

Persönliche PDF-Datei für Frank Halling

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Einfluss systemisch wirksamer Medikamente auf dentale Implantate – eine Übersicht

DOI 10.1055/s-0043-118523

ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt 2017; 126:
494–499

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0044-166X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Einfluss systemisch wirksamer Medikamente auf dentale Implantate – eine Übersicht

Frank Halling

In den vergangenen Jahrzehnten wurde in der Implantologie der Fokus überwiegend auf technische und biologische Aspekte gelegt. Seit Kurzem rückt der potenzielle Einfluss der Patientenmorbidity auf dentale Implantate immer stärker in den Vordergrund. In diesem Zusammenhang ist die Dauermedikation des Patienten ein wesentlicher Faktor. Die vorliegende Übersichtsarbeit geht auf die wichtigsten systemisch applizierten Arzneimittel(gruppen) ein, bei denen Auswirkungen auf die Einheilung und/oder die Langzeitstabilität von Implantaten bekannt sind oder diskutiert werden.

Einleitung

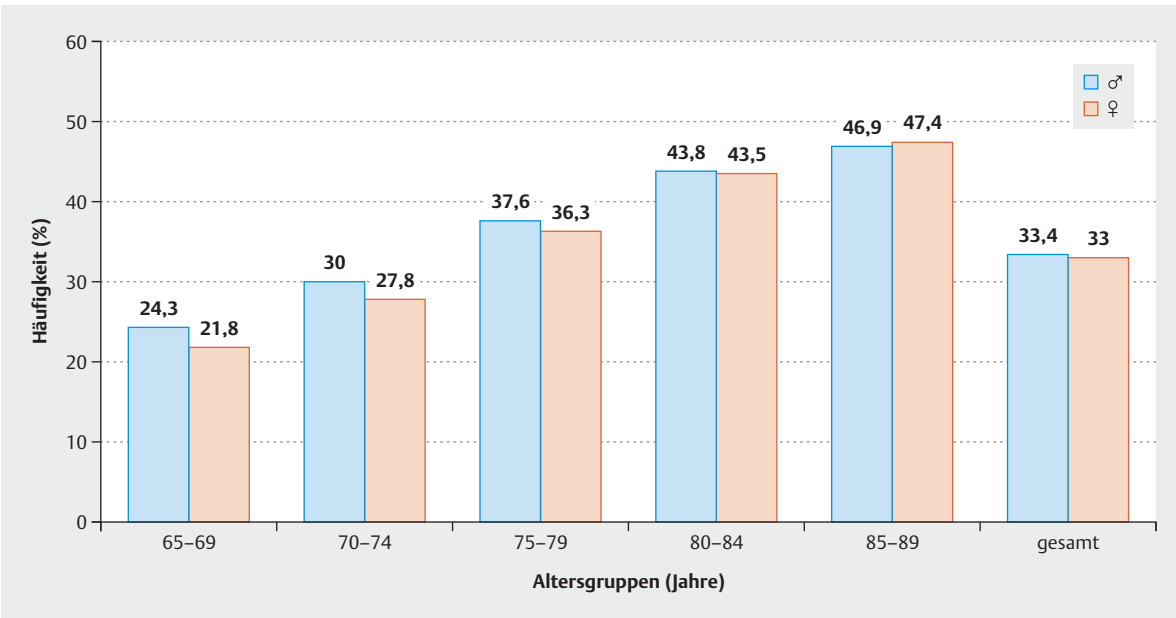
Die Indikation für Implantate wird aufgrund fortschreitender Erkenntnisse zur Knochenheilung und der zunehmenden Vielfalt an Implantattypen, die für unterschiedlichste anatomische Gegebenheiten anwendbar sind, immer stärker ausgeweitet. Damit werden auch vermehrt Patienten implantologisch behandelt, bei denen früher eine Indikationsstellung aufgrund von Allgemeinerkrankungen, lokalen Befunden der Mundhöhle oder auch spezifischen Medikationen nur mit Einschränkungen oder gar nicht möglich war [1–3]. Leider ist das Evidenzlevel bei implantologischen Studien zur Bedeutung von Systemerkrankungen und/oder allgemeinmedizinischen Medikationen eher gering und die Ergebnisse sehr heterogen [4]. Eine Festlegung auf allgemeine Leitlinien ist aufgrund der ungenügenden Datenlage, insbesondere des Fehlens randomisierter, prospektiver Studien, schwierig [2].

