck der Erhebung des Zahngesundheitsstatus mit besonderem Augenmerk auf die periimplantären Strukturen von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, durchgeführt.

2.1.1 Kollektiv

In dieser Pilotstudie wurden von Juli 2019 bis Juli 2020 insgesamt 123 Patientinnen und Patienten befragt und mittels Fragebogen wurden jene Patientinnen und Patienten selektiert, welche 18 Jahre oder älter waren, die bei vorliegender rheumatoider Arthritis mit einem oder mehreren Dentalimplantaten versorgt sind. Diese Patientinnen und Patienten wurden eingeladen, im Rahmen einer Implantatkontrolle sowohl klinisch und radiologisch untersucht zu werden.

Einschlusskriterien:

- Bekannte RA

- Alter 18 – 90 Jahre
- Dentalimplantate in situ

Ausschlusskriterien:

- Bestehende Schwangerschaft
- Loko-regionäre Strahlentherapie in der Vorgeschichte

Insgesamt erfüllten 3 Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien, alle waren weiblich.

Es wurden Patientendaten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Raucheranamnese erhoben, sowie eine genaue Medikamentenanamnese durchgeführt.

2.1.2 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurden anhand des Parodontalstatus mittels Florida Probe®, die Sondierungstiefen, Bleeding on Probing (BOP) und der Plaque Index (PI) erhoben.

