

Diplomarbeit

**Vor- und Nachteile einer systemischen Antibiose in der
zahnärztlichen Implantologie**

-

eine Literaturanalyse

eingereicht von

Gergely Roza

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie
der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

PD DDr. Michael Payer

OA Dr. Stephan Acham

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 27.02.2015

Gergely Roza eh.

Anmerkung

Um die Lesbarkeit dieser Arbeit erleichtern zu können, wurde im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise schließt somit das männliche und das weibliche Geschlecht gleichermaßen ein. Die verwendeten und zutreffenden Begriffe sind im Sinne der Gleichbehandlung und Gleichberechtigung für beide Geschlechter gültig.

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit entstand 2013-14, im Rahmen der Vorbereitungen zur klinischen Prüfung „The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-centered outcomes of implant therapy and simultaneous guided bone regeneration. A randomised controlled clinical trial.“ an dem Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie (Leiter: Prof. DDr. Norbert Jakse).

Es gibt derzeit eine insuffiziente Datenlage über die Notwendigkeit einer systemischen Antibiose im Rahmen von zahnärztlich-implantologischen Eingriffen. Der Zweck dieser Literaturanalyse ist es herauszufinden, ob bei zahnärztlicher Implantation mit Knochenaufbau (mittels Knochenersatzmaterial) die (präoperative) Gabe bzw. das Weglassen eines Antibiotikums unterschiedliche klinische Ergebnisse hinsichtlich der Schwellung, des Schmerzempfindens und/oder der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach dem chirurgischen Eingriff zur Folge hat. Mit Komplikationen sind dabei im Wesentlichen eine verlängerte Nachblutung, stärkere Schmerzen, ein verlängerter Heilungsverlauf wegen des Wiedereröffnens der Narbe bzw. eine Infektion des Wundgebietes gemeint.

Während des dritten Abschnittes der Zahnmedizinischen Ausbildung in Graz hatte ich Dank Herrn Prof. Jakse die Möglichkeit oft bei zahnärztlichen implantologischen Operationen zu assistieren. Bei diesen Operationen konnte ich erfahrenen Oralchirurgen bei der Entscheidungsfindung in Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie beobachten. Dadurch wurde mein Interesse zum Thema Vor- und Nachteile der Antibiotikagabe bei Implantatoperationen geweckt.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse, der es mir möglich machte, diese Arbeit an dem Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie zu verfassen. Er gab als Leiter dieses Projekts die Themenstellung für meine Diplomarbeit vor.

Als nächstes danke ich Herrn OA Dr. Stephan Acham und Herrn PD DDr. Michael Payer für das umfassende Mentoring während des gesamten Zeitraums meiner Diplomarbeit. Diese Beiden gaben mir den Leitfaden für diese Arbeit, unterstützten mich in demotivierten Zeiten und reichten mir das nötige Knowhow für die Vervollkommnung der Seiten. Sie haben an den wichtigen Stellen dazu beigetragen, dass diese Diplomarbeit durch- und weitergeführt werden konnte.

Mein großer Dank gilt den Patienten, die in dieser Studie für eine bessere und antibiotikafreiere Welt ihre Gesundheit in die Hände von den Chirurgen gelegt und ihr „blindes“ Vertrauen den Mitarbeitern der Grazer Zahnklinik geschenkt haben.

Last, but not least möchte ich meinen Eltern danken, die mehrere Wochenenden und Familienfeiern auf meine Anwesenheit verzichten mussten. Ein letzter Dank geht an meine Studienkollegen, die mich in traurigen Situationen zum Lachen gebracht haben.

Zusammenfassung

Einleitung: Ziel dieser Literaturrecherche war es, das aktuelle Wissen zu Vor- und Nachteilen der Anwendung von systemischen Antibiotika in der zahnärztlichen Implantologie zu ermitteln.

Material und Methoden: Diese Diplomarbeit wurde mit einer Literaturrecherche in PubMed und mit ergänzender Fachliteratur erstellt. Analysiert wurden abgeschlossene randomisierte, kontrollierte, klinische Studien (RCT) sowie retrospektiven Studien aus PubMed (Zeitfenster: 1.1.2004 – 21.11.2014).

Ergebnisse: Die Primärscreening ergab 89 Ergebnisse, welche nach weiteren Einschränkungen der Keywords auf 63 verfeinert werden konnte. Davon erfüllten 13 der potentiellen Arbeiten die Einschlusskriterien und wurden zur Literaturanalyse herangezogen.

Diskussion: Insgesamt ergibt sich daraus ein durchschnittlicher Unterschied (Mittelwert) von 3,60% und eine Standardabweichung von $\pm 0,05\%$ zugunsten einer Antibiose zur Vermeidung von Komplikationen und Implantatverlusten. Aus den genannten Studien geht hervor, dass der Unterschied zwischen verlorenen und osseointegrierten Implantaten zwischen -1,6% und 18% bei Verabreichung von Antibiotika und keine Antibiotika (bzw Placebo) liegt.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der heterogenen Datenlage scheint eine klare Notwendigkeit zur Antibiotikaverabreichung bei implantologischen Eingriffen nicht klar ableitbar. Dennoch geht aus den bewerteten Arbeiten eine Tendenz hervor, dass unter der Verabreichung von Antibiotika eine geringere Zahl von Implantatverlusten auftritt. Ganz klar ist festzuhalten, dass weiterhin zusätzliche kontrollierte klinische Studien zur Bestätigung dieser Aussagen notwendig sind.

Abstract

Introduction: The aim of this literature research was to investigate the effects of systemic antibiotics administration in the field of dental implantology.

Methods: This diploma thesis is based on PubMed search and additional specialist literature investigation. Finished randomised, controlled, clinical studies as well as retrospective studies from PubMed between 1.1.2004 and 21.11.2014 were analysed.

Results: Out of 89 primary findings, 63 were chosen by specifying the keywords. 13 papers fulfilled the required criteria and adducted to this analysis.

Discussion: In total a systemic antibiotics administration did lead to an increased dental implant survival rate (mean difference of 3,60% and a standard deviation of $\pm 0,05\%$). Concluding the listed studies the difference between a lost and an osseointegrated implant is -1,6% and +18% when systemic antibiotics are given to the patient.

Conclusion: According to the findings in the literature a general recommendation of systemic antibiotic administration for dental-implant operation can not be given. Nevertheless there is a tendency that the implant survival rate increases when antibiotics are prescribed and additional studies to further investigate this topic are highly recommended.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	5
Zusammenfassung	6
Abstract.....	7
Inhaltsverzeichnis	8
Glossar und Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis.....	11
1 Einleitung.....	12
1.1 Komplikationen und Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie	13
1.2 Placebo – Scheinnebenwirkungen?.....	14
1.3 Zahnärztliche Implantate	14
1.4 Kieferknochenaugmentation mittels GBR Technik.....	16
1.5 Alveolarknochenatrophie.....	17
1.6 Periimplantitis.....	18
1.6.1 Diagnostik.....	19
1.7 Erfolgskriterien für dentale Implantate	20
2 Material und Methoden	23
2.1 Einschlusskriterien für Literaturrecherche.....	23
2.1.1 Suchbegriffe.....	23
2.1.2 Studientypen	23
2.1.3 Teilnehmer.....	23
2.1.4 Eingriffe.....	23
2.1.5 Weitere Einteilungen der Literatursuche.....	24
3 Ergebnisse – Resultate.....	25
3.1 Studientypen:	27
3.2 Antibiotika	27
4 Diskussion	32
5 Conclusio.....	44
6 Literaturverzeichnis.....	45

Glossar und Abkürzungen

NSAR	Nicht-steroidalen Schmerz- und Entzündungshemmer
AB	Antibiotika
PGU	Parodontale Grunduntersuchung
ZNS	Zentrales Nervensystem
GBR	Guided Bone Regeneration
NIH	National Institutes of Health
St. p.	Status post
BOP	Bleeding on probing
RCT	Randomised controlled trial
AHA	American Heart Association
ADA	American Dental Association
AAOS	American Association of Orthopedic Surgeons
CHX	Chlorhexidin-Digluconate
IIP	Immediate implant placement
BTI	Biotechnology Institute
i.v.	Intravenös
p.o.	Per Oral
K.A.	keine Angabe(n)

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Per-Ingvar Brånemark</i>	15
<i>Abbildung 2 Natürlicher Zahn vs Implantat</i>	15
<i>Abbildung 3 Schematische Darstellung Implantat mit bukkalem Knochenaugmentat (gelb) und GBR (blau)</i>	17
<i>Abbildung 4 Kieferknochenatrophie im ober- (A) und unter- (B) Kiefer nach Zahnextraktion mit der Zeit</i>	18
<i>Abbildung 5 Periimplantitis mit gelb markierten Pfeilen</i>	19
<i>Abbildung 6 Erfolgsquote Antibiotika (PC, T1, T2) und Keine AB Gruppen (Tan et al. 2013)</i>	33
<i>Abbildung 7 Erfolgsquote Kontroll (GrAB+) und Test Gruppe (GrAB-) (Abu-Ta'a, 2008)</i>	34
<i>Abbildung 8 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Placebo) (Esposito et al, 2008)</i>	34
<i>Abbildung 9 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Placebo) (Esposito et al, 2010)</i>	35
<i>Abbildung 10 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Non AB) (Anitua et al, 2009)</i>	36
<i>Abbildung 11 Erfolgsquote Antibiotika (SPAB, PPAB, POAB) und Keine AB Gruppen (NOAB) (Caiazzo et al, 2011)</i>	37
<i>Abbildung 12 Erfolgsquote Test (No AB) und Kontroll Gruppen (With AB) (Alsaadi et al, 2008)</i>	38
<i>Abbildung 13 Erfolgsquote Kontroll (AB i.v. + p.o.) und Test (No AB) Gruppen (Zinser et al, 2013)</i>	39
<i>Abbildung 14 Erfolgsquote Kontroll (TG) und Test (CG) Gruppen (Nolan et al, 2013)</i>	39
<i>Abbildung 15 Erfolgsquote Kontroll (Yes) und Test (No) Gruppen (Morris et al, 2004)</i> ...	40
<i>Abbildung 16 Erfolgsquote Kontroll (Single-Shot) und Test (7-days) Gruppen (Binahmed et al, 2005)</i>	41
<i>Abbildung 17 Erfolgsquote Kontroll (Prä+Post) und Test (Post OP) Gruppen (Kashani et al, 2005)</i>	42
<i>Abbildung 18 Erfolgsquote Kontroll (Prä+Post) und Test (Prä+Post) Gruppen (Wagenberg et al, 2006)</i>	43

Tabellenverzeichnis

<i>1 Nebenwirkungen und Wirkstoffe.....</i>	<i>13</i>
<i>2 Aktuelle Resistenz bakterieller Erreger unspezifischer odontogener Infektionen.....</i>	<i>13</i>
<i>3 Defektklassifikation der Periimplantitis nach Schwarz.....</i>	<i>20</i>
<i>4 Keywords PubMed Suche.....</i>	<i>23</i>
<i>5 Studientypen.....</i>	<i>27</i>
<i>6 Dosis und Art der Antibiotika per Studie.....</i>	<i>28</i>
<i>7 Ergebnisse</i>	<i>31</i>

1 Einleitung

Ziel dieser Literaturrecherche war es, das aktuelle Wissen zu Vor- und Nachteilen der Anwendung und Verabreichung von systemischen Antibiotika in der zahnärztlichen Implantologie zu ermitteln.

