

S3-Leitlinie (Langfassung)

Materialunverträglichkeiten bei dentalen, enossalen Implantaten

AWMF-Registernummer: 083-041

Stand: Dezember 2022

Gültig bis: Dezember 2027

Federführende Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

- Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGOKi)
- Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
- Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa (BDIZ EDI)
- Bundeszahnärztekammer (BZÄK)
- Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin (DGÄZ)
- Deutsche Gesellschaft für Alterszahnmedizin (DGAZ)
- Deutsche Gesellschaft für Umweltzahnmedizin (DEGUZ)
- Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie (DGZI)
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)
- Verband deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)
- Verband medizinischer Fachberufe e.V. (VMF)
- Selbsthilfenetzwerk Kopf-Hals-M.U.N.D-Krebs (SHG Mundkrebs)
- Bundesverband der Kehlkopfoperierten e.V.

publiziert bei:



Koordination:

Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas

Federführender Autor:

Dr. Lena Katharina Müller-Heupt

Co-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Christoph Bourauel

Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser

Lutz Höhne

Rainer Struck

Dr. Jörg-Ulf Wiegner

Prof. Dr. Anne Wolowski

Methodik:

Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF)

Dr. Monika Nothacker (AWMF)

Dr. Cathleen Muche-Borowski (AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin)

PD Dr. Dr. Eik Schiegnitz, M.Sc. (DGI, Leitlinienbeauftragter)

Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Dr. Anke Weber, M.Sc. (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Jahr der Erstellung: Dezember 2022

vorliegende Aktualisierung/ Stand: 12. Dezember 2022, **Version:** 1.0

gültig bis: 11. Dezember 2027

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK (www.dgzmk.de) oder der AWMF (www.awmf.org). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Webseiten heruntergeladen haben, sollten Sie dort nochmals prüfen, ob es ggf. eine aktuellere Version gibt.

Inhalt

1	Herausgebende	1
1.1	Federführende Fachgesellschaft	1
1.2	Kontakt	1
1.3	Zitierweise	1
1.4	Redaktioneller Hinweis.....	1
2	Geltungsbereich und Zweck	2
2.1	Priorisierungsgründe	2
2.2	Zielsetzung und Fragestellung	2
2.3	Adressaten der Leitlinie	3
2.4	Ausnahmen von der Leitlinie	3
2.5	Patientenzielgruppe	3
2.6	Versorgungsbereich.....	3
2.7	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	3
2.8	Verbindungen zu anderen Leitlinien	3
3	Einleitung.....	5
3.1	Echte Metallallergien und Unverträglichkeitsreaktionen auf Titan	5
3.2	Symptome.....	6
4	Diagnostik.....	7
4.1	Untersuchungen zur Therapieentscheidung	7
4.1.1	Der Epikutantest (ECT).....	7
4.1.2	Der Lymphozytentransformationstest (LTT)	8
4.1.3	Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA)	8
5	Empfehlungen	9
5.1	Einleitung.....	9
5.2	Literaturbewertung	9
5.3	Ergebnis	9
5.3.1	Empfehlungen.....	9
6	Wichtige Forschungsfragen	16
7	Zusammenfassung.....	16
8	Informationen zu dieser Leitlinie	17
8.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	17
8.1.1	Koordination und Kontaktadresse.....	17

8.1.2	Autoren	17
8.1.3	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	17
8.1.4	Patientenbeteiligung	21
8.1.5	Methodik	21
8.2	Methodische Grundlagen	21
8.3	Literaturrecherche	22
8.4	Evidenzbewertung	22
8.5	Strukturierte Konsensfindung	22
8.6	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	23
8.6.1	Festlegung des Empfehlungsgrades	23
8.6.2	Feststellung der Konsensstärke	23
9	Redaktionelle Unabhängigkeit	24
9.1	Finanzierung der Leitlinie	24
9.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	24
10	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen	25
11	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
12	Implementierung	26
13	Verwertungsrechte	26
14	Literatur	27
Anhang 1 - Erklärung über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung		30

1 Herausgebende

1.1 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

1.2 Kontakt

Leitlinienkoordinator: Al-Nawas@uni-mainz.de

Federführende Autorin: Lena_Katharina.Mueller@unimedizin-mainz.de

1.3 Zitierweise

DGI, DGZMK: „Materialunverträglichkeiten bei dentalen, endossalen Implantaten“, Langfassung, Version 1.0, 2022, AWMF-Registriernummer: 083-041, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-041.html>, (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.4 Redaktioneller Hinweis

Ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und weiterer Sprachformen verzichtet. Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung der jeweils anderen Geschlechter. Sämtliche Personenbezeichnungen in diesem Dokument sind als geschlechtsneutral zu verstehen.

2 Geltungsbereich und Zweck

Die Deutsche Gesellschaft für Implantologie und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde haben sich u.a. das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Weiterführung wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Zahnmedizin zu fördern und zu unterstützen. Grundlage dieser Bestrebung sind medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse der Fachgesellschaften der DGZMK, der DGI, dem Konsens medizinischer Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk zur Leitlinienerstellung der AWMF. Leitlinien bedürfen einer regelmäßigen Aktualisierung, um auf dem neuesten Stand des medizinischen Wissens zu sein. Die Umsetzung der AWMF-Regularien soll Basis zur Entwicklung qualitativ hochwertiger zahnmedizinischer Leitlinien sein. Leitlinien dienen der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Zahnmedizin und sollen gezielt in der täglichen Routine Anwendung finden. Ziel ist es einen therapeutischen Korridor für den praktisch tätigen Implantologen zu formulieren, in dem Bereiche soliden und abgesicherten Wissens beschrieben werden und andererseits Bereiche offen gehalten werden, in denen bislang noch keine definitive Stellungnahmen formuliert werden kann, da die wissenschaftliche Datenlage unzureichend ist.

Diese Leitlinie bezieht sich auf alle enoral implantierbaren, metallischen Materialien, sowie der dazugehörigen Suprakonstruktionen.

2.1 Priorisierungsgründe

Nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Evidenz ist das Risiko einer Gesundheitsschädigung durch zahnärztliche Materialien als außerordentlich gering einzustufen. Dennoch sind Auffassungen in der Gesellschaft bezüglich Unverträglichkeitsreaktionen und Gesundheitsbeeinträchtigungen dentaler Metalle häufiger vertreten. Eine stichprobenartige Umfrage von Bailer et al. zeigte, dass ein Viertel der Befragten glaubte, dass ihre Gesundheit durch quecksilberhaltige Amalgamfüllungen geschädigt wurde [1]. Auch dentale Titanimplantate stehen inzwischen vermehrt im Blickpunkt, weshalb diesbezüglich eine Aufbereitung der Evidenz mit evidenzbasierten Empfehlungen für die Praxis sinnvoll erscheint.