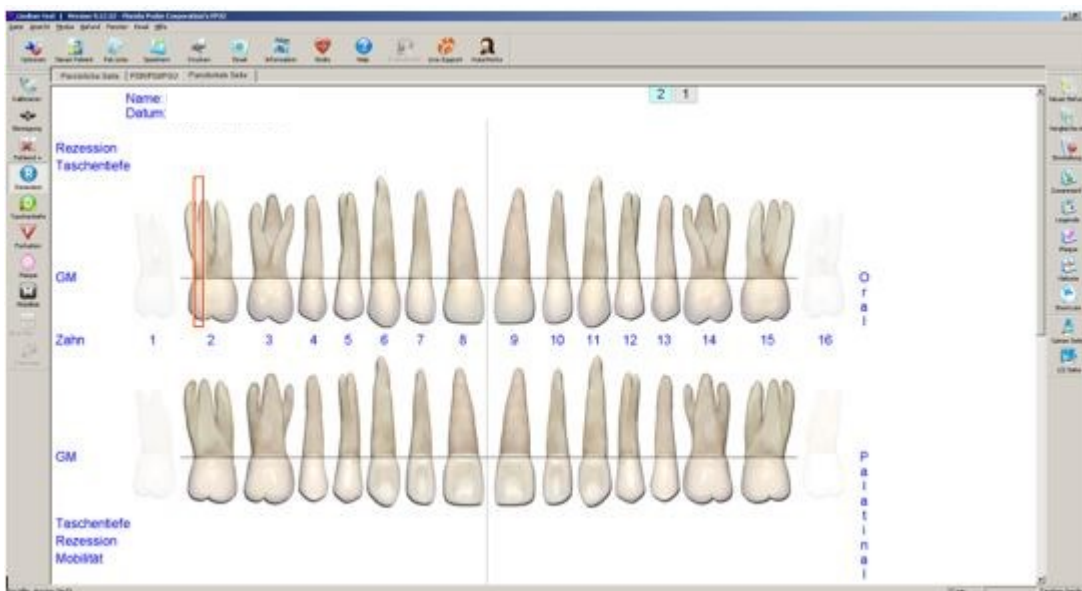


Abbildung 2 Florida Probe® Maske, eigene Darstellung

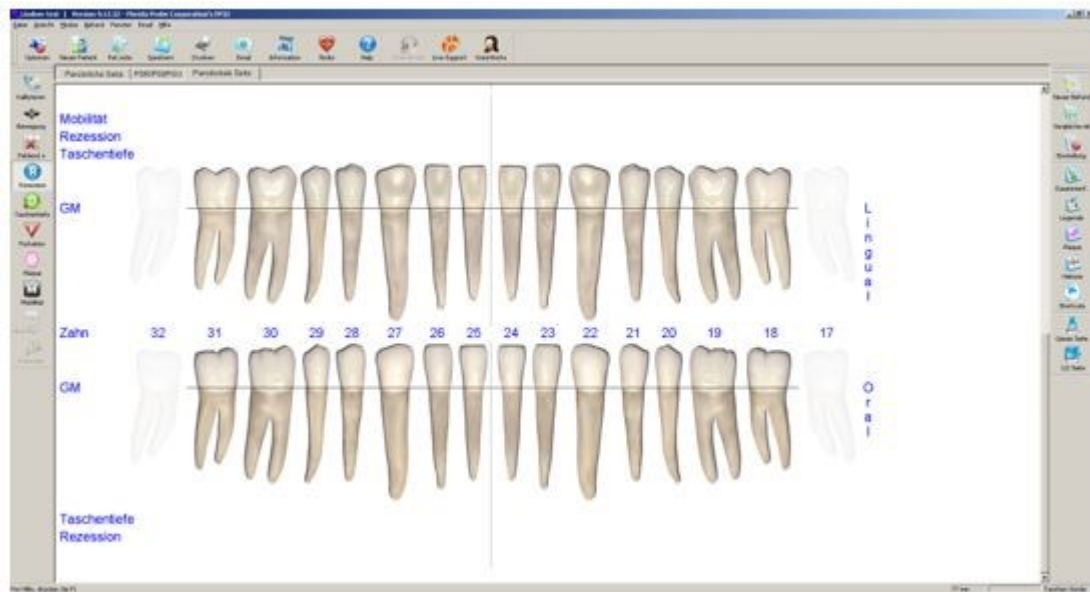


Abbildung 3 Florida Probe® Maske, eigene Darstellung

2.1.3 Radiologische Untersuchung

Radiologisch wurde der periimplantäre Knochen beurteilt und Knochendefekte vermessen. Zu diesem Zweck wurde anhand von Kleinbildern im Programm Sidexis®, welche in Rechtwinkeltechnik aufgenommen wurden, von der Implantatschulter bis zum krestalen Knochniveau gemessen sowie das Orthopantomogramm bezüglich Auffälligkeiten beurteilt. Vorhandene Defekte wurden mittels der Defekt-Klassifikation nach Schwarz (3) eingeteilt.



Abbildung 4 Orthopantomogramm, eigene Darstellung

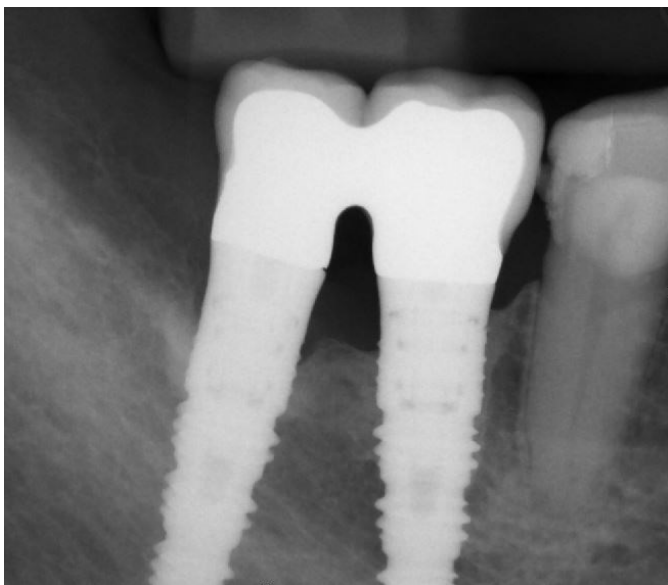


Abbildung 5 Kleinbildröntgen in Rechtwinkeltechnik, eigene Darstellung

Tabelle 5 In Anlehnung an die Defekt-Klassifikation nach Schwarz (3)

Klasse	Beschreibung
I	Intraossäre Defekte
la	Vestibuläre (Mundvorhof) oder orale Dehiszenzdefekte (Defekte durch Auseinanderweichen von zusammengehörigen

	Gewebestrukturen)
lb	Vestibuläre oder orale Dehiszenzdefekte mit zusätzlichen semizirkulären ("halbkreisförmigen") Anteilen
lc	Vestibuläre oder orale Dehiszenzdefekte mit zusätzlichem zirkulären Knochenabbau
ld	Zirkuläre Knochenresorption mit oralen und vestibulären Dehiszenzdefekten
le	Zirkuläre Knochendefekte mit Erhalt der vestibulären und oralen Kompakta
II	<p>Horizontale suprakrestale ("oberhalb des Knochensaums") Defekte</p> <p>Der suprakrestale Abstand wird dabei zwischen dem periimplantären krestalen Alveolarknochen (Knochenanteil der Kiefer, in dem die Zahnwurzeln verankert sind) und dem Übergang vom strukturierten zum maschinieren Implantatbereich gemessen.</p>

2.1.4 Laborchemische Untersuchung

Laborspezifische Parameter, welche im Rahmen der Routineuntersuchungen an der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie erhoben werden, wurden ebenso ausgewertet. Hierbei wurden CRP, BSG, RF, ACCP, DAS 28-CRP, cDAI und sDAI miteinbezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Durch Evaluierung der Daten wurden Aussagen zu spezifischen periimplantären Veränderungen und besonderen Risikosituationen durch die Grunderkrankung bzw. die anti-rheumatische und immunsuppressive Therapie erwartet.

Es wurden 4 Arbeiten gefunden, in denen die Thematik von Dentalimplantaten bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis behandelt wurde. In der Literatur handelt es sich um Arbeiten mit geringer Fallzahl.