Die ständige Zunahmeⁱⁱⁱ der implantologischen Eingriffe in der oralen Chirurgie verlangt nach möglichst standardisierten Antibiotikaregimen. Die ersten Empfehlungen für Antibiotikaverabreichungen stammen aus den 1980er Jahren. Da sich die Implantologie Medizin seitdem enorm entwickelt (minimal invasive Verfahren...etc.) hat, bedarf es eines Updates. Ein antibiotikafreier postoperativer Zustand würde viele Komplikationen reduzieren. Die sichere langzeitige Erhaltbarkeit von Implantaten ist von vielen Faktoren abhängig. Mit strikten Antibiotikaregimen erhöht man sowohl die Überlebensrate der Implantate, aber auch Komplikationen durch die Verabreichung. Die Kombination oraler Antibiotika und nicht-steroidalen Schmerz- und Entzündungshemmern (NSAR) vor und nach den Eingriffen vermindert (kurzfristig) das post-operative Leiden der Patienten. Folgeschäden können nach Langzeitverabreichung von NSAR die Nieren, als Ausscheidungsorgan treffen. Da Implantate vermehrt im höheren Alter gesetzt werden, besteht auch die Gefahr, unerwartete Reaktionen und Wechselwirkungen mit anderen, für andere Erkrankungen verabreichten Medikamenten zu generieren.

Da die Verordnungspraxis sehr von Behandler abhängig ist, muss besondere Hinsicht auf:

- Indikationsstellung
- Wahl des Antibiotikums
- Verabreichungsdauer

genommen werden. Gelegentlich erfolgt die Verabreichung gewohnheitsgemäß, zur forensischen Absicherung, aufgrund der Erwartungshaltung der Patienten nach raschem Erfolg bzw. Heilungsverlaufs und/oder insgesamt zu wenig restriktiv.ⁱⁱⁱ

Bei den vorhandenen Studien^(XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI), die sich mit Infektionen beschäftigen, ist die Dokumentation der Ausgangssituation, wie:

- Plaque-Index,
- Gingivitis,
- Parodontitis,
- PGU

mangelnd beschrieben und es lässt sich kein direkter Zusammenhang zwischen Kontrollgruppe und Placebogruppe herstellen.

1.1 **Komplikationen und Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie**

Das Verabreichen von Antibiotika zieht gewisse Nebenwirkungen mit sich. In seltenen Fällen sind diese Effekte schädiger als das eigentliche Ziel der Verabreichung. Trotz vorhandenen Allergiepases und genauer Anamnese lässt sich die Möglichkeit des Auftretens und die Dauer einer oder mehrerer Nebenwirkungen nicht vorhersagen.

Folgende typische Komplikationen, Nebenwirkungen können nach Antibiotikaverabreichung auftreten:

Nebenwirkungen	Wirkstoff(gruppe)
ZNS (z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle)	Fluorchinolone, Nitroimidazole, Linezolid, Makrolide, Isoniazid
Haut (z.B. Exantheme, Phototoxizität)	Aminopenicilline, Tetrazykline, Sulfonamide, Makrolide
Blutbildung	Folsäureantagonisten, Chloramphenicol, Linezolid
Herz	Makrolide, Fluorchinolone
Leber	Ansamycine, Isoniazid
Niere	Aminoglykoside, Glykopeptide
Magen-Darm-Trakt	fast alle Antibiotika
Knorpel und Knochen (z.B. Zahn-, Knorpel- und Knochenschädigungen, Tendopathien)	Fluorchinolone, Tetrazykline
Allergien	β-Laktame ^{iv}

[1 Nebenwirkungen und Wirkstoffe](#)

Eine Resistenzbildung wäre die fatalste Folge eines falsch ausgesuchten und verabreichten Antibiotikatherapie.^v

Präparat	Resistenzquote
Amoxicillin/Clavulansäure	0%
Clindamycin	4%
Penizillin G/V	5,3%
Ampizillin	6,3%
Erythromycin	11,4%
Doxycyclin	13,7%
Metronidazol	17,8%

[Tabelle 2: Aktuelle Resistenz bakterieller Erreger unspezifischer odontogener Infektionen^{vi}](#)

1.2 Placebo – Scheinnebenwirkungen?

Im Gegensatz zu Antibiotika treten beim Verabreichen von Placebo(-Kapseln) keine Nebenwirkungen auf. Die Zufuhr von „Scheinmedikamenten“ kann Besserungen oder gar Heilungen zur Folge haben. Die Erfolgsquote ist abhängig von:

- der Art der Erkrankung,
- der Persönlichkeit des Patienten und der
- Suggestivkraft des Arztes.

In 10-25 % der verabreichten und eingenommenen Placebo(-Kapseln) berichten die Patient über Symptomatik, Nebenwirkungen, die zwar nicht schädlich, aber mit konventionellen Arzneimittel Therapien assoziiert oder verglichen werden. Diese wären:

- trockener Mund
- Nausea
- Schwindelgefühl
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- und in 50 % Dösigkeit.

Das Auftreten dieser Symptome ist davon abhängig, wie sehr im Aufklärungsgespräch auf die Nebenwirkungen eingegangen wurde. Aus diesem Grund geht hervor, dass die oben erwähnten Effekte nur und ausschließlich durch psychische Alteration ausgelöst wurden. ^{vii}

1.3 Zahnärztliche Implantate

Zahnärztliche Implantate sind „Schrauben“, die in Form und Größe in etwa einer menschlichen Zahnwurzel entsprechen. Sie ersetzen die natürlichen Zahnwurzeln im Alveolarfortsatz und dienen dementsprechend als Verankerung für Kronen, Brücken und Prothesen. Als Werkstoff zur Herstellung von Implantaten werden bionierte Materialien (vor allem Titan, sowie seine Legierungen und Zirkoniumdioxid) verwendet, die eine physiologische Knocheneinheilung ermöglichen^{viii}. Die prothetische Versorgungsvielfalt bzw. Möglichkeiten und deren Unmengen an Kombinationsmöglichkeiten ist nicht Thema dieser Arbeit. Moderne, enossale dentale Implantate haben eine stabile Osseointegration, welche der direkten strukturellen und funktionellen Verbindung zwischen organisiertem, lebendem Knochen und der Oberfläche eines belasteten Implantates entspricht.^{ix}

Nach dem chirurgischen Eingriff erfolgt die Einheilphase, welche zeitlich von der Quantität und der Qualität des periimplantären Knochens abhängt. Die Einheilphase kann mittels Antibiotika nicht verkürzt werden und erfolgt in physiologischer Regel mit leichten Schwellung und Schmerzen aber ohne Entzündungszeichen in der OP-Region, welche aber nach dem 4. Tag langsam Besserung zeigt. Die prothetische Versorgung und damit die vollständige funktionelle Belastung des Implantates erfolgt je nach Eingriff zwischen den 3. und 6. postoperativen Monat. Ausgenommen sind Sofortversorgte-Implantate, welche zwar sofort nach der Operation versorgt aber nicht belastet (prothetische Versorgung in Infraokklusion) werden.

Indikationen für Implantatversorgungen:

- unbezahnter Kiefer
- teilbezahnter Kiefer, größere Schalllücken, Freierd, multiple Nichtanlagen
- Einzelzahn lücken, schmale Schalllücken, Einzelzahn Nichtanlagen, Trauma, intakte Nachbarzähne

1

2

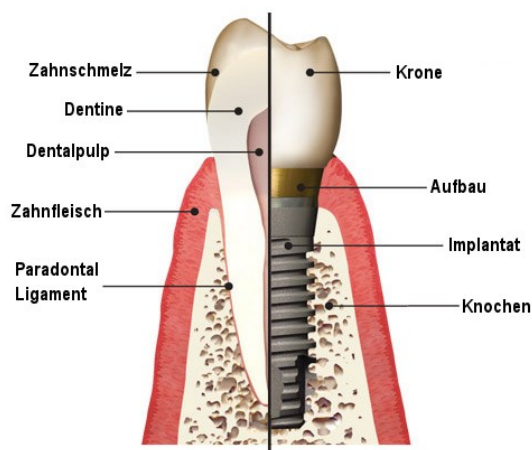


Abbildung 2 Natürlicher Zahn vs Implantat



Abbildung 1 Per-Ingvar Brånemark

(3.5.1929 - 20.12.2014)

¹ Bild aus dem Internet: http://en.wikipedia.org/wiki/Per-Ingvar_Br%C3%A5nemark#mediaviewer/File:Brånemark_headshot2.jpg, Abgerufen am: 20.1.2015

² Bild aus dem Internet: <http://www.sofortimplantate.net/zahnimplantat-systeme/zweiphasige-zahnimplantate> Abgerufen am: 20.1.2015

1.4 Kieferknochenaugmentation mittels GBR Technik

Wenn kein ideales Implantatlager vorliegt, aber Implantatversorgung erwünscht ist, besteht die Möglichkeit den Kieferknochen mittels spezielle Techniken und Materialien zu verbreitern bzw. zu erhöhen. Diese Techniken können je nach vorhandenem Knochendefekt oder Knochenatrophie präimplantologisch oder in derselben OP-Sitzung durchgeführt werden. Folgende Augmentate stehen zur Verfügung:

- Eigenknochen:
 - o autogene / autologe Knochentransplantate: Spender und Empfänger sind dieselbe Person
- Knochenersatzmaterialien:
 - o xenogene / heterogene / heterologe Knochentransplantate: Spender und Empfänger sind abweichende Spezies
 - o allogene / homogene Knochentransplantate
 - o synthetische Knochenersatzmaterialien

Je nach Größe des Knochendefektes werden folgende Spenderregionen angenommen:

- Bohrspäne aus der Präparation für kleinste Defekte
- kortikospongiöser Konus mittels Trepanbohrer aus der Nachbarschaft
- kortikospongiöse Blöcke aus Kinn, Corpus bzw. Ramus Mandibulae
- extraorale Knochenentnahmen aus
 - der Beckenschaufel
 - proximale Tibia

GBR steht für „Guided Bone Regeneration“ eine Art geführte Knochenregeneration. Das Augmentat wird mittels GBR Membran von angrenzenden menschlichen Geweben getrennt. Die Membran hat nur die Funktion eine Barriere zu bilden, um ein schnelleres Wachstum der umgebenden Gewebe (meist Epithel) in das Augmentat (BioOss®) zu verhindern. Zwei Arten von Membranen existieren: a) resorbierbare b) nicht-resorbierbare. Da nicht-resorbierbare Membranen mit der Zeit entfernt werden müssen und jede weitere OP-Wunde zur Rezessionen der Gingiva führen kann, werden in der oralen Chirurgie fast ausschließlich resorbierbare Membranen eingesetzt. Damit resorbierbare Membranen sich mit der Zeit auflösen können, bestehen sie aus synthetisch hergestellten Kollagen und werden im Zuge der OP mit einer sterilen Schere zugeschnitten. Diese Membranen können mittels Periostnähten oder Titanschrauben bzw -nägel fixiert werden. Periostnähte resorbieren mit der Zeit, Titanschrauben können je nach Lage im Knochen wieder entfernt werden.