2.2 Zielsetzung und Fragestellung

Durch den demografischen Wandel, aber auch durch gestiegenes ästhetisches und kaufunktionelles Interesse der Bevölkerung steigt das Interesse an dentalen Implantaten kontinuierlich. Deshalb ist es Thema dieser S3-Leitlinie, Handlungsempfehlungen zur Indikation von Diagnostik und Therapie bei Patienten mit klinischen Unverträglichkeitsreaktionen oder präimplantationem vermuteten Unverträglichkeitsreaktionen als evidenz- und konsensbasierte Entscheidungshilfe zu bieten. Ziel ist die Indikationsfindung, in welchen Fällen ein Patient von einer erweiterten dermatologischen oder laborbasierten Diagnostik profitiert und wie die klinische Relevanz einzelner Diagnoseergebnisse und Symptome bewertet werden sollte.

2.3 Adressaten der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich neben den betroffenen Patienten an Zahnärzte, Zahnärzte mit Tätigkeitsschwerpunkt Implantologie, Fachzahnärzte aller Fachrichtungen, Fachärzte für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Sie dient zur Information von Ärzten anderer Fachrichtungen, insbesondere Fachärzte für Dermatologie.

2.4 Ausnahmen von der Leitlinie

Personen mit orthopädischen Titanimplantaten.

In dieser Leitlinie werden keine Aussagen zu Verträglichkeits- oder Unverträglichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit orthopädischen Titanimplantaten getroffen.

2.5 Patientenzielgruppe

Personen mit Implantaten und/oder vor geplanter Implantation mit dentalen Titanimplantaten.

2.6 Versorgungsbereich

Diese Leitlinie gilt für alle zahnärztlichen und ärztlichen Versorgungsbereiche, die sich mit Unverträglichkeitsreaktionen auf dentale Implantate direkt oder indirekt befassen.

2.7 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport mit Evidenztabelle

2.8 Verbindungen zu anderen Leitlinien

- Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung
- Dentale digitale Volumentomographie
- Implantologische Indikationen für die Anwendung von Knochenersatzmaterialien
- Implantatprothetische Versorgung des zahnlosen Oberkiefers
- Indikationen zur implantologischen 3D-Röntgendiagnostik und navigationsgestützte Implantologie
- Vollkeramische Kronen und Brücken
- Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

- Periimplantäre Infektionen an Zahnimplantaten, Behandlung
- Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen
- Zahnimplantate bei Diabetes mellitus
- Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochentiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)
- Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln

3 Einleitung

Bei der systematischen Literatursuche wurde eine dieser Leitlinie zugrundeliegende fokussierte Fragestellung im PICO-Format formuliert:

„Welchen Effekt hat bei Patienten mit und ohne eine Metallallergie (P) die Implantation mittels eines dentalen Titanimplantats (I) im Vergleich zu Patienten mit Keramikimplantaten oder ohne Implantate (C) in Bezug auf die Entwicklung einer Unverträglichkeitsreaktion (O)?“

Für die umfassende Suchstrategie wurden drei elektronische Datenbanken abgefragt und nach geeigneten Veröffentlichungen gesucht. Zu diesen Quellen gehörten die National Library of Medicine, Washington, D. C. (MEDLINE PubMed), die Cochrane Library und die Scientific Electronic Library Online (SciELO). Alle drei Datenbanken wurden bis zum Juni 2021 nach passenden Studien durchsucht.

3.1 Echte Metallallergien und Unverträglichkeitsreaktionen auf Titan

Eine allergische Kontaktdermatitis oder -stomatitis ist bis auf wenige Ausnahmen Ausdruck einer Typ-IV-Allergie nach der Einteilung von Coombs und Gell [2]. Bei dieser zellvermittelten Immunantwort reagieren antigenspezifische CD4⁺ Th1-Lymphozyten und analoge CD8⁺ Tc1-Lymphozyten mit den für sie spezifischen Antigenen. Innerhalb von einem bis mehreren Tagen werden hierdurch Entzündungsreaktionen ausgelöst, weshalb die Typ-IV-Allergie auch als Spättypreaktion bezeichnet wird. An der oralen Mukosa wird das Auftreten von Entzündungsreaktionen nach 24 bis 72 Stunden nach Antigenkontakt beschrieben [3].

Metalle können als Substanzen mit kleiner Molekülmasse an körpereigene Proteine binden und so als Hapten fungieren und über diesen Mechanismus eine immunologische Reaktion auslösen. Die meisten kontaktallergischen Reaktionen werden auf Haptene beobachtet, wobei an der oralen Mukosa seltener allergische Kontaktreaktionen auftreten. Dies kann zum einen auf die „rinse-off“ Wirkung des Speichels zurückgeführt werden, zum anderen ist die Anzahl an Langerhans-Zellen, inaktive dendritische Zellen, welche der Antigenpräsentation dienen, in der Mukosa geringer als in der Dermis [4].

Echte Typ-IV-Allergien auf Titan sind selten, da Titanionen durch ihre hohe Sauerstoffaffinität unverzüglich nach ihrer Freisetzung Oxide bilden. Titan oxidiert bei Exposition an der Luft und bildet eine 1-2 nm dicke Schicht Titandioxid (TiO₂), welche das Titan vor Redoxreaktionen schützt [5]. Oxide können keine Proteinbindung eingehen und können somit per definitionem nicht als Hapten fungieren. Auf Titanimplantaten formt sich aufgrund der hohen Affinität zu Sauerstoff innerhalb von 30 ms ein passiver Film Titanoxid [6,7]. Aus diesem Grund ist Titan sehr korrosionsbeständig, zudem besitzt es eine hohe Biokompatibilität, ein geringes Eigengewicht und mechanische Stabilität [8]. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet es sich ideal als Material für dentale Implantate und Abutments.