Tabelle 6 Literaturrecherche, eigene Darstellung

Autor	Jahr	Titel	Art der Arbeit	Fallzahl
<i>Eder et. al.</i>	1999	Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report	Case Report	n=1
<i>Krennmair et. al.</i>	2010	Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings	Retrospektive Follow-up Studie	n=34 (isolierte RA n=25, RA + Bindegewebserkrankung n=9)

<i>Ella et. al.</i>	2011	A 4-year follow-up of two complete mandibular implant-supported removable prostheses in a patient with severe rheumatoid polyarthritis: case report	Case Report	n=1
<i>Weinlander et. al.</i>	2010	Implant prosthodontic rehabilitation of patients with rheumatic disorders: a case series report	Case series report	n=22 (isolierte RA n=16, RA + Bindegewebserkrankung n=5, isolierte Bindegewebserkrankung n=1)

3.2 Ergebnisse der Pilotstudie

Im Zeitraum von Juli 2019 bis Juli 2020 wurden insgesamt 123 Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis nach dem Vorhandensein von Dentalimplantaten befragt. Bei 3 (2,4%) der Patientinnen und Patienten befanden sich bei gleichzeitigem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis insgesamt 7 Implantate in situ. 2 (1,6%) der befragten Patientinnen und Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt bereits explantiert und 5 (4,1%) der Patientinnen und Patienten

wussten nicht, dass es sich bei ihrer Versorgung nicht um Implantate handelt. Alle In unserem Kollektiv waren alle 3 Personen weiblich.

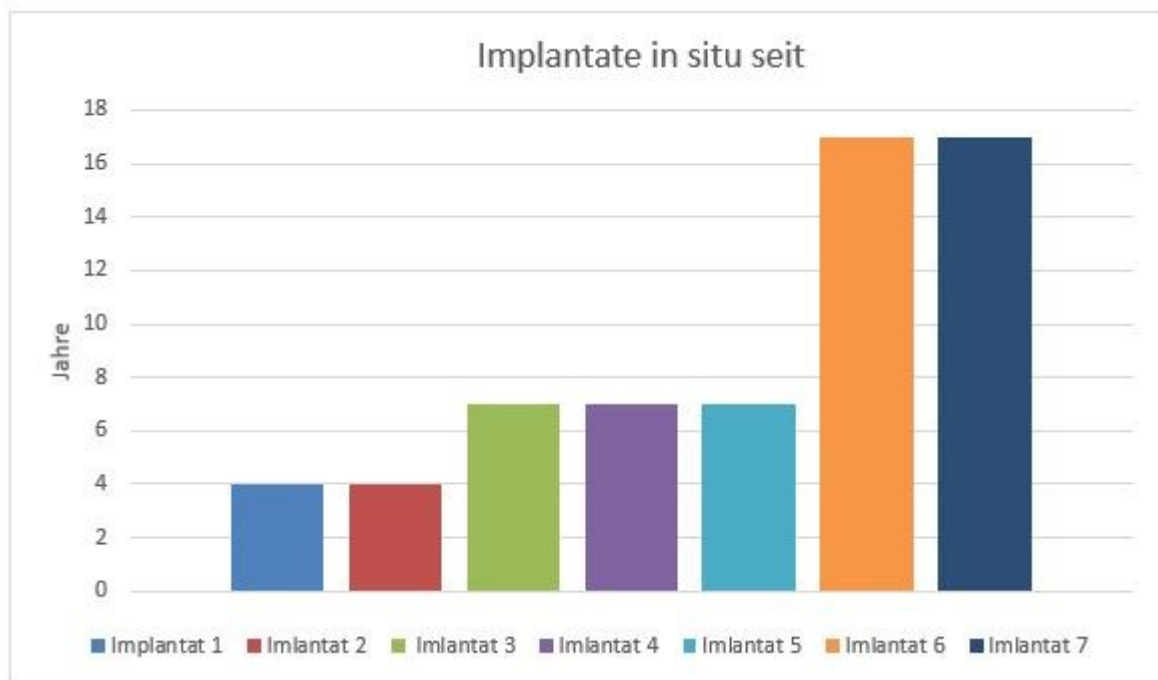


Abbildung 6 Implantate in situ [Jahre], eigene Darstellung

Bei den drei Probandinnen und Probanden konnte eine durchschnittliche Blutung auf Sondierung (BOP) von 51% und ein durchschnittlicher Plaque Index (PI) von 39% festgestellt werden. Insgesamt 3 Implantate waren positiv bei Blutung auf Sondierung, 4 der Implantate waren negativ.