Allgemeine Aspekte

Es ist allgemein bekannt, dass sich der Anteil alter und sehr alter Menschen in Deutschland in den nächsten Jahren deutlich erhöhen wird. So wird der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland von zurzeit etwa 23% bis 2060 auf etwa 34% ansteigen, bei den über 80-Jährigen wird sich der Anteil von aktuell 8% auf 14% im Jahr 2060 erhöhen [5]. Die demografische Entwicklung wird in absehbarer Zukunft verstärkt dazu führen, dass immer mehr ältere und auch betagte Menschen zahnmedizinische Leistungen wie Implantate in Anspruch nehmen werden.

Zum Einfluss des Patientenalters selbst auf den Erfolg einer Implantation gibt es widersprüchliche Daten [6–9]. Insgesamt scheint der Faktor Patientenalter aber eher von untergeordneter Bedeutung zu sein. Von besonderer Tragweite ist allerdings die Tatsache, dass ältere Patienten mittlerweile sehr oft multimorbide und multimedikamentiert sind und damit definitionsgemäß unter 2 oder mehr Krankheiten leiden und regelmäßig 5 und mehr Medikamente einnehmen (Polypharmazie). Etwa die Hälfte der über 65-Jährigen in Deutschland weist 3 oder mehr relevante Krankheiten auf [10]. Bei etwa 33% dieser Altersgruppe liegt laut Arzneimittelreport der Barmer/GEK 2013 eine kumulative Polypharmazie mit 5 oder mehr verordneten Wirkstoffen vor. Von allen Versicherten mit einer Polypharmazie nehmen mehr als 60% 5–7 Wirkstoffe ein [11] (► **Abb. 1**).

Eine aktuelle Querschnittsuntersuchung zeigt, dass periimplantäre Erkrankungen bei einer Dauermedikation allgemein etwa 3-mal häufiger auftreten als ohne Medikation [12]. Da allgemeinmedizinische Aspekte neben dem Gesundheitszustand des Kausystems bereits einschränkende oder risikohörende Vorbedingungen für eine Implantation ergeben können [13], ist die Abfrage der Dauermedikation auch zur Vermeidung von Zwischenfällen von besonderer Relevanz [14]. Zwischen 40 und 50% der Patienten in zahnärztlichen Praxen nehmen 1 oder mehrere Medikamente ein [15], und je nach Altersstruktur haben ca. 10 bis 20% der Patienten relevante Risikofaktoren [16]. Der Zahnarzt als „Organspezialist“ sieht sich in Zukunft zunehmend vor die Aufgabe gestellt, eine den individuellen Bedürfnissen und Besonderheiten des alternden Patienten entsprechende, interdisziplinär vernetzte Behandlungsplanung vorzunehmen [17].



► **Abb. 1** Anteile der Patienten mit Polypharmazie in verschiedenen Altersgruppen (Daten nach Glaeske und Schickanz [11]).

Systemische Medikationen als Risikofaktor

Bisphosphonate (BP), RANKL-Antikörper und Angiogenesehemmer

Bisphosphonate gehören einer Medikamentengruppe an, die seit den 1980er-Jahren für diagnostische und therapeutische Zwecke bei Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten entwickelt wurde. Im Jahr 2003 wurde von Marx zum 1. Mal die BP-ONJ (= bisphosphonate associated necrosis of the jaws) beschrieben [18]. Mittlerweile sind weltweit zahlreiche Fälle dokumentiert worden [19, 20]. In den letzten Jahren kamen in der Krebstherapie andere „bone modifying agents“ wie das Antiresorptivum Denosumab und Angiogenesehemmer wie Bevacizumab oder Sunitinib hinzu. Auch für diese neuen Wirkstoffe sind inzwischen Osteonekrosen des Kiefers beschrieben worden [21].

In einem aktuellen Review sollte auf der Basis der aktuellen Literatur analysiert werden, für welche Patientengruppe mit antiresorptiver Therapie Zahnimplantate einen Vorteil haben können in Bezug auf die orale Rehabilitation und die Lebensqualität, ohne das Risiko einer bisphosphonatassoziierten Kieferknochennekrose einzugehen. Es zeigte sich, dass es im Rahmen der 50 letztlich ausgewählten Publikationen nur sehr wenige belastbare Daten gibt, wobei es sich dabei mehrheitlich um retrospektive Fallreihen handelte. Die Autoren schlussfolgern, dass eine erfolgreiche Implantattherapie bei Patienten mit antiresorptiver Therapie möglich ist. Allerdings

muss der Patient über die Möglichkeit der Entwicklung von Osteonekrosen aufgeklärt werden. Eine individuelle Risikobewertung sei wesentlich, wobei alle wundheilungskompromittierenden Krankheiten und Medikamente berücksichtigt werden müssen. Zudem sollten nach Möglichkeit Knochenaugmentationen vermieden werden und eine perioperative antimikrobielle Prophylaxe erfolgen [22].