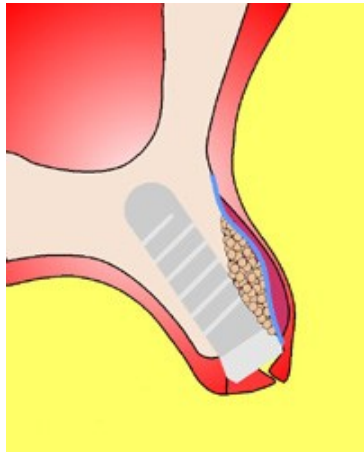


Abbildung 3 Schematische Darstellung Implantat mit bukkalem Knochenaugmentat (gelb) und GBR (blau)

1.5 Alveolarknochenatrophie

Für die Höhe und Breite des Kieferknochens ist das Vorhandensein der Zähne ausschlaggebend. Sind Nichtanlagen vorhanden oder werden nichterhaltungswürdige Zähne extrahiert erfolgt die unmittelbare Resorption des Alveolarknochens. Dieser Abbauvorgang ist ausschließlich

- der funktionellen Nichtbeanspruchung, pathologische Atrophie nach Zahnverlust
- oder
- der sogenannten senilen Osteoporose, der physiologischen Altersinvolution zuzuordnen.

Die pathologische Atrophie nach Zahnverlust ist quantitativ und qualitativ, gekennzeichnet durch dramatische, umfangreiche irreversible Abbauvorgänge am Alveolarkamm. Die Atrophie verläuft horizontal oder vertikal am Kieferkamm. Die Gründe für vertikalen Resorptionsvorgänge sind: st. p. extractionem und schleimhautgetragene Prothesen. Die Gründe für horizontale Resorption sind muskulär von Lippe, Wange und Zunge geprägt.^x

Sogar wenig ausgeprägte Atrophien erschweren die (Standard)Versorgung mittels Implantaten. Vor allem in ästhetischen Bereichen ist das Vorhandensein von genügend horizontalen und vertikalen Knochen für Rot-Weiß-Ästhetik Voraussetzung. Genügend primäre Stabilität ermöglicht das Setzen der Implantate und gleichzeitiger Knochenaufbau mit GBR-Technik.

³ Bild aus dem Internet: <http://www.stilusoptimus.lt/epaskau.htm> abgerufen am: 20.1.2015

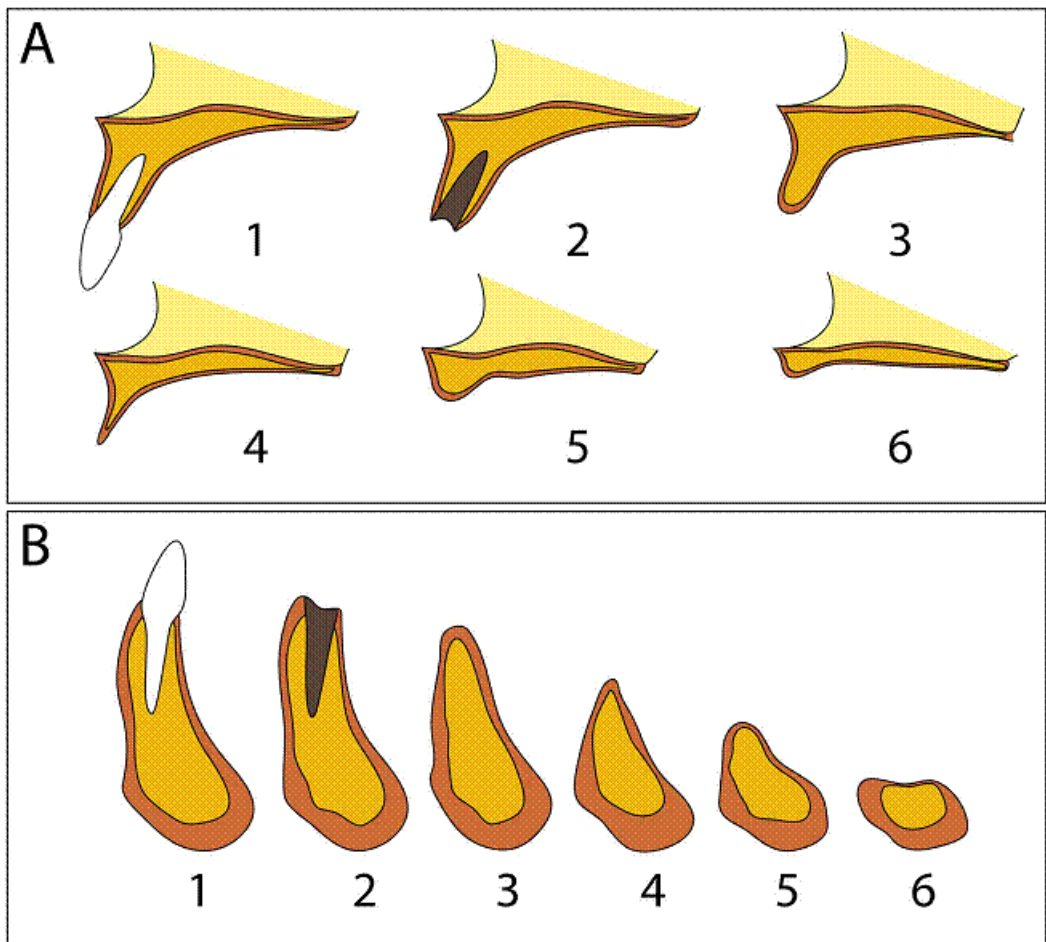


Abbildung 4 Kieferknochenatrophy im ober- (A) und unter- (B) Kiefer nach Zahnextraktion mit der Zeit

1.6 Periimplantitis^{xi}

Periimplantitis ist eine entzündliche Erkrankung des Implantatbettes, welche bei Implantatträgern auftreten kann^{xii}. Periimplantitis kann aus Mukositis entstehen, Mukositis ist die entzündete umgebende Schleimhaut. Für die Entstehung und das Fortschreiten der Mukositis ist die Besiedelung der Implantathäule mit bakterienhaltiger Plaque ausschlaggebend. Diese Plaque besteht vorwiegend aus gram-negativen, anaeroben Bakterien. Der Mukositis kann die Periimplantitis folgen, welche mit einer Osteolyse des benachbarten Knochens fortschreitet. Periimplantitis führt unbehandelt zur Implantatlockerung und schlussendlich zur Implantatverlust. Dabei ist röntgenologisch

⁴ Bild aus dem Internet:

http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/stomat_ortop/classes_stud/en/stomat/ptn/Orthopedic%20stomatology/5/6%20module/11.%20Dentoalveolar%20deformities.%20Mechanisms.%20Clinical%20forms.%20The%20principles%20of%20a%20comprehensive%20evaluation%20and%20treatment.htm, abgerufen am 26.02.2015

periimplantäre Knochendestruktion (horizontal / trichtenförmig / schlüsselförmig / spaltförmig) und klinisch Pusentleerung, Zahnfleischrückgang, Zahnfleischbluten (pathologische Sondierungstiefen) und nicht selten Foetor ex ore feststellbar. Eine zusätzliche periimplantäre Radioluzenz entspricht einer etablierten Periimplantitis.

Im Gegensatz zur Periimplantitis ist die Mukositis reversibel. Die Plaquemenge lässt sich mit konsequenten Kontrollen (Recall System) und guter häuslicher Mundhygiene einschränken.

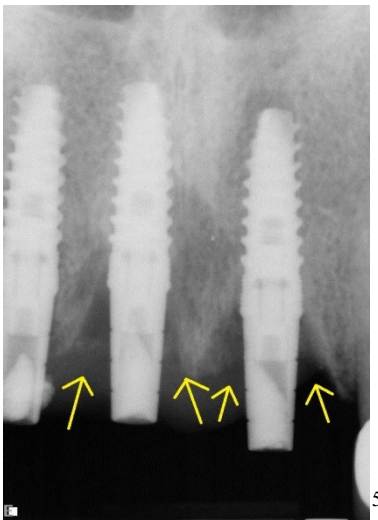


Abbildung 5 Periimplantitis mit gelb markierten Pfeilen

1.6.1 Diagnostik

Während bei Mukositis die reversible Entzündung des Weichgewebes mit Rötung, Schwellung und erhöhter Blutungsneigung hervorgeht^{xiii}, treten bei Periimplantitis folgende Symptome auf:

- Irreversible Schädigung der umliegenden Hart- und Weichgewebes
- Knochenresorption, Knochenverlust
- Verminderte Osseointegration
- Pathologisch erhöhte Sondierungstiefen mit positivem BOP sowie
- Pusentleerung.^{xiv}

⁵ Bild aus dem Internet:

http://de.wikipedia.org/wiki/Periimplantitis#mediaviewer/File:X_ray_of_teeth_with_dental_implant_screws_2.jpg abgerufen am: 20.1.2015

Röntgenologisch sind Knocheneinbrüche, geschwollene Schleimhäute um das Implantat erkennbar. Parallelität der Röntgenbilderaufnahmen ist essentiell um das Fortschreiten bzw. eine gestopptes Parodontits zu erkennen.

Defektklassifikation der Periimplantitis nach Schwarz^{xv}:

Klasse	Beschreibung
Klasse I	Intraossär
Klasse I a	Vestibuläre oder orale Dehiszenzdefekte*
Klasse I b	Estibuläre oder orale Dehiszenzdefekte mit semizirkulärer Knochenresorption bis zur Mitte des Implantatkörpers*
Klasse I c	Dehiszenzdefekte mit zirkulärer Knochenresorption unter Erhalt der vestibulären oder oralen Kompaktaschicht*
Klasse I d	Zirkuläre Knochenresorption mit vestibulärem und oralem Verlust der Kompaktaschicht*
Klasse I e	Zirkuläre Knochenresorption unter Erhalt der vestibulären und oralen Kompaktaschicht
Klasse II	suprakrestal

3 Defektklassifikation der Periimplantitis nach Schwarz

* Lage des Implantatkörpers innerhalb bzw. außerhalb des Envelopes

1.7 Erfolgskriterien für dentale Implantate ^{xvi xvii}

In der Literatur werden häufig nur Implantatverlust (Explantation) oder Osseointegration (Implantat in situ / „in-situ-rate“) als Ergebnis der Operation sowie die Überlebenszeitanalyse mittels „Kaplan und Meier“ aus 1958 beschrieben. Aufgrund mangelnder Information und Bildern ist der Zustand der künstlichen Zahnwurzel, des periimplantären Knochens, der Mukosa und Gingiva nur schätzbar möglich.

- Kaplan und Meier: die *Überlebensrate* wird protokolliert, das heisst, wie viele Implantate nach welcher Zeit „ausgefallen“ sind und es ergibt sich eine mittlere Überlebensdauer. Hier wird die Wahrscheinlichkeit eines Implantatverlustes entsprechend seiner Liegezeit berechnet. Es wird jedoch das umliegende Gewebe nicht dokumentiert.

- Albrektsson et al (1986) führte folgende Kriterien ein:
 - Ein unverblocktes Einzelzahnimplantat darf keine Mobilität aufweisen.
 - Periimplantär darf es keine Anzeichen radiologischer Transluzenz geben.
 - Der vertikale Knochenabbau sollte nach dem ersten Jahr unter Belastung weniger als 0,2 mm pro Jahr betragen.
 - Das klinische Erscheinungsbild muss frei sein von Schmerz, Infektionen, Neuropathien, Parästhesien oder Verletzung des Canalis mandibularis.

- Buch, Weibrich und Wagner aus dem Jahre 2003 haben an der NIH-Konferenz
 - Das Implantat ist in situ.
 - Die Mobilität beträgt weniger als 1mm in jede Richtung.
 - Eine röntgenologische periimplantäre Transluzenz ist nicht größer als 1/3 der vertikalen Implantatlänge.
 - Eine eventuell vorhandene Gingivitis ist der Therapie zugänglich. Es bestehen keine Symptome für Infektion, keine Verletzung benachbarter Zähne, keine Parästhesien oder Anästhesien, keine Verletzung des Mandibularkanals, der Kieferhöhle oder des Nasenbodens.
 - Nach 5 Jahren Belastung sollte die Überlebensrate der Implantate mindestens 75% betragen.