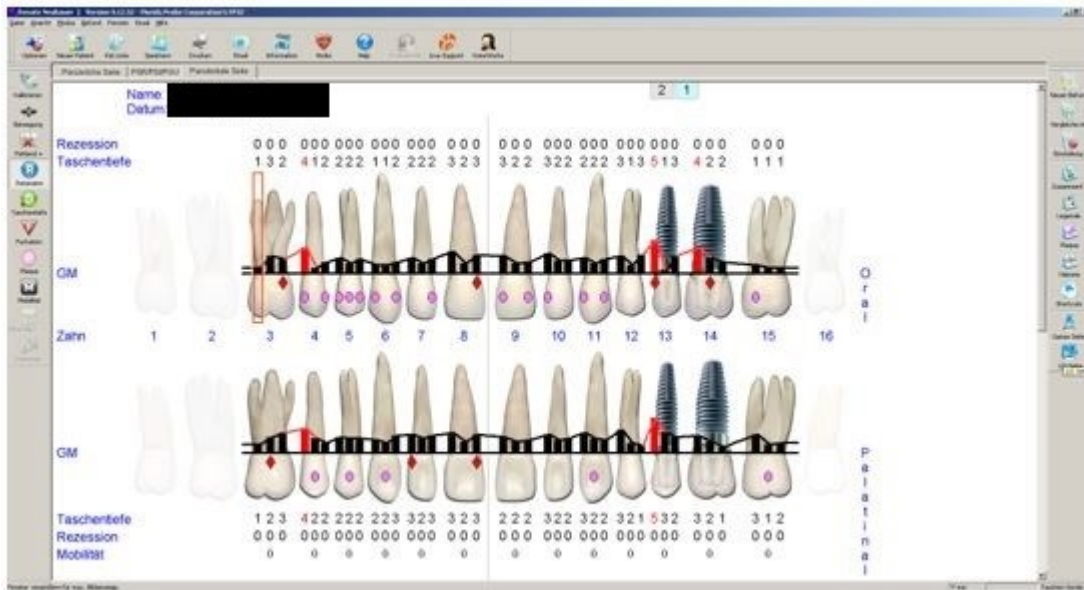


Abbildung 7 Florida Probe® Patientenbeispiel, eigene Darstellung

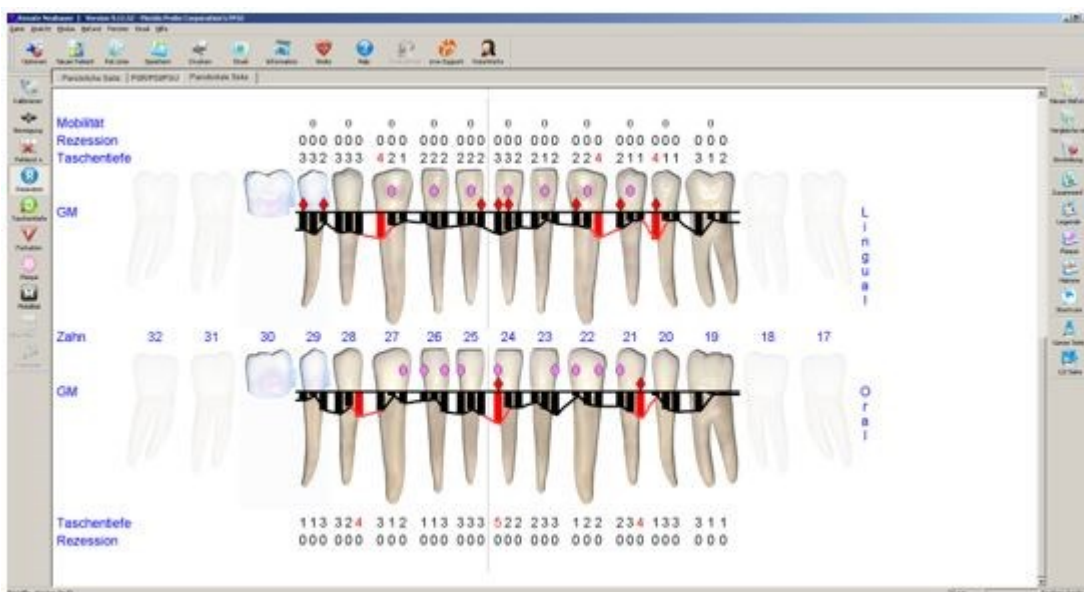


Abbildung 8 Florida Probe® Patientenbeispiel, eigene Darstellung

Die radiologische Vermessung des periimplantären Knochens erfolgte anhand von Kleinbildern, welche in Rechtwinkeltechnik aufgenommen wurden, von der Implantatschulter bis zum krestalen Knochenniveau. Durchschnittlich ergab sich ein Wert von 2,35mm. Bei dieser Vermessung ergab sich kein signifikanter periimplantärer Knochenverlust.