Unverträglichkeitsreaktionen auf Titan können durch eine überschießende entzündliche Reaktivität von Gewebemakrophagen ausgelöst werden, die in Kontakt mit Titanoxidpartikeln kommen, welche durch partikulären Abrieb (Debris) in das periimplantäre Gewebe gelangen. Die Gewebemakrophagen schütten spezifische Zytokine aus, welche sowohl in- als auch ex-vivo messbar sind. Die Intensität der

Entzündungsbereitschaft scheint genetischer Prädisposition zu sein und es liegt keine Evidenz für die Beteiligung von spezifischen Lymphozyten vor [9,10], sodass bei dieser Art von Unverträglichkeitsreaktion von keiner Allergie nach Coombs und Gell im klassischen Sinne gesprochen werden kann. In periimplantärem Gewebe konnten Titanpartikel in Konzentration zwischen 100 und 300 ppm gefunden werden [11]. Durch Biokorrosion werden an der Implantatoberfläche Titanpartikel durch den sauren pH-Wert im Rahmen von Entzündungsreaktionen und durch bakterielle Stoffwechselprodukte im Biofilm freigesetzt, die wiederum im periimplantären Weich- und Hartgewebe Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen könnten [12-14]. Makrophagen können kleine Titandioxidpartikel ($<10\text{ }\mu\text{m}$) phagozytieren, wodurch sie zur Produktion proinflammatorischer Zytokine angeregt werden [15,16].

Bei der Diskussion bezüglich einer Metallallergie bzw. einer Titanunverträglichkeitsreaktion muss hierbei bedacht werden, dass enossale Implantate vorwiegend aus Reintitan (Grad 4) bestehen, jedoch insbesondere in Suprakonstruktionen Titanlegierungen Grad 5 und andere Legierungen (Metalle) Verwendung finden.

In Studien zu orthopädischen Hüftendoprothesen aus Metall konnte zudem eine erhöhte Prävalenz an Metallsensitivitäten bei Menschen mit Metallimplantaten festgestellt werden, als bei Menschen ohne jegliche Metallimplantate ($p = 0.005$) [17,18]. Kontrovers wird hierbei der Stellenwert des Metallabriebs als Ursache bzw. Folge eines Implantatversagens diskutiert. Bei orthopädischem Implantatversagen steigt der Metallabrieb und führt somit zu mehr Metallexposition im Gewebe. Die Kausalität von Implantatversagen und höheren Metallhypersensitivitäten in publizierten Fallbeispielen und Kohortenstudien ist somit kausal nicht eindeutig. Ein Review bezüglich Endoprothesen aus Metall in der Orthopädie kommt aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität präoperativer Epikutantests zur Vorhersage unerwünschten Implantatversagens, zu dem Schluss, dass ein präoperatives Screening nur bei Patienten mit einer Metallallergie in der Anamnese in Betracht gezogen werden sollte. Zudem sollte bei Patienten mit einem fehlgeschlagenen Implantat, welches eine Revisionsoperation erfordert, differenzialdiagnostisch an eine Überempfindlichkeit gegen eine Implantatkomponente gedacht werden [19].

3.2 Symptome

In der Literatur werden orale Symptome einer Titanunverträglichkeit bzw. -allergie unpräzise zugeordnet. Das Auftreten von Mundschleimhautbrennen, Erythemen der Mundschleimhaut, Lippenödemen, hyperplastische Gingivitis, Depapillation der Zunge, Cheilitis angularis, periorale ekzematöse Eruption oder lichenoide Reaktionen wird beschrieben [20-24]. Daneben werden auch systemische Reaktionen wie Muskel- oder Gelenkschmerzen, neurologische Probleme, Depressionen oder das Auftreten eines chronischen Erschöpfungssyndroms beschrieben [21].

4 Diagnostik

4.1 Untersuchungen zur Therapieentscheidung

Zur Diagnostik einer Unverträglichkeit bei dentalen Implantaten stehen grundsätzlich verschiedene diagnostische Tests zur Verfügung, die nachfolgend erläutert werden. Führend bei der Diagnostik einer Unverträglichkeit auf Reintitanimplantate ist primär die klinische Symptomatik, da eine Typ IV Sensibilisierung aus oben bereits beschriebenen Gründen nicht wahrscheinlich ist (s. unter 3.1). In Studien zeigten sich jedoch Hinweise, dass die entzündete Umgebung (Periimplantitis/Mukositis) mit einer höheren periimplantären Titanpartikelbelastung einhergeht. Makrophagenstimulationstests versuchen diese individuelle Immunreaktion in vitro zu analysieren. Belegt ist auch, dass Patienten bezüglich ihrer individuellen Entzündungsreaktion genetische Prädispositionen besitzen, welche in genetischen Tests nachgewiesen werden können. Die aktuell zur Verfügung stehenden Tests sind daher als hinweisende Diagnostik zu betrachten.

Eine Allergiediagnose bei Titanlegierungen oder Suprastrukturen aus anderen Metalllegierungen kann daher nur unter Kenntnis des klinischen Befundes in Zusammenhang mit der Anamnese und ggf. ergänzender Diagnostik mittels Epikutantest (ECT) oder Lymphozytentransformationstest (LTT) gestellt werden.

4.1.1 Der Epikutantest (ECT)

Der Epikutan- oder Patch-Test dient als In-vivo-Standardtest der Ermittlung von Kontaktsensibilisierungen. In das mit Testallergen provozierte Hautareal wandern allergenspezifische T-Lymphozyten und nach 24 bis 72 Stunden wird daher eine makroskopisch sichtbare Hautreaktion hervorgerufen. Grundsätzlich können Hautreaktionen allergischer, aber auch irritativer Natur sein, weshalb die Auswertung allergologisch versierten Untersuchern vorbehalten bleiben sollte, um falsch negative, sowie falsch positive Interpretationen zu minimieren. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass auch eine klinisch relevante Sensibilisierung nicht zwingend mit einer oralen Symptomatik einhergehen muss. Umgekehrt muss eine klinisch relevante kontaktallergische Schleimhautsensibilisierung nicht zwingend eine Sensibilisierung im ECT zeigen. Auf immunologischer Ebene unterscheiden sich Mukosa und Epidermis [25-29] und vergleichende Provokationstests zeigen, dass notwendige Allergenkonzentrationen 5-12x höher sein müssen, um eine Schleimhautreaktion auszulösen [30]. Der Epikutantests zeigt im Wesentlichen vorausgegangene epidermale Kontaktsensibilisierungen auf, kann aber auch mukosarelevante Sensibilisierungen abbilden.