- Albrektsson-Erfolgskriterien:
 - Das Implantat ist in situ.
 - Das individuell unverblockte Implantat ist klinisch fest.
 - Das Röntgenbild zeigt keine durchgehende periimplantäre Transluzenz.
 - Der vertikale Knochenabbau ist kleiner als 0,2 mm/Jahr nach dem 1. Jahr der Liegedauer.
 - Es bestehen keine bleibenden und/oder irreversiblen Symptome wie Schmerz, Infektion, Neuropathie, Parästhesie oder Verletzung des Mandibularkanals.
 - Nach 5 Jahren Belastung sollte die Überlebensrate der Implantate mindestens 85%, nach 10 Jahren mindestens 80% betragen.

- Buser-Erfolgskriterien:
 - Das Implantat ist in situ.

- Es bestehen keine persistierenden Beschwerden wie Schmerz, Fremdkörpergefühl und/oder Dysästhesie.
 - Es besteht keine periimplantäre Infektion mit Pusentleerung.
 - Es ist keine Mobilität des Implantats nachweisbar.
 - Es findet sich keine persistierende periimplantäre Radiotransluzenz.
- Jahn-d'Hoedt-Erfolgskriterien:
- Das Implantat ist in situ.
 - Die Sulcustiefe mesial, distal, bukkal und oral darf jeweils nicht mehr als 4 mm bei 2 aufeinander folgenden Kontrollen betragen.
 - Die klinische Beweglichkeit darf den Lockerungsgrad I der Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie nicht überschreiten.
 - Das Implantat darf keinen zweiseitig durchgehenden Spalt mit einer Breite größer als 0,5 mm im Röntgenbild aufweisen.
 - Der anguläre Knochendefekt (Mittelwert der mesial und distal gemessenen Knochentaschen am Röntgenbild) darf nicht mehr als 3/10 des konstruktiv enossalen Implantatabschnittes betragen.
 - Die subjektive Bewertung des Implantats nach dem deutschen Schulnotensystem durch den Patienten darf nicht schlechter als 3 sein.
- Naert-Erfolgskriterien:
- Das Implantat ist in situ.
 - Der Periotestwert ist kleiner +8 (Periotest ®, Siemens AG, Bensheim, Germany).
 - Es findet sich keine periimplantäre Radiotransluzenz.
 - Es liegen keine implantatinduzierten Schmerzen, Infektionen oder Parästhesien vor.
 - Es findet sich keine Implantatfraktur.
 - Das Implantat muss zum prothetischen Ersatz herangezogen worden sein.

Ein Implantatverlust wird jedoch als mechanische Implantatentfernung (Explantation) aufgrund fehlender oder fehlgeschlagener Osseointegrität beschrieben. [Caiazzo, 2010]

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien für Literaturrecherche

Diese Diplomarbeit wurde mit einer ausgiebigen Literaturrecherche in PubMed und mit ergänzender Fachliteratur erstellt.

Die Suchbegriffe und Studientypen sind in den folgenden Tabellen ersichtlich:

2.1.1 Suchbegriffe

Keywords	Treffer Gesamt	Treffer aus den letzten 5 Jahren
„dental implants antibiotics“	431	158
„dental implants gbr“	195	74
„dental surgery antibiotics“	2157	499
„dental implants antibiotics randomised clinical“	21	11
„gbr randomised clinical“	4	2
“periimplantitis”	1128	695
“periimplantitis AND gbr”	13	5
“periimplantitis AND antibiotic”	103	51 ⁶

4 Keywords PubMed Suche

2.1.2 Studientypen

Abgeschlossene randomisierte, kontrollierte, klinische Studien (RCT) sowie retrospektiven Studien aus PubMed und aktuelle Fachliteratur sollen miteinbezogen werden.

2.1.3 Teilnehmer

Lebende Menschen, die sich dem zahnärztlichen-implantologischen Eingriff mit oder ohne Antibiotikagabe und mit oder ohne Knochenaugmentation unterzogen haben.

2.1.4 Eingriffe

Dokumentierte Leistungen über:

- Art der Antibiotika

⁶ Tabelle mit Anzahl der gefundenen Einträge in PubMed, Stand: 21.11.2014

- Prophylaktische Antibiotikagabe gegenüber keiner Antibiotikagabe
- Antibiotikagabe gegenüber Placebo
- Gabe gleicher Antibiotika mit verschiedene Verabreichungszeiten und Verabreichungsdosen

2.1.5 Weitere Einteilungen der Literatursuche

Weitere Einteilung um eine strukturelle Einheit zu bilden:

- einfache Implantation – mehrfach Implantation
- Sofortimplantation – verzögerte/Spät implantation
- kurzer Eingriff Dauer – längere OP-Zeiten
- Implantation mit GBR – Implantation ohne GBR
- multizentrische – monozentrische Studie
- RCT – retrospektive Studie
- Erscheinungsdatum und Glaubwürdigkeit der Publikation

3 Ergebnisse – Resultate

Die Primärscreening ergab 89 Ergebnisse, welche nach weiteren Einschränkungen der Keywords auf 63 verfeinert werden konnte. Davon erfüllten 13 der potentiellen Arbeiten die Einschlusskriterien und wurden zur Literaturanalyse herangezogen.

1) „Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy – a multicenter randomized controlled clinical trial“, *Clinical Oral Implants Research*, **Tan et al, 2013** John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd

2) „Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial.“ **Abu-Ta’a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D.** *J Clin Periodontol* **2008**; 35: 58–63.

doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01162.x.

3) „Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial.“ **Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, et al.,** *European Journal of Oral Implantology* **2008**; 1 (1):23–31.

4) „Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicenter placebo-controlled randomized clinical trial.“ **Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al.,** *European Journal of Oral Implantology* in press, **2010**

5) „A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants.“, **Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Román P, et al.** *European Journal of Oral Implantology*, **2009**; 2(4):283–92.

6) „A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery.“ **Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnamì F.** *Journal of Oral Implantology*, **2011**; 37:691–6.

7) „Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants“ **Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K,**

Teughels W, Komárek A. *Journal of Clinical Periodontology*, **2008**; 35: 51–57 doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01165.x

8) „The predictors of implant failure after maxillary sinus floor augmentation and reconstruction: a retrospective study of 1045 consecutive implants“ Max J. **Zinser**, Peter Randelzhofer, Luit Kuiper, Joachim E. Zöller, Gert L. De Lange. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 115, Issue 5, May **2013**, Pages 571–582

9) „The influence of prophylactic antibiotic administration on postoperative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial“ Rory **Nolan**, Maher Kemmoona, Ioannis Polyzois, Noel Claffey, *Clinical oral implants research*, **2013** John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd

10) „AICRG, Part III: The Influence of Antibiotic Use on the Survival of a New Implant Design.” Harold F. **Morris**, Shigeru Ochi, Richard Plezia, Harry Gilbert, C. Daniel Dent, James Pikulski, and Paul M. Lambert (2004); June **2004**, Vol. 30, No. 3, pp. 144-151.

11) „Single preoperative dose versus long-term prophylactic antibiotic regimens in dental implant surgery.“ **Binahmed** A, Stoykewych A, Peterson L., *Int J Oral Maxillofac Implants*. **2005** Jan-Feb;20(1):115-7.

12) „Influence of different prophylactic antibiotic regimens on implant survival rate: a retrospective clinical study.“ **Kashani** H, Dahlin C, Alse'n B, *Clin Implant Dent Relat Res*. **2005**;7(1):32-35

13) „A retrospective study of 1925 consecutively placed immediate implants from 1988 to 2004.“ **Wagenberg** B, Froum SJ., *Int J Oral Maxillofac Implants*. **2006**;21(1):71-80.

3.1 Studientypen:

Studie	Typ	Placebo	Antibiotika	Monozentrisch	Multizentrisch	GBR
Tan et al, 2013	RCT	+	+	-	+	-
Abu-Ta'a, 2008	RCT	-	+ / -	+	-	-
Esposito M, 2008	RCT	+	+	-	+	-
Esposito M, 2010	RCT	+	+	-	+	-
Anitua E, 2009	RCT	+	+	-	+	-
Caiazzo A, 2011	RCT	-	+	-	+	-
Alsaadi, 2008	Retro	-	+ / -	+	-	-
Zinser, 2013	Retro	-	+ / -	+	-	+
Nolan, 2014	RCT	+	+	+	-	-
Morris, 2004	Retro	-	+ / -	-	+	-
Binahmed, 2005	Retro	-	+	-	+	-
Kashani, 2005	Retro	-	+	+	-	-
Wagenberg, 2006	Retro	-	+ / +	+	-	+/-

5 Studientypen

3.2 Antibiotika

Studie	Antibiotika p.o.	Dosierung prä-OP	Dosierung post-OP
Tan et al, 2013	Amoxicillin	2g / 0g	0g / 2g /
Abu-Ta'a, 2008	Amoxicillin	1g / 0g	0,5g*4 / 0g
Esposito M, 2008	Amoxicillin	2g	0g
Esposito M, 2010	Amoxicillin	2g / 0g	0g
Anitua E, 2009	Amoxicillin	2g / 0g	0g
Caiazzo A, 2011	Amoxicillin	2g / 2g / 0g / 0g	0g / 1g*2 / 1g*2 / 0g
Alsaadi, 2008	Nicht bekannt	Entweder prä	Oder post OP
Zinser, 2013	Ampicillin/ sulbactam & Amoxicillin	3g*3 3g*1	375g*3 0g
Nolan, 2014	Amoxicillin	3g	
Morris, 2004	Amoxicillin / Clindamycin / Cephalexin	2g 600mg 2g	2g 600mg 2g
Binahmed, 2005	Penicillin i.v. Penicillin V p.o. Clindamycin	1.000.000 units Equivalent p.o 600mg	300mg (4x1) 150mg (3x1)
Kashani, 2005	Phenoxymethyl Penicillin	2g	2g
Wagenberg, 2006	Amoxicillin /	500mg (4x1)	500mg (4x1)

	Clindamycin	300mg (4x1)	300mg (4x1)
--	-------------	-------------	-------------

6 Dosis und Art der Antibiotika per Studie

Weitere Studien mussten aufgrund

- Veralterung (älter als 1.1.2004)
- Vertrauenswürdigkeit (nur prozentuelle Angaben, keine eindeutige Gruppeneinteilung)
- Mangelnde Informationen
- nach dem Durchlesen vom Abstract ausgeschlossen werden.