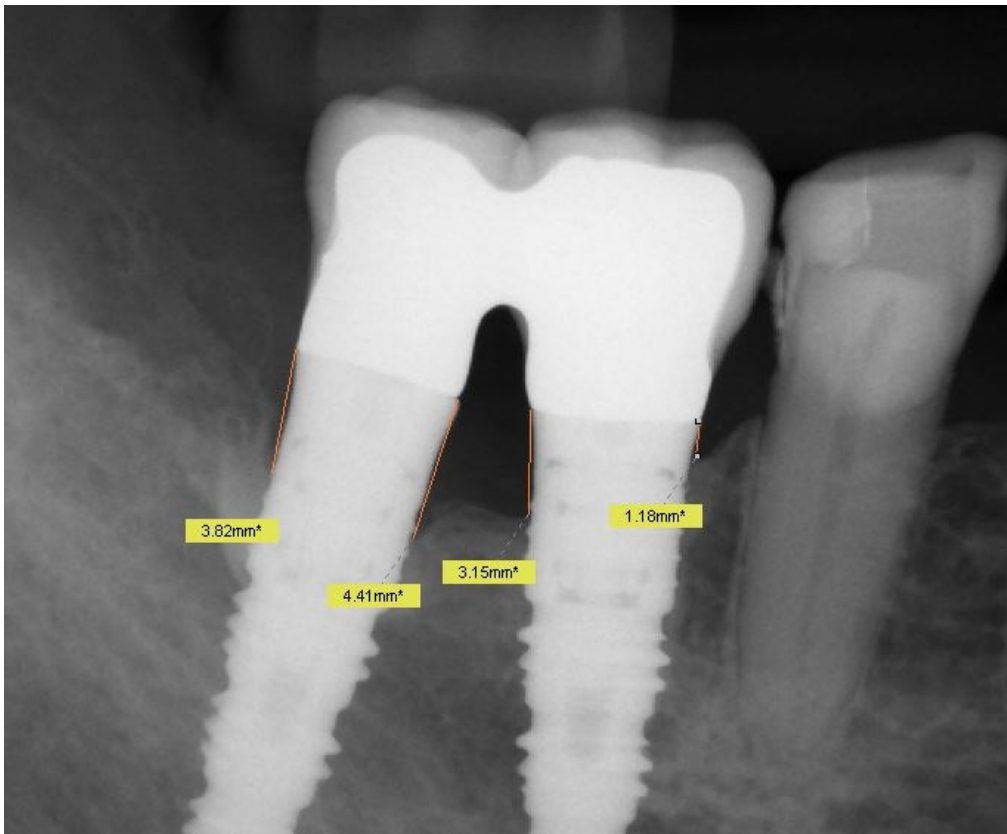


Abbildung 9 Radiologische Vermessung, eigene Darstellung

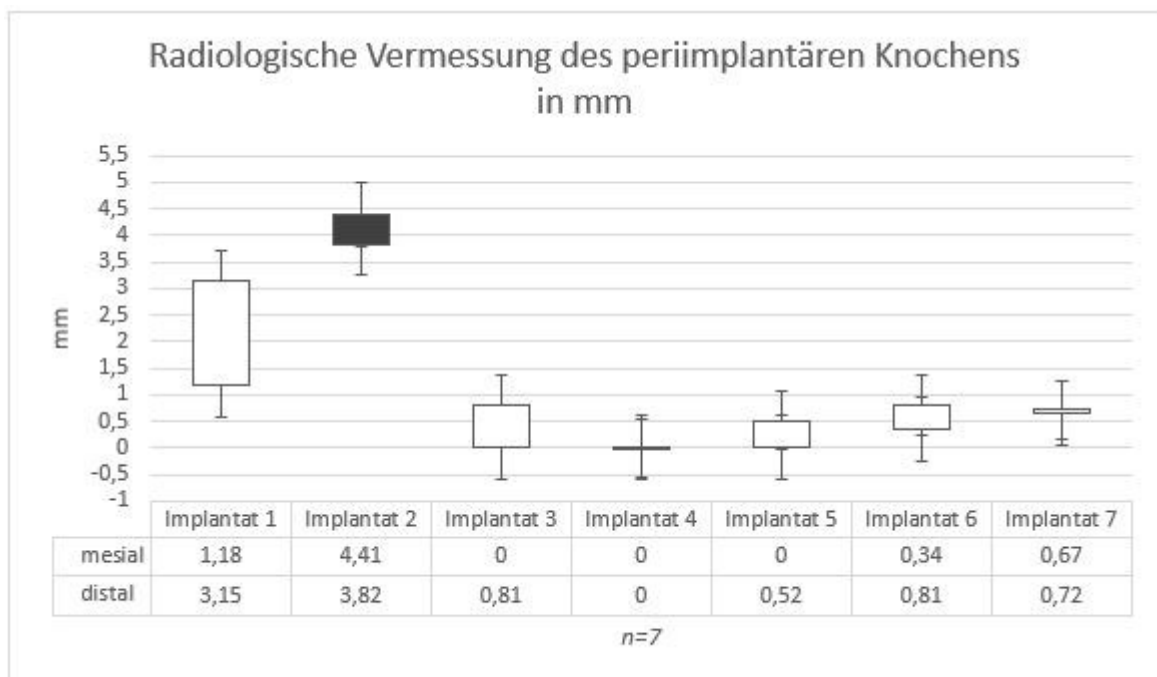


Abbildung 10 Radiologische Vermessung des periimplantären Knochens in mm, eigene Darstellung

4 Diskussion

Die verfügbare Literatur stützt sich auf Studien mit meist geringer Fallzahl. Aus diesen geht jedoch hervor, dass eine Implantation bei Patientinnen und Patienten mit RA keine Kontraindikation darstellt. Bei entsprechenden perioperativen Maßnahmen, genauer Kenntnis der laufenden Medikation und sorgfältigem chirurgischen Vorgehen hat die Versorgung mittels Implantaten einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten.

Einige Arbeiten konnten den hohen Erfolg von Dentalimplantaten bei Patientinnen und Patienten mit dieser Grunderkrankung zeigen (4, 62), jedoch ist mit einer erhöhten Knochenresorption und vermehrter Blutung bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender Bindegewebserkrankung zu rechnen (2).