Als Testallergen wird häufig Titandioxid 10% benutzt [31]. Hierbei muss beachtet werden, dass in der deutschen Bevölkerung die Mehrheit der Patienten mit Titandioxid unumgänglich und fast täglich in Kontakt kommt. Titandioxid kommt in unterschiedlichen Konzentrationen in Sonnenschutzprodukten, Lippenstiften, Mascara, Rouge, Zahnpasta, Nahrungsmitteln, Medikamentenumhüllungen, Bräunungscremes sowie flüssigen und pulverbasierten Grundierungen vor [32]. Kontaktallergene in dentalen Implantaten sind aus den oben genannten Gründen prinzipiell epikutan testbar, jedoch sind die Ergebnisse bezüglich der Testsensitivität und –spezifität bezüglich Titan sehr heterogen und daher sehr zurückhaltend zu interpretieren [21,33-36].

4.1.2 Der Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der LTT ist eine In-vitro-Methode zum Nachweis einer spezifisch zellulären Sensibilisierung, die in der Regel in spezialisierten Laboren mit 20 ml Natrium-Heparinblut durchgeführt wird. Sie beruht auf dem Prinzip der Antigen-induzierten Zellteilung von spezifischen T-Lymphozyten. Im LTT wird eine systemische Sensibilisierung untersucht. Eine positive Reaktion beweist das Vorhandensein von allergenspezifischen T-Gedächtniszellen im Patientenblut, die nicht obligat mit einer klinisch lokalen Reaktion verbunden sein muss.

4.1.3 Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA)

In der internationalen Literatur findet sich häufig der MELISA, der in Deutschland jedoch keine Anwendung mehr findet. Der MELISA wurde durch den weiterentwickelten LTT abgelöst.

5 Empfehlungen

5.1 Einleitung

Die nachfolgenden Empfehlungen bzw. Statements wurden auf Basis der aktuellen Evidenz bezüglich Materialunverträglichkeiten dentaler Titanimplantate sowie der diagnostisch verfügbaren Tests und ihrer klinischen Konsequenzen verfasst.

5.2 Literaturbewertung

Zu der Fragestellung „Welchen Effekt hat bei Patienten mit und ohne eine Metallallergie (P) die Implantation mittels eines dentalen Titanimplantats (I) im Vergleich zu Patienten mit Keramikimplantaten oder ohne Implantate (C) in Bezug auf die Entwicklung einer Unverträglichkeitsreaktion (O)?“ liegen 11 Studien und 2 systematische Reviews vor. Es handelt sich um 3 klinische Studien, 7 Kohortenstudien und 1 Fallserie.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (Orientierung an GRADE):

1. Zum Endpunkt Diagnostik von Unverträglichkeitsreaktionen dentaler Implantate liegen 10 Studien mit folgendem Design vor: 2 klinische Studien, 7 Kohortenstudien und 1 Fallserie. A) Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet. In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt 1. ist eine Abwertung erfolgt für b) Indirektheit (*eines oder mehrere Elemente von PICO sind nicht direkt abgebildet*) und b) Heterogenität der Ergebnisse.
2. Zum Endpunkt Therapieoptionen bei Unverträglichkeitsreaktionen bezüglich Titan liegen 3 Studien mit folgendem Design vor: 2 klinische Studien, 1 Kohortenstudien. A) Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet. In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt 1. ist eine Abwertung erfolgt für b) Indirektheit (*eines oder mehrere Elemente von PICO sind nicht direkt abgebildet*) und b) Heterogenität der Ergebnisse.

5.3 Ergebnis

5.3.1 Empfehlungen

5.3.1.1 Empfehlungen zur Diagnostik

5.3.1.1.1 Epikutantest

In der Literatur findet sich die Besonderheit, dass regelmäßig der ECT für Sensibilisierungen bezüglich Titan und anderer metallischer Werkstoffe verwendet wird [21,33-36]. Ein ECT bezüglich Reintitan ist pathophysiologisch jedoch nicht sinnvoll, da der zugrunde liegende Pathomechanismus für eine Typ-IV-Allergie bezüglich Titan nicht vorliegt. Bei Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem der Mundschleimhaut auf andere in Implantatlegierungen oder in Suprakonstruktionen vorkommende

zahnprothetische Materialien, wie beispielsweise Aluminium, Vanadium, Palladium, Kobalt, Dichromat, Quecksilber (Amalgame) oder Nickel kann die Indikation für ein ECT sinnvoll sein. Wir verweisen an dieser Stelle auf die S3-Leitlinie „Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln“, AWMF-Register-Nr.: 013-018, 2019.

Zudem bleibt in jedem Einzelfall die schwierige Frage zu beantworten, ob die nachgewiesene Sensibilisierung tatsächlich pathogenetisch die Ursache der Unverträglichkeitsreaktion gegen ein Implantat ist. Die klinische Diagnose der Unverträglichkeitsreaktion wird auf Basis der Anamnese und Klinik getroffen. Die Bedeutung der Testergebnisse für die klinische Praxis muss daher kritisch bewertet werden.

Bei der Epikutantestung auf Titandioxid muss neben der epikutanen Exposition der Bevölkerung durch das ubiquitäre Vorkommen von Titandioxid in Kosmetika, in Medikamenten und Lebensmitteln beachtet werden, dass Titandioxid schlecht löslich ist und das Eindringungsvermögen durch die intakte Kutis oder Mukosa daher suboptimal ist [21,36]. De Graaf et al. nutzten in einer retrospektiven Kohortenstudie verschiedene Titansalze für die Epikutantestung. Es wurden Patienten mit einer vermuteten Titanallergie getestet (n=248; 8,9% positive Reaktion im ECT), Patienten mit einer Metallallergie auf andere Metalle als Titan (n=163, 1,2% positiv im ECT) und eine Kontrollgruppe (n=47, 4,3% positiv getestet im ECT). Am häufigsten reagierten die Probanden positiv auf Ti(IV) oxalat hydrate (7,9%; 216 Personen getestet), Ti-laktat (4,4%; 45 getestete Personen), Ti(IV) isopropoxide (2,9%, 272 getestete Personen), Ti-citrat (2,2%; 45 getestete Personen). Titandioxid löste am wenigsten positive Reaktionen aus (0,9%; 329 getestete Personen) [33]. Ob sich die in bisherigen Tests und Studien verwendeten Titansalze an oralen Implantaten in dieser Form überhaupt bilden, wurde bisher nicht nachgewiesen. Da Titan hochreaktiv ist, bildet sich jedoch innerhalb von Millisekunden eine Passivierungsschicht mit Sauerstoff und Titandioxid an der Implantatoberfläche.