Ergebnisse

Literatur	Gruppe	Verabreichung	Zeitpunkt der Verabreichung	Dosierung	Anzahl der Teilnehmer	Anzahl der gesetzten Implantate	Postoperative Komplikationen	Anzahl der Implantatverluste	Prozentuelle Erfolgsquote der Osseointegration	Unterschied Verlust / in situ
Tan, 2013	PC	Amoxicillin	1 Std präoperativ	2g	K.A.	81	2 Infekt.	0	100%	1,25%
	T1	Amoxicillin	postoperativ	2g		82		0	100%	
	T2	Amoxicillin	1 Std. präoperativ und 3x1 postoperativ	2g prä 500mg post bis zu 3 Tage		86		0	100%	
	NC	Placebo	1 Std. präoperativ	2g		80		Keine	1	
Abu-Ta'a, 2008	GrAB+	Amoxicillin	1 Std prä & 2 Tage post OP	1g / 500mg	40	128	1 Infekt.	0	100%	4%
	GrAB-	Keine AB	Keine AB	keine	40	119	4 Infekt.	5	96%	
Esposito, 2008	AB	Amoxicillin	1 Std prä OP	2g	158	341	2 Inf.	2	99,41%	1,95%
	Placebo	Placebo			158	355	2 Inf.	9	97,46%	
Esposito, 2010	AB	Amoxicillin	1 Std prä OP	2g	252	489	11 Infekt.	7	98,57%	1,27%
	Placebo	Placebo			254	483	13 Infekt.	13	97,3%	
Anitua, 2009	AB	Amoxicillin	1 Std prä OP	2g	52	52	6 Infekt.	2	96,1%	-0,12%
	Non AB	Placebo			53	53	6 Infekt.	2	96,22%	

Literatur	Gruppe	Verabreichung	Zeitpunkt der Verabreichung	Dosierung	Anzahl der Teilnehmer	Anzahl der gesetzten Implantate	Postoperative Komplikationen	Anzahl der Implantatverluste	Prozentuelle Erfolgsquote der Osseointegration	Unterschied Verlust / in situ
Caiazza A, 2011	SPAB	Amoxicillin	1 Std. prä	2g	25	35	Keine	0	100%	6,9%
	PPAB		1 Std prä und 7 Tage post OP	2g / 1g	25	36		0		
	POAB		7 Tage Post OP	2x1g	25	48		0		
	NOAB	Keine AB	Keine AB	keine	25	29		2	93,1%	
Alsaadi, 2008	No AB	Keine AB	Keine AB	-	Σ 283	336	Implantatverlust	6	98,2%	-0,05%
	With AB	K.A.	Prä- oder Post OP	Nicht bekannt		378	Implantatverlust	7	98,15%	
Zinser, 2013	AB i.v.	Ampicillin/sulbactam	1 Std prä und 6 Tage post OP	Prä: 3x3g / post: 3x375mg	224	390	K.A.	40	91,6%	4,5%
	AB p.o.	Amoxicillin	0,5 Std prä OP	1x3g		88				
	No AB	Keine AB	Keine AB	-		567		8	87,1%	
Nolan, 2014	TG	Amoxicillin	1 Std prä OP	1x3g	27	27	Schmerz, Dehiszenz	0	100%	18%
	CG	Placebo	1 Std prä OP	1x3g	28	28	Schmerz, Mobilität, Dehiszenz	5	82%	

Literatur	Gruppe	Verabreichung	Zeitpunkt der Verabreichung	Dosierung	Anzahl der Teilnehmer	Anzahl der gesetzten Implantate	Postoperative Komplikationen	Anzahl der Implantatverluste	Prozentuelle Erfolgsquote der Osseointegration	Unterschied Verlust / in situ
Morris, 2004	Pre-op Yes	Amoxicillin / Clindamycin / Cephalexin	1-dose regimen prä oder post OP	2g 600mg 2g	K.A.	1.175	Implantatverlust Infektion	3,7%	96,3%	1,1%
	Pre-op No	Keine AB	Keine AB	-		354		4,8%	95,2%	
Binahmed, 2005	Single Shot	Penicillin i.v. PenicillinV p.o. Clindamycin	1 Std prä OP	1M units Equivalente p.o. 600mg	125	445	3 Dehiszenz, 1 Entzündung	0	100%	0,33%
	7 days	Penicillin i.v. PenicillinV p.o. Clindamycin	7 d Post OP	300mg (4x1) 150mg (3x1)	90	302	3 Dehiszenz, 2 Entzündung, 1 Infektion	1	99,67%	
Kashani, 2005	Prä+Post	Phenoxymethyl Penicillin	2g Prä 1 Std + Post OP 7d 2x1	2g	Σ 868	2236	Ödeme und Schwellung	59	97,4%	1,8%
	Post OP		Post OP 7d 2x1	2g (2x1)		775		8	99%	
Wagenberg, 2006	Prä+Post	Amoxicillin	500mg (2+10d)	500mg (4x1)	Σ 891	1561	K.A.	46	97%	5,75%
	Prä+Post	Clindamycin	300mg (2+10d)	300mg (4x1)		364		31	91,5%	

7 Ergebnisse

4 Diskussion

Die Forderungen und Wünsche nach einem komplikationsarmen und antibiotikafreien implantologischen Eingriff sind von Seiten der Chirurgen und von Seiten der Patienten vorhanden. Die Verabreichung ohne strenge Indikation kann zu unerwarteten und unerwünschten Effekten führen.

Die zu verwendeten Medikamente der analysierten Studien sind Amoxicillin, Ampicillin/sulbactam, Cephalexin, Clindamycin und Penicillin V. Als Alternative zur Antibiotika wird das Weglassen des Medikaments bei nicht vorhandenen Indikationen eingesetzt.

Tan et al. verordnete in der klinischen Prüfung aus **2013** der Gruppe „T1“ nur eine postoperative Einmaldosis von 2g Amoxicillin, während die Gruppe „T2“ 500mg Amoxicillin 3x1 am 2. und 3. Tag einnehmen musste. Abu-Ta'a et al gab den Patient der GrAB⁺ Gruppe 2g Amoxicillin für 2 Tage post-OP.

Postoperative Komplikationen zeigten sich nur in der „NC“ Gruppe in der 4. post-OP Woche, wobei bei 5% der Probanden der Lappen nicht ganz verwachsen war. In allen anderen Gruppen kam es nicht dazu (Tan et al 2013).

Tan et al teilte die insgesamt 329 gesetzten Implantate in 4 Gruppen: PC, T1, T2, NC. Bei 249 gesetzten Implantaten wurden Antibiotika (Amoxicillin) prä-, post- oder prä- und post-Operative verabreicht. In der Antibiotikagruppen gab es 2 Infektionsfälle, jedoch die Osseointegrationsrate betrug 100%. Die Patienten der Placebo-Gruppe (NC) erhielten 80 Implantate, welche ohne Komplikationen einheilten. Es kam dennoch zu 1 Implantatverlust.^{xviii}

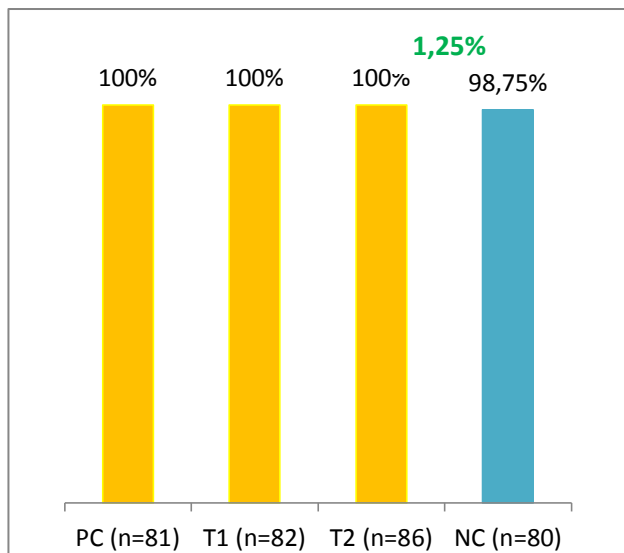


Abbildung 6: Erfolgsquote Antibiotika (PC, T1, T2) und Keine AB Gruppen (Tan et al. 2013)

Abu-Ta'a et al. führte bei den Probanden Mikrobielle Untersuchungen durch. Nur bei einem Patient, in der GrAB⁻ Gruppe ergab der Test S. Aureus. Alle anderen Tests waren negativ auf P. Intermedia, P. Gingivalis und schwarz-pigmentierte Spezies.

Aus der Gruppe GrAB⁺ war es 1 Patient, aus der Gruppe GrAB⁻ waren es 4 Patienten, die eine Infektion erlitten haben. Somit beträgt die Differenz zwischen Antibiotika und kein Antibiotika Gruppe 4 %. Drei Patienten aus der Gruppe GrAB⁻ haben insgesamt fünf Implantate verloren. Vier der verloren gegangenen Implantate waren kurze Implantate im Molarenbereich bei zwei Patienten mit Bruxismus. Bei diesen Implantatverlusten konnte keine Entzündung festgestellt werden.

Das fünfte, verloren gegangene Implantat wurde bei einer Raucherin gesetzt, die nach eigenen Angaben mehr als 40 Zigaretten / Tag geraucht hatte. In diesem Fall konnte man 2 Monaten nach Einsetzen der Krone erhöhte Mobilität, Pusentleerung, Fistelung und einen Abszess feststellen.

Ein marginaler Knochenabbau konnte jedoch 2 Monate nach Einsetzen der prothetischen Versorgung festgestellt werden.

Als Conclusio beschreibt Abu-Ta'a:

- es gibt keinen Zusammenhang zwischen perioralen Mikrobiologie und postoperativen Infektionen
- es besteht kein direkter Einfluss einer präoperativen Antibiose auf die anaeroben und aeroben Bakterien (Mund- und Rachenraum)
- es zeigt sich kein Effekt einer prophylaktischen Antibiose auf die nasalen anaeroben und aeroben Bakterien.

Laut Auswertungen der VAS-Bögen gab es generalisierte Unannehmlichkeiten in allen Gruppen hinsichtlich Schwellung, Nachblutung und Schmerzen.

Viel wichtigere Faktoren der Langlebigkeit eines Implantates zeigen sich in der prothetischen Überlegung (Bruxismus) und der übermäßige Nikotinabusus mancher Patienten.^{xix}

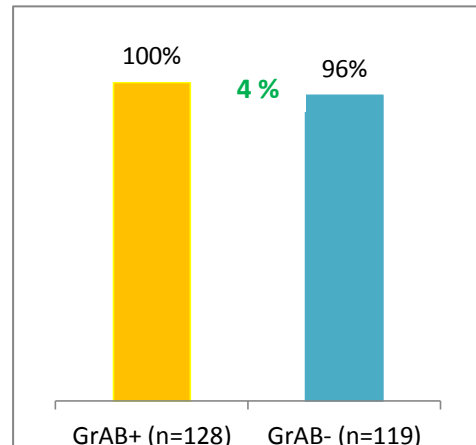


Abbildung 7 Erfolgsquote Kontroll (GrAB+) und Test Gruppe (GrAB-) (Abu-Ta'a, 2008)

Esposito et al aus dem Jahre **2008** untersuchte bei 316 Probanden 696 Implantate. Die Probanden waren in 2 gerechte Gruppen aufgeteilt (AB: 158, Placebo: 158). Als Antibiotika wurde 2g Amoxicillin 1 Stunde prä-OP verabreicht. 2 Probanden der AB-Gruppe erlitten Probleme mit den Implantaten in der prothetischen Phase und 9 in der Placebo-Gruppe. Bei 2 Patienten mit 2 Implantaten (von 341 gesetzten Implantaten) wurden Implantatverluste festgestellt. Bei 8 Patienten der Placebo-Gruppe beträgt die Anzahl der Implantatverlusten: 9 (von 355 gesetzten Implantaten).^{xx}