Da der Misserfolg der Osseointegration von Implantaten multifaktoriell ist, ist es wichtig, genaue Kenntnis um die anatomischen Gegebenheiten, systemische Gesundheit, Immundefizienz und Patientenverhalten zu haben. RA präsentiert sich als chronisch entzündliche Erkrankung, welche zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt (2), was unter anderem Auswirkungen auf die Beweglichkeit und Geschicklichkeit der Patientinnen und Patienten hat. Liegen Einschränkungen der Gelenke vor, gestaltet sich die ordnungsgemäße Durchführung der oralen Hygiene oft als schwierig. Andererseits lässt sich sagen, dass der positive Effekt einer implantatgetragenen Versorgung auf die orale Rehabilitation überwiegt. *Ella et. al.* konnte zeigen, dass es zu sofortiger Verbesserung des Komforts, der Funktion und der Ästhetik kommt (4). Einigen Studien zufolge ergibt sich eine evidente klinische Verbesserung der Beschwerden an der oralen Mukosa nach Implantattherapie mit anschließender prothetischer Versorgung (2). In unserem Kollektiv lagen keine Einschränkungen der Mobilität der Gelenke vor, somit konnte die Mundhygiene adäquat durchgeführt werden. Die Befragung über Beschwerden an der Mukosa nach der Implantattherapie ergab, wie in der Literatur beschrieben, dass keinerlei Beschwerden vorlagen.

Eder et. al. postulierte einen durchschnittlichen periimplantären Knochenrückgang von 1,38mm über vier Jahre (1), in unserer Pilotstudie zeigte sich ein Durchschnittswert von 2,35mm. Einigen Arbeiten zufolge scheint die Entstehung einer periimplantären Knochenresorption durch regelmäßige Kontrollen und

adäquater Hygiene ein wesentlicher Ansatz zur Senkung des Risikos zu sein (1, 2, 4). Regelmäßige Kontrolltermine wurden auch von unserem Kollektiv gewissenhaft wahrgenommen und bestätigte sich in der guten oralen Situation.

Aufgrund der wenigen in der Vergangenheit durchgeführten Studien mit geringen Fallzahlen lassen sich bezüglich der Auswirkung der rheumatoiden Arthritis auf den periimplantären Knochen keine klaren Aussagen treffen. Dies bestätigt auch unsere Pilotstudie.

Aus der Analyse der gewonnenen Daten konnten keine Aussagen über einen erhöhten periimplantären Knochenverlust gewonnen werden. Es konnte keine Assoziation zwischen der Grunderkrankung und der Entstehung einer Periimplantitis festgestellt werden, wobei unser Kollektiv nur eine sehr geringe Fallzahl aufweist. Generell lässt sich sagen, dass die Zufriedenheit mit der Versorgung sowie die Hygienemotivation im untersuchten Kollektiv sehr hoch war, was sich auch im Durchschnittlichen Plaque Index von 39% niederschlägt.

Aufgrund der genauen Kenntnis über ihre Grunderkrankung besitzen Patientinnen und Patienten mit RA eine hohe Motivation die regelmäßigen Recalltermine einzuhalten und gewissenhaft die häusliche Eigenhygiene durchzuführen.

Vollständig ausgefüllte Anamneseblätter und die Angabe sowohl der Grunderkrankung als auch der Medikation dienen bei zahnärztlichen Untersuchungen oder Eingriffen als wichtiges Werkzeug um mögliche Komplikationen vorzeitig identifizieren zu können. Als wichtig hat sich hierbei die Aufklärung der Patientinnen und Patienten erwiesen, auch vergangene Medikationen anzugeben, um die oftmals langjährigen Nachwirkungen, wie beispielsweise bei Bisphosphonattherapie, im Zuge der Behandlung beachten zu können.

Nach Möglichkeit wäre es sinnvoll, weitere relevante Daten wie ursprüngliches Knochenniveau bei der Implantation sowie die Positionierung (subkrestal, krestal, suprakrestal) zu erheben. Durch diese zusätzlichen Informationen lässt sich der tatsächliche periimplantäre Knochenverlust aussagekräftiger verfolgen.

Gründliche Aufklärung seitens der Zahnärztinnen und Zahnärzten ist ebenfalls notwendig. Bei 4,1% der Patientinnen und Patienten stellte sich heraus, dass sie nicht über die Art ihrer prothetischen Versorgung aufgeklärt waren. Während der Rekrutierung zeigte sich von zahnmedizinischer Seite dringender Nachholbedarf bezüglich der gründlichen und vor allem verständlichen Aufklärung der Patientinnen und Patienten über die Art der Versorgung und den damit verbundenen regelmäßigen Kontrollen.

Das von uns untersuchte Kollektiv stellt aufgrund der geringen Teilnehmerzahl keinen Querschnitt der mit Dentalimplantaten versorgten Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung dar.

Die Pilotstudie dient als Grundlage für nachfolgende Studien. Aufgrund der geringen Prävalenz von mit Dentalimplantaten versorgten RA-Patientinnen und -Patienten empfiehlt sich die Durchführung einer multizentrischen Studie, um ein auf einen größeren Patientenpool zurückgreifen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Eder A, Watzek G. Treatment of a patient with severe osteoporosis and chronic polyarthritis with fixed implant-supported prosthesis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(4):587-90.
2. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol*. 2010;37(10):928-36.
3. Schwarz F, Hertel M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):161-70.
4. Ella B, Lasserre JF, Blanchard JP, Fricain JC. A 4-year follow-up of two complete mandibular implant-supported removable prostheses in a patient with severe rheumatoid polyarthritis: case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26(2):e19-22.
5. Organization WH. Chronic rheumatic conditions 2019 [Available from: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>].
6. Arastéh K. *Innere Medizin*: Thieme; 2013.
7. Hamburger J. Orofacial manifestations in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):826-50.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
9. Sidebottom AJ, Salha R. Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(3):191-8.
10. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.