In einer Studie von Holgers et al. wurden insgesamt 18 Patienten mit Titanimplantaten im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, hiervon 9 Patienten mit klinischer Historie einer Titanallergie sowie 9 Patienten als Kontrollgruppe ohne jegliche klinische Titanunverträglichkeit [34]. Keiner der 18 der Patienten reagierte positiv auf den ECT, der in dieser Studie mit einem Titan-peroxy-gel in unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt wurde, welches bis zu 45 mM freies Titan enthält [37]. In 6 von 9 Implantaten der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen wurde eine Kontamination mit *Staphylococcus aureus* festgestellt, in der Kontrollgruppe waren nur 2 von 9 Implantaten kontaminiert. Zudem wiesen die Patienten in der Testgruppe mehrheitlich anamnestisch Psoriasis und seborrhoische Ekzeme auf, während dies in der Kontrollgruppe nicht der Fall war.

Müller et al. identifizierten 56 Patienten mit dentalen Implantaten, Prothesen oder kieferorthopädischen Brackets, die anamnestisch eine Unverträglichkeitsreaktion bezüglich Titan aufwiesen. Im ECT wies keiner von 54 getesteten Patienten eine positive Reaktion auf (Testsubstanz Titan-IV-oxid 0.1%) [21].

Sicilia et al. erfragten aus einem Patientenkollektiv von 1500 Patienten anamnestisch Symptome bezüglich einer Titanunverträglichkeit (allergischer Symptomatik nach Implantationen in der Anamnese, unerklärlichen Implantatverlusten, Weichgewebshyperplasien, vorbekannte Metallallergien oder einer geplanten hohen Exposition gegenüber Titanabrieb). Es wurden 35 Patienten als positiv bezüglich einer Titanunverträglichkeit klassifiziert. Von diesen 35 Patienten

wiesen 9 eine Titanunverträglichkeit im ECT auf (25,7%), eine Kontrollgruppe bestehend aus 35 Patienten ohne Symptome zeigte eine Prävalenz von 0% im ECT. Als Testsubstanzen wurden 0,1% und 5% Titanoxid in Vaseline und 0,1% und 5% metallisches Titan in wässriger Lösung genutzt [36].

Hosoki et al. testeten 270 Patienten mit einer Unverträglichkeit gegen dentale Metalle. Von diesen Patienten wiesen 16 Patienten dentale Implantate auf, von denen 68,8% Unverträglichkeiten gegen unterschiedliche Metalle zeigten, jedoch nur 4 Patienten wiesen eine positive Reaktion bezüglich Titan auf. Getestet wurde mit 10% Titandioxid [35].

Eine Studie von Sun et al. mit 207 Patienten zeigte eine Inzidenz von 5,31% bezüglich des Implantatversagens bei Kranioplastiken, die mittels Titanplatten osteosynthetisch versorgt wurden. Eine Allergie gegen mehr als 3 verschiedene Sorten Metalle war mit einem höheren Risiko für ein Versagen der osteosynthetischen Versorgung assoziiert. In dieser Studie wurde mittels ECT keine Titanallergie identifiziert. Testsubstanz war 10% Titanchlorid ($=\text{TiCl}_4$) [38]. Unter Berücksichtigung aller bisher vorliegenden Studien, sowie unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Mechanismen einer Titanunverträglichkeit, wurden die nachfolgenden Empfehlungen auf Basis insgesamt geringer bis moderater Evidenz getroffen.

Evidenzbasierte Empfehlung 1: prädiktiver Epikutantest auf Titan	
Der ECT zur Abklärung einer potentiell bestehenden Sensibilisierung (in der Literatur als prophetische Testung bezeichnet) soll nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Sicilia et al. [36], Sun et al. [38]	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	

Hintergrund:

Der ECT, mit dem eine Kontaktsensibilisierung nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

Evidenzbasierte Empfehlung 2: prädiktiver Epikutantest auf Titan mit anamnestisch allergischen Symptomen	
Der ECT soll auch bei Patienten mit anamnestisch relevanten Vorerkrankungen nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Müller K et al. [21], Sicilia et al. [36], Hosoki et al. [35], Sun et al. [38]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Der ECT, mit dem eine Kontaktsensibilisierung nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

Evidenzbasierte Empfehlung 3: Epikutantest auf Titan bei klinischem V.a. Unverträglichkeitsreaktion	
Der ECT soll auch bei Patienten mit Verdacht auf klinische Unverträglichkeitsreaktion nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Müller K et al. [21], Vrbova et al. [39], Sun et al. [38]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Der ECT, mit dem eine Kontaktsensibilisierung nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

5.3.1.1.2 LTT

Evidenzbasierte Empfehlung 4: prädiktiver LTT bezüglich Titan	
Der LTT zur Abklärung einer potentiell bestehenden Sensibilisierung gegenüber Titan (in der Literatur als prophetische Testung bezeichnet) soll nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Jacobi-Gresser et al. [40]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Der LTT, mit dem eine spezifisch zelluläre Sensibilisierung in-vitro nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

Evidenzbasierte Empfehlung 5: prädiktiver LTT bezüglich Titan mit anamnestisch allergischen Symptomen	
Der LTT in Bezug auf Titan soll auch bei Patienten mit anamnestisch relevanten Vorerkrankungen nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Jacobi-Gresser et al. [40]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Der LTT, mit dem eine spezifisch zelluläre Sensibilisierung in vitro nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

Evidenzbasierte Empfehlung 6: Diagnostik bei klinischem V.a. Unverträglichkeitsreaktion auf Titan	
Der LTT soll auch bei Patienten mit Verdacht auf klinische Unverträglichkeitsreaktion auf Titan nicht durchgeführt werden. Abstimmung: 47/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Jacobi-Gresser et al. [40]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Der LTT, mit dem eine spezifisch zelluläre Sensibilisierung in vitro nachgewiesen werden kann, spielt für die Fragestellung der Titanimplantat-Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle, da diese pathophysiologisch keine Allergie im klassischen Sinne ist.