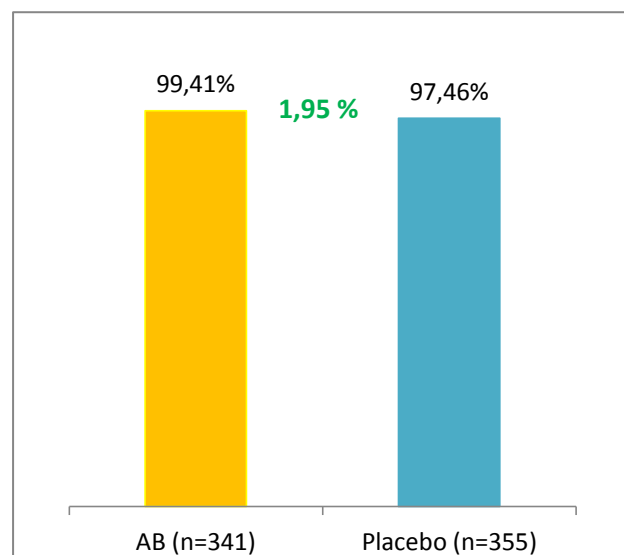


Abbildung 8 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Placebo) (Esposito et al, 2008)

Diese Gruppen wiederholen sich in der Studie aus **2010**, wobei bei gleichbleibenden Gruppen und Antibiose, in der AB Gruppe 252 Teilnehmer mit 489 Implantaten, in der Placebo Gruppe 254 Teilnehmer mit 483 Implantaten versorgt wurden. Dabei kam es zu 11 Infektionen in der AB Gruppe und zur 13 Infektionen in der Placebo Gruppe. Bei 5 Patienten wurden 7 Implantatverluste registriert (AB) gegenüber 12 Patienten mit 13 Implantatverlusten (Placebo).^{xxi}

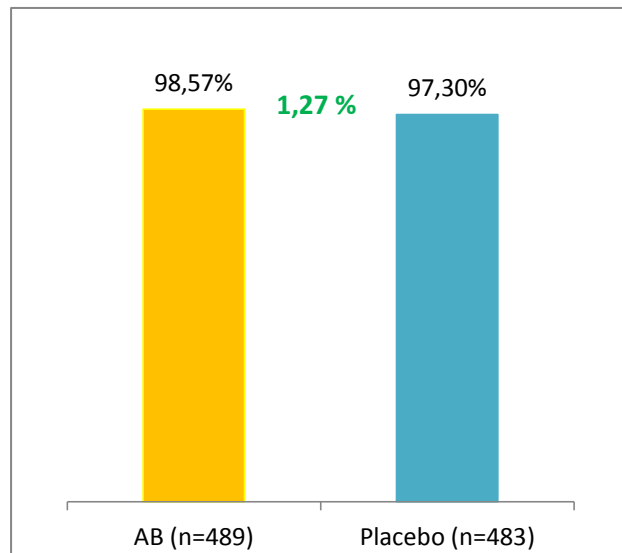


Abbildung 9 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Placebo) (Esposito et al, 2010)

Anitua et al. aus dem Jahre **2009** teilte die 105 Patienten in AB (Single-shot von 2g Amoxicillin 1 Std. prä OP) mit 52 Probanden und Non AB (Single-shot von 2g Placebo, identisches Aussehen wie Amoxicillin 1 Std. prä OP) mit 53 Probanden Gruppen. Jeder Proband erhielt ein Implantat in eine vorher ausgemessene Knochendichte von 400-1100 Hounsfields (BTI Scan® Programm, Victoria Spanien).

Es kam zu 6 Infektionsfällen pro Gruppe. Jeweils 2 der Implantatkronen beider Gruppen gingen verloren. Es durften nur Patienten mit einem Einzelzahnimplantat an der Studie teilnehmen.

Diese multizentrische Studie wurde von der verwendeten Implantat-Firma gesponsert und wurde in Ordinationen außerhalb der Klinik durchgeführt. Die Patienten wurden 3 Monate lang zu bestimmten Zeiten zur Kontrolle gebeten.^{xxii}

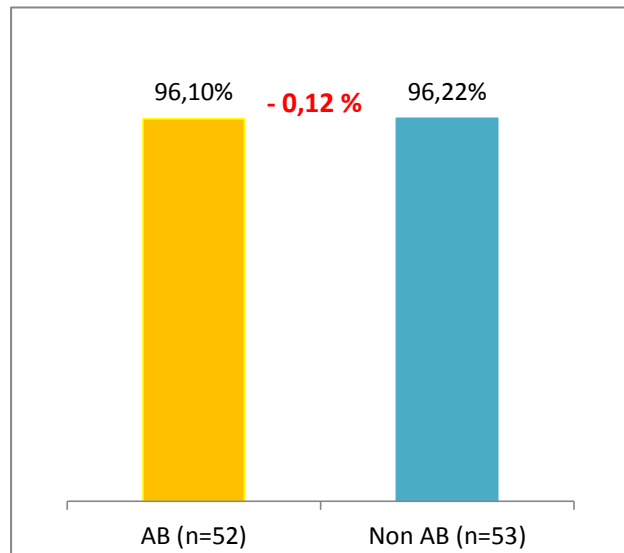


Abbildung 10 Erfolgsquote Kontroll (AB) und Test Gruppe (Non AB) (Anitua et al, 2009)

Caiazza et al. 2011 unterteilte die 100 Probanden in 4 Gruppen in 2 Zentren. 3 Antibiotika Gruppen (SPAB, PPAB und POAB), sowie eine Gruppe ohne Antibiotika (NOAB) mit jeweils 25 Patienten. Das Antibiotikum war in den Gruppen SPAB, PPAB und POAB einheitlich Amoxicillin. SPAB erhielt 2g Amoxicillin 1 Stunde prä OP, PPAB erhielt 2g Amoxicillin 1 Stunde prä OP sowie 1g 7 Tage lang post OP. Patienten der POAB Gruppe mussten 2x1g Amoxicillin 7 Tage lang post OP nehmen. Die Gruppe NOAB erhielt weder Antibiotika noch Placebo.

Anzahl der gesetzten Implantate (Titan, Schraubform, außen Sechskant) waren nach Gruppe: SPAB:35, PPAB:36, POAB:48, NOAB:29. In keinen der Fällen ist es zur Infektion oder Komplikation gekommen. Jedoch wurden 2 Implantate der Gruppe NOAB nach 3 monatiger Einheilungszeit im Rahmen einer zweiten OP entfernt. Zwei Einzelzahnkronen konnten nicht fixiert werden, da sie in der NOAB Gruppe entfernt werden mussten.

Alle 100 Patienten mussten 15 Tage post OP mit 0,2%igem CHX 2 Mal täglich spülen. Die Osseointegrität aller 4 Gruppen beträgt insgesamt 98,65%.

Zwar ist Penicillin eines der am meist verschriebenen und billigsten Antibiotika gegen pathogene Bakterien, es verursacht aber ca. 75% der anaphylaktischen Toten bei 400 von 800 Fällen pro Jahr in der USA. In der Literatur wird weiters die allergische Rate zwischen 1 und 10 % beschrieben.

Am weitesten verbreitet ist die Methode die Antibiose so kurz wie möglich (single oder short-time) mit einer hohen Dosis zu kombinieren.^{xxiii}

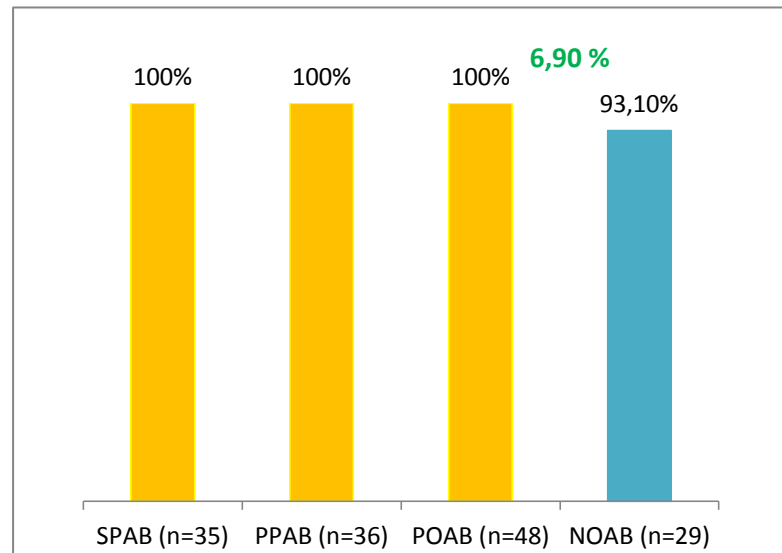


Abbildung 11 : Erfolgsquote Antibiotika (SPAB, PPAB, POAB) und Keine AB Gruppen (NOAB) (Caiazzo et al, 2011)

Alsaadi et al. 2008 teilte die insgesamt 283 Patienten (187 Frauen, Durchschnittsalter: 56,2, Alter zwischen 18-86) in 2 Gruppen.

Eine Gruppe erhielt überhaupt kein Antibiotikum aber 330 Implantate, die andere Gruppe erhielt prä- oder post-OP Antibiose und 371 Implantate. Die verwendeten Implantate waren MkIII TiUnite™ der Firma Nobel Biocare Holding AG, Schweiz. Die minimalste Knochenhöhe wurde bei 7mm definiert. Als Komplikation bezeichnet Alsaadi Implantatverluste beider Gruppen. Die „No AB“ Gruppe hatte 6 Implantatverluste (1,79%), die „With AB“ Gruppe hatte 7 Implantatverluste (1,85%). Bei 2 Patienten (von 283) konnte die Einnahme von Antibiotika nicht festgestellt werden. Diese 2 Patienten erhielten insgesamt 6 Implantate. Die Studie hat eine sehr hohe Prozentzahl an Osseointegrität, mit insgesamt 98,1%. Die Misserfolgsrate beträgt 1,9% (14 von 720 Implantaten).

Alsaadi et al. fasst jedoch zusammen, dass schlechte Knochenqualität (Osteoporose) mit entsprechendem Implantat Durchmesser kein Misserfolg und somit Implantatverlust darstellen muss. Jedoch sind folgende Krankheiten und Eingriffe für Implantatverlust ausschlaggebend: Gastro-Intestinal Erkrankungen, Mb. Crohn, Diabetes Mellitus Typ I, radikale Hysterektomie.^{xxiv}

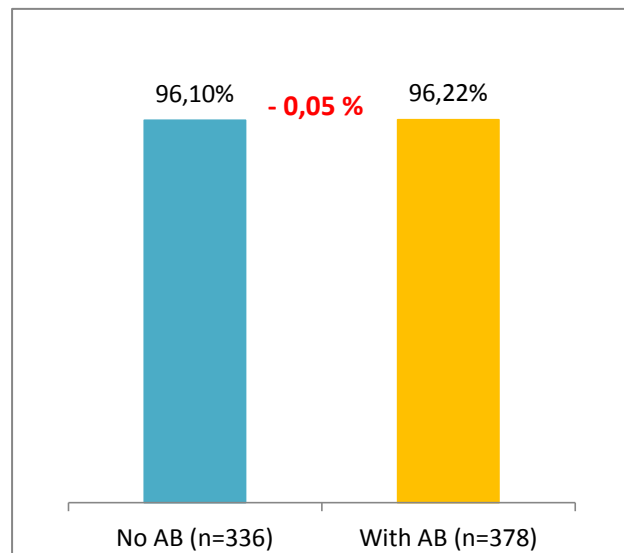


Abbildung 12 Erfolgsquote Test (No AB) und Kontroll Gruppen (With AB) (Alsaadi et al, 2008)

Zinser et al. Gliederte die Patienten der *retrospektiven* Studie im Jahre 2013 in 3 Gruppen. 37,3% der 1045 Implantatpatienten erhielten in two-stage OP's als erstes ein Knochenaugmentat und wurden prophylaktisch mit Antibiotika (Ampicillin/Sublactam 3 x 3 g i.v.) 1 Stunde vor dem Eingriff abgedeckt. Weiters mussten die Patienten 6 Tage lang 3 x 374 mg Ampicillin/Sublactam p.o. einnehmen. 8,39% der Fälle erhielten 3g Amoxicillin p.o. als Single Shot Medikation eine halbe Stunde vor dem Eingriff.