11. Scharf HP, Anagnostakos K. Orthopädie und Unfallchirurgie: Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
12. Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A. Praktische Rheumatologie: Springer Vienna; 2012.
13. Puchner R. Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
14. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(7):704-9.
15. Cannizzaro E, Schroeder S, Muller LM, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(3):510-5.
16. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-705.
17. Abrao AL, Santana CM, Bezerra AC, Amorim RF, Silva MB, Mota LM, et al. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(5):441-50.
18. Klasser GD, Balasubramaniam R, Epstein J. Topical review-connective tissue diseases: orofacial manifestations including pain. *J Orofac Pain.* 2007;21(3):171-84.
19. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol.* 2005;76(12):2187-93.
20. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):537-41.
21. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1105-12.

22. Pischon N, Rohner E, Hocke A, N'Guessan P, Muller HC, Matziolis G, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1902-7.
23. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):218.
24. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe*. 2011;17(4):196-200.
25. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
26. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S313-S8.
27. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S267-S90.
28. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S152-7.
29. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(5):339-45.
30. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:203-13.
31. Schwarz F, Becker K, Rahn S, Hegewald A, Pfeffer K, Henrich B. Real-time PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *Int J Implant Dent*. 2015;1(1):9.
32. Albertini M, Lopez-Cerero L, O'Sullivan MG, Chereguini CF, Ballesta S, Rios V, et al. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(8):937-41.

33. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Camargo P, Kenney B. Prevalence of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival plaque at peri-implantitis, mucositis and healthy sites. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):271-6.
34. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
35. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7(2):203-5.
36. Falcao DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):525-31.
37. Candel-Marti ME, Ata-Ali J, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, Bagan JV. Dental implants in patients with oral mucosal alterations: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):e787-93.
38. Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
39. Hajiabbasi A, Shenavar Masooleh I, Alizadeh Y, Banikarimi AS, Ghavidel Parsa P. Secondary Sjogren's Syndrome in 83 Patients With Rheumatoid Arthritis. *Acta Med Iran.* 2016;54(7):448-53.
40. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(9):2628-38.
41. Balamurugan A, Rebelo A, Kannan S, Ferreira JM, Michel J, Balossier G, et al. Characterization and in vivo evaluation of sol-gel derived hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V substrates. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;81(2):441-7.

42. Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(2):268-82.
43. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):505-20.
44. Albrektsson T, Eriksson AR, Friberg B, Lekholm U, Lindahl L, Nevins M, et al. Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants. *Clin Mater.* 1993;12(1):1-9.
45. Andreiotelli M, Wenz HJ, Kohal RJ. Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:32-47.
46. Moller B, Terheyden H, Acil Y, Purcz NM, Hertrampf K, Tabakov A, et al. A comparison of biocompatibility and osseointegration of ceramic and titanium implants: an in vivo and in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(5):638-45.
47. Barter S, Stone P, Bragger U. A pilot study to evaluate the success and survival rate of titanium-zirconium implants in partially edentulous patients: results after 24 months of follow-up. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(7):873-81.
48. Saulacic N, Bosshardt DD, Bornstein MM, Berner S, Buser D. Bone apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. *Eur Cell Mater.* 2012;23:273-86; discussion 86-8.
49. Huang HL, Chang CH, Hsu JT, Fallgatter AM, Ko CC. Comparison of implant body designs and threaded designs of dental implants: a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(4):551-62.
50. Itala AI, Ylanen HO, Ekholm C, Karlsson KH, Aro HT. Pore diameter of more than 100 microm is not requisite for bone ingrowth in rabbits. *J Biomed Mater Res.* 2001;58(6):679-83.
51. Zinger O, Anselme K, Denzer A, Habersetzer P, Wieland M, Jeanfils J, et al. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium

model surfaces featuring scale-resolved topography. *Biomaterials*. 2004;25(14):2695-711.

52. Cheng A, Goodwin WB, deGlee BM, Gittens RA, Vernon JP, Hyzy SL, et al. Surface modification of bulk titanium substrates for biomedical applications via low-temperature microwave hydrothermal oxidation. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(3):782-96.

53. Karthigeyan S, Ravindran AJ, Bhat RTR, Nageshwarao MN, Murugesan SV, Angamuthu V. Surface Modification Techniques for Zirconia-Based Bioceramics: A Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl 2):S131-S4.

54. Strnad Z, Strnad J, Povysil C, Urban K. Effect of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on the osteoconductivity of commercially pure titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(4):483-90.

55. Komplikationen und Risiken [Internet]. 2011. Available from: [https://www.zwp-online.info/fachgebiete/kieferorthopaedie/miniimplantate/komplikationen-und-
risiken](https://www.zwp-online.info/fachgebiete/kieferorthopaedie/miniimplantate/komplikationen-und-risiken).

56. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prosthodont*. 2017;30(3):219-37.

57. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1-132.

58. Hees H, Sinowatz F. *Histologie: Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie*: Dt. Ärzte-Verlag; 2000.

59. Osborn J. Dynamic aspects of the implant-bone-interface, Heimke, G. *Dental implants. Materials and systems*. Carl Hanser Verlag, Munchen. 1980:111-23.

60. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932-49.

61. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. *Implant Dent.* 2006;15(4):353-60.
62. Weinlander M, Krennmair G, Piehslinger E. Implant prosthodontic rehabilitation of patients with rheumatic disorders: a case series report. *Int J Prosthodont.* 2010;23(1):22-8.
63. Baum R, Gravallesse EM. Bone as a Target Organ in Rheumatic Disease: Impact on Osteoclasts and Osteoblasts. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(1):1-15.
64. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:728610.
65. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum.* 1984;27(9):968-75.
66. Herrak P, Gortz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, et al. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2327-37.
67. Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, et al. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2338-46.
68. Krennmair G, Seemann R, Schmidinger S, Ewers R, Piehslinger E. Clinical outcome of root-shaped dental implants of various diameters: 5-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010;25(2):357-66.

Anhang – Fragebogen

Tabelle 7 CRF, eigene Darstellung

CRF: Pilotstudie Rheuma-Zahnimplantate
Version 1.1

12.4.2019

Pilotstudie Rheuma-Zahnimplantate	Patient study number / patient initials □ □ □ □ □ □
-----------------------------------	--

1. EINSCHLUSSKRITERIEN (müssen mit "ja" beantwortet werden)

Bekannte RA	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Alter 18 - 90 Jahre	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Dentalimplantate in situ	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Schriftliche Einverständniserklärung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Datum der Einverständniserklärung: / /	(Tag/Monat/Jahr)	

2. AUSSCHLUSSKRITERIEN (müssen mit "nein" beantwortet werden)

Bestehende Schwangerschaft	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>
Loko-regionäre Strahlentherapie in der Vorgeschichte	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>

3. DEMOGRAPHISCHE DATEN

Geburtsdatum	/ / (Tag/Monat/Jahr)		
Geschlecht	Weiblich <input type="checkbox"/>	Männlich <input type="checkbox"/>	Divers <input type="checkbox"/>

Tabelle 8 CRF, eigene Darstellung

CRF: Pilotstudie Rheuma-Zahnimplantate
Version 1.1

12.4.2019

4. ALLGEMEINMEDIZINISCHE ANAMNESE

Raucheranamnese	Ja, derzeit <input type="checkbox"/>	Ja, früher <input type="checkbox"/> Bis wann?	Nichtraucher <input type="checkbox"/>
Antiresorptive Therapie	Ja, derzeit <input type="checkbox"/>	Ja, früher <input type="checkbox"/> Bis wann?	Nein <input type="checkbox"/>
	welche?		
Medikamentenanamnese durchgeführt		Ja <input type="checkbox"/>	
		Welche?	

5. ORALMEDIZINISCHE UNTERSUCHUNG

Orthopantomogramm		Ja <input type="checkbox"/>	Mitgebracht <input type="checkbox"/>
Periimplantärer Knochendefekt		Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Implantat/e	Position	In situ seit	Defektklassifikation (Klassifikation nach F. Schwarz)
	1: 2: 3: 4: 5:	1: 2: 3: 4: 5:	1: 2: 3: 4: 5:
Sondierungstiefe			Sondierungstiefe erhoben: Ja <input type="checkbox"/>
Bleeding on Probing		Ja <input type="checkbox"/>	Wert:
Plaque-Index		Ja <input type="checkbox"/>	Wert:

6. ANAMNESE DER RA

Erstdiagnose	/	(Monat/Jahr)
--------------	---	--------------

Tabelle 9 CRF, eigene Darstellung

CRF: Pilotstudie Rheuma-Zahnimplantate
Version 1.1

12.4.2019

7. LABORWERTE

CRP	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
BSG	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
RF	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
ACCP	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
DAS 28-CRP	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
cDAI	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:
sDAI	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Wert:

8. ANHANG

Parodontalstatus

B

AB 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Vorname

Nachname

Geburtsdatum

Datum

AB 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Sonderungstiefe

Distanz vom Taschenfundus bis zum Gingivalrand

ja nein

Blutung auf Sondierung

ja nein

Attachementniveau

Distanz vom Taschenfundus bis zu einem Referenzpunkt am Zahn (Schmelz-Zementgrenze oder Rest.-rand)

1 2 3

Funktion

0 = keine Funktionsbeeinträchtigung
1 = horizontal 3 - 6 mm sonderbar
2 = horizontal über 6 mm sonderbar
3 = durchgängig sonderbar

Rezession

Differenz zwischen Gingivalrand und einem Referenzpunkt am Zahn (Schmelz-Zementgrenze oder Restaurationsrand)

Klasse

Rezessionsklasse nach Miller:
1 = bis zur Mukogingivalgrenze
2 = über MG-Grenze
3 = mit Knochenverlust

Mod. Millerindex

0 = keine Beweglichkeit
1 = horizontal über 1 mm
2 = horizontal bis zu 1 mm
3 = horizontal über 1 mm
4 = vertikale und rotations Beweglichkeit

Perio-test

physiol. Zahnbeweglichkeit: + 5 bis + 12
Implantate: < 3




Abbildung 11 CRF: Parodontalstatus laut Parodontologie und Prophylaxe Graz