5.3.1.1.3 Suprakonstruktionen

Evidenzbasierte Empfehlung 7: Suprakonstruktionen	
Es sollte bedacht werden, dass die Suprakonstruktion zu Unverträglichkeitsreaktionen bzw. Allergie führen kann. Es ist hierbei an andere Legierungsbestandteile und Verunreinigungen sowie Klebstoffe zu denken. Abstimmung: 51/0/3 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Syed et al. [41]	
Qualität der Evidenz: sehr gering ⊕⊖⊖⊖	

Hintergrund:

Bei der Diskussion bezüglich einer Metallallergie bzw. einer Titanunverträglichkeitsreaktion muss bedacht werden, dass enossale Implantate vorwiegend aus Reintitan (Grad 4) bestehen, jedoch insbesondere in Suprakonstruktionen auch Titanlegierungen Grad 5 und andere Legierungen (Metalle) Verwendung finden. Ein Auslassversuch kann bezüglich Unverträglichkeiten oder Allergien auf Materialien in der Suprakonstruktion wegweisend sein.

Bei Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem der Mundschleimhaut auf andere in Implantatlegierungen oder in Suprakonstruktionen vorkommende zahnprothetische Materialien (wie beispielsweise Aluminium, Vanadium, Palladium oder Niob, sowie Verunreinigungen durch Nickel) oder andere in Suprakonstruktionen vorkommende zahnprothetische Materialien wie beispielsweise Zemente oder Kleber/ Kunststoffe (u. a. (Meth)Acrylate), kann differentialdiagnostisch die Durchführung eines ECT zielführend sein. Insbesondere für den Nachweis von Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber Nickel, Kobalt, Chromat und (Meth)Acrylaten stellt der ECT eine etablierte diagnostische Methode dar. Für die meisten anderen Metalle ist die Sensitivität und Spezifität des ECT unbekannt. Daher sollte ein ECT dieser Substanzen nur nach Abwägung erfolgen und das Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden [42-44]. Belege über eine ausreichende Validität des LTT in dieser Fragestellung sind begrenzt. Daher sollte der LTT erfahrenen Laboratorien vorbehalten sein und nicht als Routinediagnostik eingesetzt werden [43,45]. Der LTT kann im Einzelfall unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen als ergänzende Methode in einem mehrstufigen diagnostischen Ansatz integriert werden [44,46].

Wir verweisen an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie „Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln“, AWMF-Register-Nr.: 013-018, 2019.

5.3.1.2 Therapieempfehlungen

Evidenzbasierte Empfehlung 8: Therapieoptionen bei Titanunverträglichkeit	
Für Patienten mit vermuteter Titanunverträglichkeit können auch dentale Keramikimplantate als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Wir verweisen an dieser Stelle auf die S3 Leitlinie Keramikimplantate (AWMF Registernummer 083-039). Abstimmung: 51/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens
Literatur: Vrbova et al. 2020 [39], Osman et al. [47], Siddiqi et al. [20]	
Qualität der Evidenz: gering ⊕⊕⊖⊖	

Hintergrund:

Eine daraus resultierende Indikation zur Explantation eines Titanimplantats ist äußerst streng zu stellen. Die Therapie der periimplantären, Biofilm assoziierten Infektion soll zunächst leitlinienkonform erfolgen.

Wir verweisen an dieser Stelle auf die S3-Leitlinie Die Behandlung periimplantärer Infektionen an Zahnimplantaten (AWMF Registernummer 083 - 023).

Da für kieferorthopädische Verankerungsschrauben keine keramischen Alternativprodukte zur Verfügung stehen, sollte auf konventionelle Verankerungsmaßnahmen zurückgegriffen werden.

Bisher ist die Titanunverträglichkeitsreaktion in der Literatur nicht ausreichend belegt und ein valider diagnostischer Nachweis ist fraglich. In Studien zeigen sich jedoch Hinweise, dass die entzündete Umgebung (Periimplantitis/Mukositis) mit einer höheren periimplantären Titanpartikelbelastung einhergeht. Makrophagenstimulationstests versuchen diese individuelle Immunreaktion in-vitro zu analysieren. Belegt ist auch, dass Patienten bezüglich ihrer individuellen Entzündungsreaktion genetische Prädispositionen besitzen, welche in genetischen Tests nachgewiesen werden können. Die aktuell zur Verfügung stehenden Tests sind daher als hinweisende Diagnostik zu betrachten. Die Abgrenzung zwischen einer triggernden bakteriellen Entzündung und möglichen immunologischen Inflammation aufgrund von Titanpartikeln ist damit bisher nicht mit ausreichender Evidenz möglich.

6 Wichtige Forschungsfragen

Von klinischem Interesse ist insbesondere die Frage der pathogenetischen Ursache von Unverträglichkeitsreaktionen auf Implantatmaterialien sowie ihre diagnostische Sicherung durch verlässliche Tests. Insbesondere sollte die Rolle der Titanpartikel als Ursache der Aktivierung von Makrophagen mit der Folge proinflammatorischer Zytokinfreisetzung weiterführend untersucht werden.

7 Zusammenfassung

Um eine therapeutische Entscheidung zu treffen, ist die klinische Symptomatik der Patienten, welche sich durch eine lokale, immunologisch bedingte Entzündungsreaktion mit nachfolgend gestörter ossärer Integration äußert, ausschlaggebend. Klassische Allergietests, wie der ECT oder der LTT sind in Bezug auf die Fragestellung einer Titanunverträglichkeit nicht zielführend, da diese Tests T-Zell vermittelte Allergien anzeigen, welche eine Titanunverträglichkeit nicht darstellt. Eine Explantation stellt immer die Ultima Ratio dar. Als Grund einer Unverträglichkeitsreaktion muss bedacht werden, dass in Suprakonstruktionen oder Legierungen vorkommende andere Metalle und Verunreinigungen eine Kontaktsensibilisierung auslösen können.

Bei einer vermuteten titanbedingten lokalen immunologisch bedingten Entzündungsreaktion mit nachfolgend gestörter ossärer Integration können dentale Keramikimplantate als Therapieoption in Betracht gezogen werden.