Bei mehr als der Hälfte der Probanden (54,3%) wurden die Implantate gleich gesetzt und es erfolgte keine Antibiose. Bei „one stage“ Eingriffen wurden 290 Implantate gesetzt, das entspricht 27,7% der Implantate, die Erfolgsquote liegt bei 88,6% und 33 Implantate mussten entfernt werden. Wurde zuerst der Knochenaufbau und anschließend das Implantat gesetzt (755 Implantate und 72,3% der Fälle) mussten 37 Implantate entfernt werden und die Osseointegration beträgt 95,1%.

80% der Implantatverluste waren „early failures“ und wurden in den ersten 2 Jahren nach prothetischer Belastung dokumentiert. Insgesamt überlebten 975 Implantate, das entspricht 93,3%.

Es besteht kein vermehrtes Risiko für Implantate ($P < .19$) beim Weglassen von Antibiotika. Statistisch gesehen ändert die Frage offene/geschlossene Einheilung an der Erfolgsquote nichts.^{xxv} In den beiden Gruppen mit Antibiotika erfolgte die Osseointegration in 91,6 % der Fälle. 40 von 478 gesetzten Implantaten waren fehlerhaft. In der Gruppe ohne Antibiotika war die Osseointegration 87,1% und 8 von 62 Implantaten sind fehlgeschlagen.

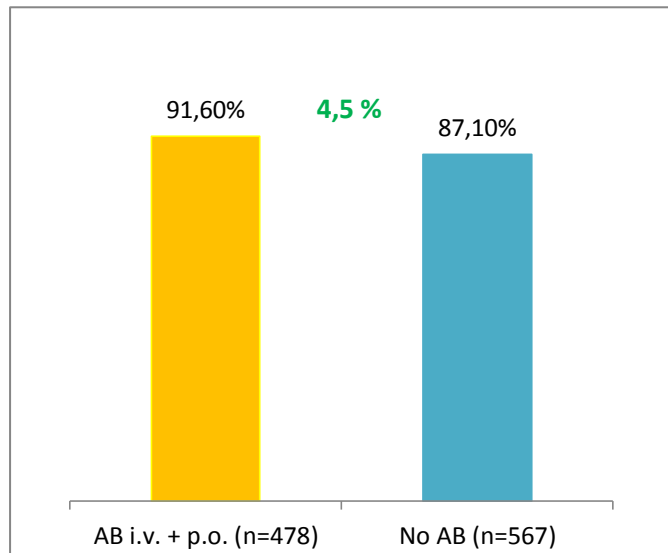


Abbildung 13 Erfolgsquote Kontroll (AB i.v. + p.o.) und Test (No AB) Gruppen (Zinser et al, 2013)

Nolan et al. (2013) verglich die TG (Amoxicillin) Gruppe mit der CG (Placebo) Gruppe. Die TG Gruppe mit 27 Personen und 27 Implantaten erhielt 1x3g Amoxicillin 1 Stunde prä OP. Die CG Gruppe mit 28 Personen und gleichvielen Implantaten erhielt in gleicher Dosis wie TG nur Placebo. Obwohl in der TG Gruppe Schmerzen und Dehiszenz vorkam, wurden alle der 27 gesetzten Implantate zu 100% osseointegriert. Die Placebo-Gruppe hatte neben Schmerzen, Dehiszenz auch Mobilität und 5 (bei 5 Personen) von 28 Implantaten mussten entfernt werden. Dies ergibt einen Prozentsatz der Osseointegration von 82 %. Aus dieser Studie mussten 28 Patienten aus einer Gesamt-Teilnehmerzahl von 83 ausgeschlossen werden. 8 Patienten benötigten einen simultanen Knochenaufbau, 4 brauchten eine zweizeitige OP mit präimplantologischen Knochenaufbau und 16 Patienten haben nicht an allen verpflichteten Kontrolluntersuchungen teilgenommen.^{xxvi}

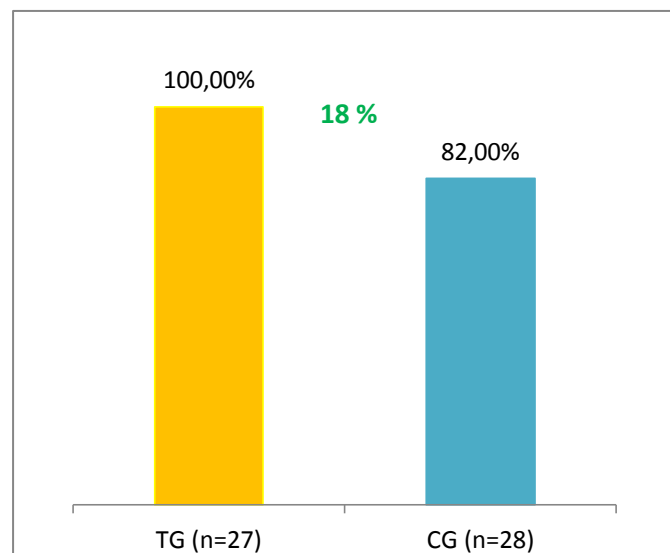


Abbildung 14 Erfolgsquote Kontroll (TG) und Test (CG) Gruppen (Nolan et al, 2013)

Harold F. **Morris** et al. teilte die insgesamt 1.500 Ankylos Implantate der Firma Friadent GmbH (Mannheim, Deutschland) in 2 Gruppen. Die Periode der Beobachtung betrug 3 bis 5 Jahre. Es wurden insgesamt 34 Zentren miteinbezogen.

Die Antibiotika Gruppe (Pre-op Yes) erhielt die Antibiose p.o. vor oder gleich nach der Insertation. In dieser Gruppe wurden 1175 Implantate gesetzt. Die Überlebensrate der Implantate der Antibiotika Gruppe beträgt 96,3%. 354 Implantate wurden ohne Antibiose inseriert, die prozentuelle Osseointegration liegt bei 95,2%. Der statistische Unterschied beider Gruppen ist minimal (P=.21).

Wurden Antibiotika nur post-OP verabreicht, beträgt die prozentuelle Osseointegrität immer noch 97%

Bei dieser Studie entschied der operierende Chirurg über Gabe (Dosis, Dauer, etc.) oder Weglassen des Antibiotikums.

Nach ADA-AAOS Richtlinien ist die zielführendste Verabreichung, die „1-dose regimen“. Das ist bereits der erste Schritt zu einer Antibiotikafreien Operationsdenkweise. Eine Langzeitverabreichung nimmt immer die Gefahr mit sich, dass der Patient Resistenzen entwickelt, eine schwerwiegende und manchmal sogar letale Folge.

Es ist generell davon auszugehen, dass ca. 51% der Implantate unter präoperativen Antibiose gesetzt werden, weiters werden in 98% der Fälle postoperative AB-Regime eingeleitet.^{xxvii xxviii}

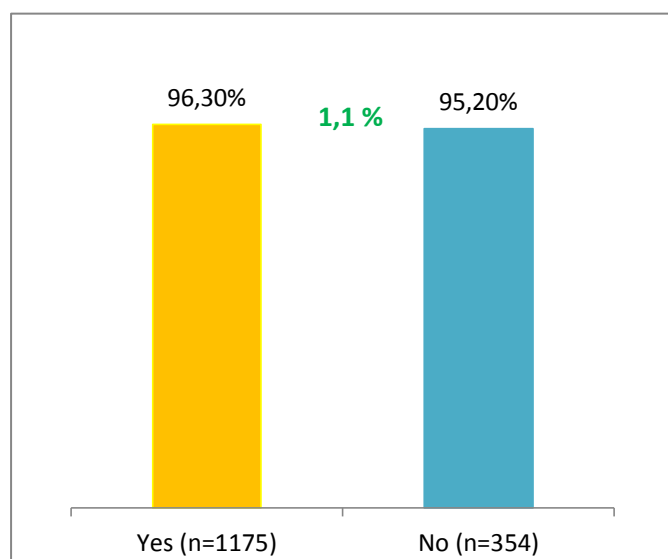


Abbildung 15 Erfolgsquote Kontroll (Yes) und Test (No) Gruppen (Morris et al, 2004)

Binahmed et al bildete 2005 2 Gruppen. 125 Patienten erhielten 445 Implantate in der Gruppe „Single Shot“. Diese Patienten erhielten außer 0,12%igen CHX Mundspülungen

vor und nach der OP eine einmalige Hochdosis Antibiose. Diese war je nach Patient: 1.000.000 Einheiten Penicillin i.v. / gleiche Dosis Penicillin V p.o. oder bei Penicillin Allergie 600mg Clindamycin p.o.

Die Kontrolluntersuchungen ergaben eine Osseointegrität von 100% (445 von 445 Implantate waren in situ).

Die „7-Days“ Gruppe erhielt ausschließlich post-OP Antibiose. Diese war aber 7 Tage indiziert. 90 Patienten mussten 300mg Penicillin V p.o 4x1 oder im Falle Penicillin Allergie 150mg Clindamycin p.o 3x1 für 7 d nehmen. Wie in der anderen Gruppe mussten diese Patienten auch mit 0,12%igen CHX prä und post OP ihren Mund spülen. Von den 302 gesetzten Implantaten waren 301 völlig osseointegriert.

Binahmed beschreibt neben der Wichtigkeit der häuslichen Mundhygiene (Spüllösungen) auch die Verabreichung von Antibiotika an Patienten mit bereits bestehenden Prothesen um Infektionen vorzubeugen.^{xxix}

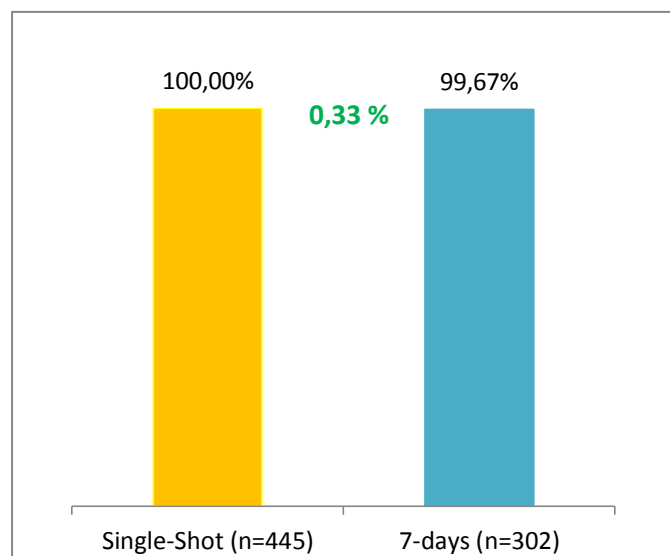


Abbildung 16 Erfolgsquote Kontroll (Single-Shot) und Test (7-days) Gruppen (Binahmed et al, 2005)

Kashani et al operierten in 2 Etappen. In der Gruppe I erhielten alle Patienten, die in diese monozentrische Studie eingeteilt wurden, 2g Phanoxymethyl penicillin 1 Std. prä-OP und fortlaufend 2x1 für 7 Tage post-OP.

Die Gruppe II erhielt in der zweiten Etappe ausschließlich prä-OP Medikation. 2g Phenoxyethyl penicillin wurde 1 Stunde vor OP zur Einnahme verabreicht.