8 Informationen zu dieser Leitlinie

8.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

8.1.1 Koordination und Kontaktadresse

- Federführende Autorin: Dr. Lena Katharina Müller-Heupt
- Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas

8.1.2 Autoren

- Dr. Lena Katharina Müller-Heupt
- Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas
- Prof. Dr. Christoph Bourauel
- Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser
- Lutz Höhne
- Rainer Struck
- Dr. Jörg-Ulf Wiegner
- Prof. Dr. Anne Wolowski

8.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Abkürzung	Mandatsträger	IE liegt vor
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Prof. Dr. Fouad Khoury	ja
Berufsverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa	BDIZ EDI	Dr. Stefan Liepe	ja
		Dr. Wolfgang Neumann	ja
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen	BDO	Dr. Markus Blume	ja
		Dr. Dr. Wolfgang Jakobs	ja
		Dr. Mathias Sommer, MSc	ja
		Dr. Martin Ullner	ja
Bundesverband der Kehlkopferoperierten e.V.		Karin Dick	ja
Bundeszahnärztekammer	BZÄK	Dr. Jens Nagaba	ja
Deutsche Gesellschaft für Alterszahnmedizin	DGAZ	Dr. Jörg Munack, MSc, MSc	ja
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin	DGÄZ	Dr. Torsten Conrad	ja
		Dr. Sarah Al-Maawi	ja

		PD Dr. Jonas Lorenz	ja
		Dr. Karina Obreja	ja
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.	DGI	Prof. Dr. Florian Beuer MME	ja
		PD Dr. Kristian Kniha	ja
		Dr. Dr. Daniel Thiem	ja
		Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz	ja
		Dr. Christian Hammächer	ja
		PD Dr. Dr. Keyvan Sagheb	ja
		Dr. Lena Müller-Heupt	ja
		Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas	ja
		Dr. Dr. Anette Strunz	ja
		Prof. Dr. Dr. Shahram Ghanaati	ja
		Prof. Dr. Dr. Dr. Robert Sader	ja
		Prof. Dr. Frank Schwarz	ja
		Prof. Dr. Dr. Hendrik Terheyden	ja
		Dr. Jan Tetsch, MSc, MSc	ja
		PD Dr. Dr. Hendrik Naujokat	ja
		Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang	ja
		Prof. Dr. Dr. Christian Walter	ja
		PD Dr. Dr. Eik Schiegnitz	ja
		Katrin Reinicke	ja
		Dr. Jochem König	ja
		Dr. Juliane Wagner	ja
		Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Anton Sculean	ja
		Dr. Ausra Ramanauskaite	ja
		Prof. Dr. Tobias Fretwurst	ja
		Dr. Carla Schliephake	ja
		Prof. Dr. Michael Stimmelmayer	ja
		Lorena Cascant Ortolano	ja
		Prof. Dr. Benedikt Spies	ja

		PD Dr. Kathrin Becker, MSc	ja
		Prof. Dr. Ralf Kohal	ja
		Prof. Dr. Robert Nölken	ja
		PD Dr. Stefan Wentaschek	ja
		Dr. Kawe Sagheb	ja
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie	DGKFO	Prof. Dr. Christoph Bourauel	ja
		Prof. Dr. Sebastian Zingler	ja
		Prof. Dr. Christopher Lux	ja
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Dr. Dr. Martin Bonsmann	ja
		Dr. Dr. Martin Keweloh	ja
		Dr. Dr. Jörg Wiegner	ja
		Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake	ja
		Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann	ja
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V.	DG PARO	PD Dr. Raluca Cosgarea	ja
		Prof. Dr. Henrik Dommisch	ja
Deutsche Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin e. V.	DEGUZ	Lutz Höhne	ja
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V.	DGZMK	Dr. Eleonore Behrens	ja
		Dr. Mohamed Sad Chaar	ja
		Prof. Dr. Anne Wolowski	ja
		PD Dr. Aydin Gülses	ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie	DGZI	Prof. Dr. Michael Gahlert	ja
		PD Dr. Stefan Röhling	ja
		Dr. Navid Salehi	ja
		Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser	ja
		Dr. Arzu Tuna	ja
		PD Dr. Dr. Pit Voss	ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Jörg Beck	ja
Selbsthilfenetzwerk Kopf-Hals-M.U.N.D.-Krebs e.V.	SHG Mundkrebs	Thomas Müller	ja
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen	VDZI	Rainer Struck	ja
	VFM	Sylvia Gabel	ja

Verband medizinischer Fachberufe e.V.		Karola Will	ja
---------------------------------------	--	--------------------	----

Die nachfolgenden Fachgesellschaften wurden im Prozess angefragt. Es erfolgte keine Rückmeldung in Bezug auf eine Beteiligung.

- Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
- Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
- Deutsche Gesellschaft für Computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ)
- Sichtbar e.V.
- Freier Verband Dt. Zahnärzte
- Österreichische Gesellschaft für Implantologie (ÖGI)

Die Bearbeitung dieser Leitlinie erfolgte in einer **Arbeitsgruppe**. Die Mitglieder dieser Arbeitsgruppe waren:

Fachgesellschaft/ Organisation	Abkürzung	Mandatsträger	IE liegt vor
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.	DGI	Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas	ja
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie	DGKFO	Prof. Dr. Christoph Bourauel	ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie	DGZI	Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser	ja
Deutsche Gesellschaft für Umwelt-ZahnMedizin e. V.	DEGUZ	Lutz Höhne	ja
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.	DGI	Dr. Lena Katharina Müller-Heupt	ja
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen	VDZI	Rainer Struck	ja
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Dr. Dr. Jörg Wiegner	ja
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V.	DGZMK	Prof. Dr. Anne Wolowski	ja

8.1.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten erstellt. Beide unten genannten Patientenvertreter waren voll stimmberechtigt.

Fachgesellschaft/ Organisation	Abkürzung	Mandatsträger	IE liegt vor
Bundesverband der Kehlkopfooperierten e.V.		Karin Dick	ja
Selbsthilfenetzwerk Kopf-Hals-M.U.N.D-Krebs e.V.	SHG Mundkrebs	Thomas Müller	ja

8.1.5 Methodik

- Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF)
- Dr. Monika Nothacker (AWMF)
- Dr. Cathleen Muche-Borowski (AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin)
- PD Dr. Dr. Eik Schiegnitz, M.Sc. (DGI, Leitlinienbeauftragter)
- Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)
- Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)
- Dr. Anke Weber, M.Sc. (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

8.2 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020.
(<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>)

Für die genaue Methodik verweisen wir auf den Leitlinienreport.

8.3 Literaturrecherche

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.4 Evidenzbewertung

In Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe wird die Gesamtqualität der Evidenz zum definierten Endpunkt demzufolge als hoch = ++++ /moderat= +++/gering= ++/sehr gering=+ bewertet. RCT wurden nach Cochrane Risk of Bias Tool I bewertet, Kohortenstudien in Anlehnung an die New Castle-Ottawa Skala und Fallserien in Anlehnung an MOGA et al, 2012.

Eine ausführliche Beschreibung zur Evidenzbewertung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.5 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte auf der Konsensuskonferenz, moderiert durch die unabhängige AWMF-Moderatorin Frau Prof. Dr. Ina Kopp. Am ersten Tag der Konsensuskonferenz wurde analog einem nominalen Gruppenprozess in Kleingruppen gearbeitet. Die Kleingruppen wurden hierbei jeweils durch zuvor methodisch eingewiesene Moderatoren angeleitet und zeitweilig durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Prof. Ina Kopp auditert. Am zweiten Tag erfolgten die Vorstellung und Abstimmung der Leitlinienthemen im Plenum im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.6 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

8.6.1 Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Graduierung der Empfehlungen richtete sich nach der Evidenzstärke der zugrundeliegenden Literatur. Grundsätzlich findet folgendes Schema Anwendung:

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung
soll/ wir empfehlen	soll nicht / wir empfehlen nicht	starke Empfehlung
sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	Empfehlung
kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	Empfehlung offen

8.6.2 Feststellung der Konsensstärke

Alle Empfehlungen wurden im starken Konsens verabschiedet. Ein starker Konsens wurde erzielt bei > 95% Zustimmung zu einer Empfehlung, dies war für alle abgestimmten Empfehlungen der Fall.

Klassifikation der Konsensstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 bis 75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

9 Redaktionelle Unabhängigkeit

9.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unabhängig und neutral.

Die Finanzierung der Arbeiten zur Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI e.V.). Dabei hatte die finanzierende Organisation keinen über das nominale Abstimmungsrecht hinausgehenden inhaltlichen Einfluss auf die Leitlinienerstellung.

Die Räumlichkeiten, die Hotelübernachtungen und die Verpflegung bei der Leitlinienkonferenz wurden durch die DGI e.V. finanziert. Die Reisekosten der Leitlinien-Autoren und der Leitlinien-Koordinatoren wurden durch die DGI e.V. erstattet. Die Reisekosten der Mandatsträger wurden durch die jeweils entsendende Fachgesellschaft erstattet. Die externe Beratung und Moderation durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterinnen wurde durch die DGI e.V. getragen.

9.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe (Autorinnen und Autoren, Teilnehmende an der Leitlinienkonferenz) nutzten das gültige AWMF- Formular (Stand 01.11.2020) zur Erklärung sekundärer Interessen und legten dieses im Vorfeld der 5. DGI Leitlinienkonferenz vor. In der Geschäftsstelle der DGI e.V. sind die Originale hinterlegt. Die Interessenerklärungen wurden durch Dritte (Frau Prof. Kopp und PD Dr. Dr. Schiegnitz) in Bezug auf thematischen Bezug zur Leitlinie und Relevanz (gering, moderat, hoch) bewertet sowie Maßnahmen zum Umgang mit Interessenkonflikten vorgeschlagen. Die Bewertung und die vorgeschlagenen Maßnahmen wurden zu Beginn der 5. DGI Leitlinienkonferenz im Plenum vorgestellt. Bei gegebenem thematischem Bezug zur Leitlinie erfolgte folgende Bewertung:

- Als **geringe Interessenkonflikte** wurde definiert: weniger als 10 Vorträge/Kongressbeiträge mit direktem thematisch Bezug zum Leitlinienthema, indirekte Interessen durch Engagement in implantologisch orientierter Fachgesellschaft/Stiftung sowie klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte auf dem Gebiet der Implantologie
- Als **moderate Interessenkonflikte** wurde definiert: mehr als 10 Vorträge/Kongressbeiträge oder Advisory Board/Berater-Tätigkeiten mit direktem thematisch Bezug zum Leitlinienthema
- Als **hohe Interessenkonflikte** wurde definiert: Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft)

Personen mit moderaten Interessenkonflikten enthielten sich bei der Abstimmung. Der Koordinator der Leitlinie enthielt sich grundsätzlich. Eine tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen, der Bewertung, und des Managements von Interessenkonflikten liegt dieser Leitlinie als Anhang bei.

Um etwaige Einflüsse aufgrund von geringen sekundären Interessen zu minimieren, wurde die Leitlinie in enger Zusammenarbeit gemeinsam von einem Kernteam erstellt:

- Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas
- Prof. Dr. Christoph Bourauel
- Dr. Elisabeth Jacobi-Gresser
- Lutz Höhne
- Dr. Lena Katharina Müller-Heupt
- Rainer Struck
- Dr. Dr. Jörg Wiegner
- Prof. Dr. Anne Wolowski

Der Koordinator, Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, enthielt sich bei allen Abstimmungen.

10 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie zwischen dem 10.06.2022 und dem 12.12.2022 zu. Abschließend stimmten die Vorstände der federführenden Fachgesellschaften vom 20.04.2023 bis 15.05.2023 Publikation zu.

11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Stand der Leitlinie: 12.12.2022
Gültig bis: 11.12.2027

Die Leitlinie ist ab 12. Dezember 2022 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die federführende Autorin, Dr. Lena Katharina Müller-Heupt - lena_katharina.mueller@unimedizin-mainz.de - gesendet werden.

12 Implementierung

Die Leitlinie sowie die Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Publikation auf der Homepage der DGI, DGMKG, DGZMK
- Publikation im Leitlinienregister der AWMF
- Publikationen in der DZZ, DZZ International und zm
- Wissenschaftliche Publikation im IJID

13 Verwertungsrechte

Die Teilnehmenden der Leitliniengruppe als Urheber eines wissenschaftlichen Werkes wurden schriftlich über die Übertragung des Nutzungsrechts für die Publikation der Leitlinie auf den Internetseiten der AWMF, DGZMK und anderen Fachgesellschaften sowie die Publikation in wissenschaftlichen Zeitschriften der Fachgesellschaften, zm, Kammerzeitschriften etc. informiert. Die schriftlichen Zustimmungen der Teilnehmenden liegen dem Leitlinienbüro der DGZMK vor. Die kostenlose Nutzung der Inhalte der Leitlinie seitens der Adressaten entspricht dem Satzungszweck der wissenschaftlichen Fachgesellschaften.