Insgesamt wurden 868 Probanden in Schweden operiert, die Patienten der Gruppe I erhielten 2196 Implantate der Firma Bränemark (Nobel Biocare AB) und 40 Implantate der Firma ITI (Straumann AG). Die Gruppe II 309 Implantate von Bränemark, 476

Implantate der Firma ITI. Von den Insgesamt 2236 Implantaten der Gruppe I wurden 59 nicht osseointegriert und somit entspricht die Erfolgsquote 97,4%. Die Gruppe II mit 8 Implantatverlusten hat somit 99% Osseointegrität.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Implantatsysteme (Nobel Biocare und Straumann).

Conclusio: die Studie demonstriert, dass die Reduktion auf 1 Single-Shot Regime als prophylaktische Antibiose bei Routineimplantationen keinen Einfluss auf die Erhaltbarkeit oder Langlebigkeit im Vergleich zu Langzeitantibiose hat.^{xxx}

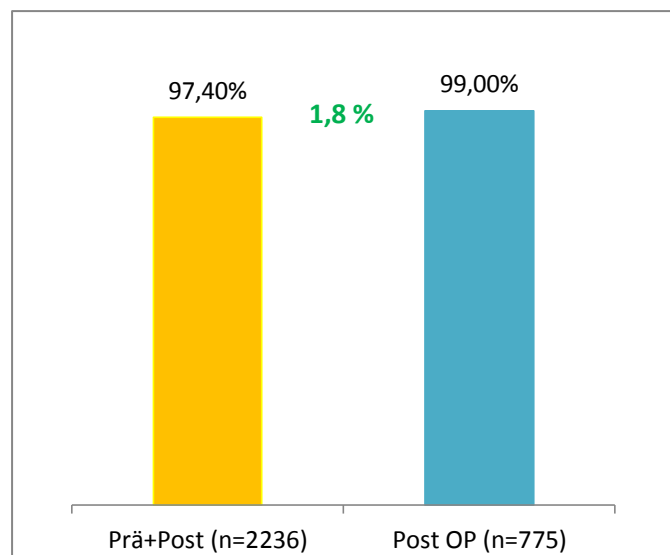


Abbildung 17 Erfolgsquote Kontroll (Prä+Post) und Test (Post OP) Gruppen (Kashani et al, 2005)

In der Studie von **Wagenberg** aus dem Jahre **2006** wurde die Erfolgsrate der nach Zahnextraktionen gesetzten Implantate (IIP) untersucht. In die Studie wurden nur Extraktionen aufgenommen, welche atraumatisch entfernt wurden. Sollten freistehende Implantatoberflächen bestehen, wurden diese mittels GBR Technik gedeckt. Die Implantatverluste wurden aufgezeichnet und detailliert beschrieben. Die 891 Patienten erhielten insgesamt 1925 Implantate. 77 Implantate (bei 68 Patienten) mussten entfernt werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen 96%igen Osseointegrität mit einer Implantat Verlustquote von 4% (3,7% vor und 0,3% nach Restauration).

Die Patienten die kein Amoxicillin erhalten haben, haben ein 3,34 höheres Risiko für Implantatverlust als Patienten mit post-OP Antibiose. Die Gruppe mit Amoxicillin hatte 46 Implantatverluste aus 1561 gesetzten Implantaten.

Die Gruppe mit Clindamycin hatte 31 Implantatverluste, wobei die Probanden dieser Gruppe 364 Implantate erhalten haben.^{xxxi}

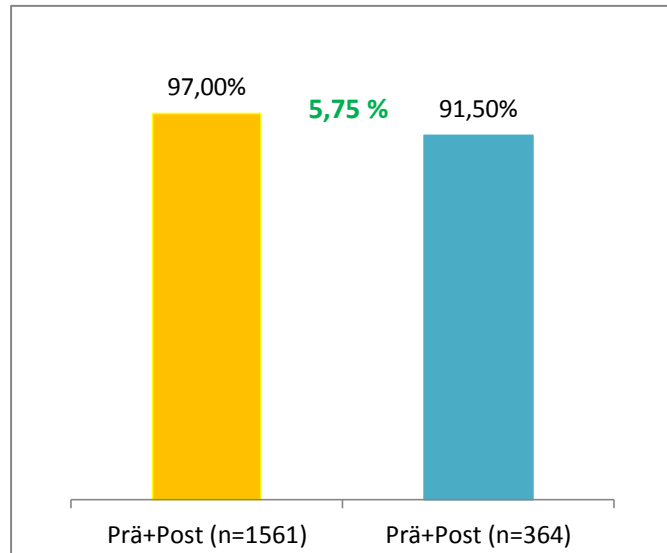


Abbildung 18 Erfolgsquote Kontroll (Prä+Post) und Test (Prä+Post) Gruppen (Wagenberg et al, 2006)

Insgesamt ergibt sich daraus ein durchschnittlicher Unterschied (Mittelwert) von 3,60% und eine Standardabweichung von $\pm 0,05\%$ zugunsten einer Antibiose zur Vermeidung von Komplikationen und Implantatverlusten.

Aus den genannten Studien geht hervor, dass der Unterschied zwischen verlorenen und osseointegrierten Implantaten zwischen -1,6% und 18% bei Verabreichung von Antibiotika und keine Antibiotika (bzw Placebo) liegt. Ein Minus ergibt sich dann, wenn in der Placebo Gruppe (Anitua) prozentuell mehr Implantate in situ bleiben als in der Antibiotika Gruppe. Nolan et al. Beschreiben in ihrer Arbeit einen 18%igen Unterschied zwischen AB und Placebogruppe, es sei jedoch auf die kleine Fallzahl von nur 28 Patienten hingewiesen. Den kleinsten Unterschied konnte Alsaadi mit 0,05% aufweisen.

5 Conclusio

Aufgrund der heterogenen Datenlage scheint eine klare Notwendigkeit zur Antibiotikaverabreichung bei implantologischen Eingriffen nicht klar ableitbar.

Dennoch geht aus den bewerteten Arbeiten eine Tendenz hervor, dass unter der Verabreichung von Antibiotika eine geringere Zahl von Implantatverlusten auftritt.

Ganz klar ist festzuhalten, dass weiterhin zusätzliche kontrollierte klinische Studien zur Bestätigung dieser Aussagen notwendig sind.

6 Literaturverzeichnis

-
- ⁱ Mr. Rohan: „Dental Implants and Prosthetics Market worth \$9091.2 Million by 2018“ Press Releases <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/dental-implants-market.asp> (abgerufen am 19.05.2014)
- ⁱⁱ Ashraf E AbuKaraky et al, „Antibiotics prescribing practices in oral implantology among jordanian dentists. A cross sectional, observational study“, BioMed Central, 2011
- ⁱⁱⁱ N. Jakse, S. Acham, „Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen“, Quintessenz 2012;63(7):917–929
- ^{iv} Thomas Herdegen (2008): Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 450, Tabelle 27.2
- ^v H.-H. Horch et al, „Zahnärztliche Chirurgie“, Urban & Fischer, 4. Auflage, Kapitel 5, 2003
- ^{vi} Eckert, A., Höhne, C., Schubert, J.: Erregerspektrum und Resistenzsituation bei rein anaeroben odontogenen Infektionen. Mund Kiefer GesichtsChir. 4, 153 (2000)
- ^{vii} Heinz Lüllmann, K. Mohr, M. Wehling (2003): „Pharmakologie und Toxikologie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Seite: 47
- ^{viii} N. Jakse, „Dentale Implantate und Kieferaugmentationen“, Skripten Ambulanz, LKH-Graz, Seite 2
- ^{ix} Brånemark et al. 1977
- ^x Norbert Schwenzer, Michael Ehrenfeld (2009): „Zahnärztliche Chirurgie“, Georg Thieme Verlag KG, Seite 230
- ^{xi} D. Heidemann, „Parodontologie“, Urban & Fischer München, Band 4, 4. Auflage, Kapitel 12, 2005
- ^{xii} Quelle Internet: <http://www.zahngesundheit-online.com/Zahnerkrankungen/Periimplantitis/>, abgerufen am 10. Februar 2015
- ^{xiii} Gernet W et al, „Zahnärztliche Prothetik“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, Seite 246
- ^{xiv} Smeets et al, „Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review“, Head & Face Medicine, 2014, <http://www.head-face-med.com/content/10/1/34>
- ^{xv} F. Schwarz, et al, „Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs“, Clinical Oral Implants Research. Band 18, Nummer 2, April 2007, S. 161–170, ISSN 0905-7161. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01320.x. PMID 17348880.
- ^{xvi} Thöne-Mühling, Lotzmann und Mengel. „Bewertung von Implantatversorgungen“, 1.6.2011, aus dem Internet: <http://www.zwp-online.info/de/fachgebiete/implantologie/grundlagen/bewertung-von-implantatversorgungen> abgerufen am 24.01.2015
- ^{xvii} Dr. Wadsack, „Klinische Untersuchung von endständig unverblochten Implantatrestorationen“, Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Graz, 2013
- ^{xviii} Tan et al „Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy – a multicenter randomized controlled clinical trial“, Clinical Oral Implants Research, , 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd
- ^{xix} Abu-Ta’a M, Quiryen M, Teughels W, van Steenberghe „Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial.“ D. J Clin Periodontol 2008; 35: 58–63. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01162.x.
- ^{xx} Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V, et al., „Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial.“ European Journal of Oral Implantology 2008; 1 (1):23–31.

-
- ^{xxi} Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al., „Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicenter placebo-controlled randomized clinical trial.“ *European Journal of Oral Implantology* in press, 2010
- ^{xxii} Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, „A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants.“, Errazquin JM, Román P, et al. *European Journal of Oral Implantology*, 2009; 2(4):283–92.
- ^{xxiii} Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnamì F. „A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery.“, *Journal of Oral Implantology*, 2011; 37:691–6.
- ^{xxiv} Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K, Teughels W, Komárek A. „Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants“ *Journal of Clinical Periodontology*, 2008; 35: 51–57 doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01165.x
- ^{xxv} Max J. Zinser, Peter Randelzhofer, Luit Kuiper, Joachim E. Zöller, Gert L. De Lange, „The predictors of implant failure after maxillary sinus floor augmentation and reconstruction: a retrospective study of 1045 consecutive implants“ *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 115, Issue 5, May 2013, Pages 571–582
- ^{xxvi} Rory Nolan, Maher Kemmoona, Ioannis Polyzois, Noel Claffey, „The influence of prophylactic antibiotic administration on postoperative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial“ *Clinical oral implants research*, 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd
- ^{xxvii} Harold F. Morris, S.O., unpublished data, 2001
- ^{xxviii} Harold F. Morris, Shigeru Ochi, Richard Plezia, Harry Gilbert, C. Daniel Dent, James Pikulski, and Paul M. Lambert „AICRG, Part III: The Influence of Antibiotic Use on the Survival of a New Implant Design.”; June 2004, Vol. 30, No. 3, pp. 144-151.
- ^{xxix} Binahmed A, Stoykewych A, Peterson L., „Single preoperative dose versus long-term prophylactic antibiotic regimens in dental implant surgery.“, *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 Jan-Feb;20(1):115-7.
- ^{xxx} Kashani H, Dahlin C, Alse'n B, „Influence of different prophylactic antibiotic regimens on implant survival rate: a retrospective clinical study.“, *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(1):32-35
- ^{xxxi} Wagenberg B, Froum SJ., „A retrospective study of 1925 consecutively placed immediate implants from 1988 to 2004.“ *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(1):71-80.