Im Juli 2016 haben die Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI) und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde (DGZMK) erstmals eine S3-Leitlinie zur kaufunktionellen Rehabilitation bei Zahnunterzahl bzw. Zahnverlust bei Patienten unter Antiresorptivtherapie entwickelt [23]. Für das Risiko der Entwicklung einer medikamentenassoziierten Osteonekrose sind neben der antiresorptiven Medikation inklusive der Dauer der Therapie und der Grunderkrankung unter anderem auch patientenindividuelle, meist enorale Faktoren entscheidend. Zwar könne durch die Verwendung dentaler Implantate tegumental getragener Zahnersatz und in der Folge Prothesendruckstellen und gegebenenfalls auch Osteonekrosen vermieden werden, allerdings können Implantate durch die gestörte Integrität der Mundschleimhaut auch selbst Osteonekrosen auslösen. Die Leitlinie geht von der Erstvorstellung mit der Erhebung der individuellen Risikoevaluation bis zur risikoadaptierten Nachsorge auf die einzelnen Behandlungsschritte einer potenziellen implantologischen Therapie bei Patienten unter antiresorptiver Therapie ein. In ► **Tab. 1** ist eine Zusammenfassung der Kriterien aufgelistet, die mit einem geringeren oder höheren Osteonekrosenrisiko bei Implantationen einhergehen.

► **Tab. 1** Kriterien für oder gegen eine Implantation während einer antiresorptiven Therapie (Daten nach Grötz u. Walter [24]).

pro Implantation bei antiresorptiver Behandlung	kontra Implantation bei antiresorptiver Behandlung
anamnestisch keine bekannte Osteonekrose	bestehende oder vorausgegangene Osteonekrose
gute onkologische Prognose	schlechte onkologische Prognose
keine Infektionsherde	bestehende Infektionsherde
keine scharfen Knochentrabekel (radiologisch keine persistierenden Alveolen)	klinisch und radiologisch schlechtes „Bone remodeling“/ fehlende Knochenneubildung
gute Patientencompliance	schlechte Patientencompliance
gute Mundhygiene	schlechte Mundhygiene
keine Neigung zu Prothesendruckstellen	häufige Prothesendruckstellen
hohe Indikationsstärke für Implantate	keine zwingende Indikation für Implantate
keine Augmentation notwendig	Augmentation erforderlich

► **Tab. 2** Wichtige Studien zu Implantatverlusten im Rahmen einer oralen Bisphosphonattherapie.

Autoren	Patienten	Implantate	Implantatverluste
Fugazatto et al. [32]	61	169	0
Grant et al. [33]	115	468	2
Bell u. Bell [34]	42	101	5
Martin et al. [26]	589	?	16 Patienten mit Verlusten
Zahid et al. [28]	26	51	3

Im Rahmen des perioperativen Managements ergaben sich keine belastbaren Daten für ein zeitweiliges Absetzen der Antiresorptiva („drug holiday“), eine perioperative systemische Antibiotikaphylaxe sollte stattfinden. Diese kann auch prolongiert bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung erfolgen [25].

Zurückliegende Studien und Metaanalysen beziehen sich überwiegend auf Implantatpatienten mit primärer Osteoporosetherapie und damit geringer dosierter BP-Medikation [26–28].

In einer Metaanalyse der wichtigsten, zumeist retrospektiven Humanstudien, welche die Implantatbehandlungen unter längerfristiger oraler Bisphosphonatgabe bei Osteoporose betrafen, trat keine implantatassoziierte BP-ONJ auf. Das Implantatüberleben war mit 86–100% nach mindestens 1 Jahr Nachbeobachtungszeit jedoch tendenziell ungünstiger als bei gesunden Patienten [29] (► **Tab. 2**). Allerdings scheint das Risiko für eine BP-ONJ bei oraler gegenüber einer intravenösen BP-Applikation ein eher seltenes Ereignis zu sein [29, 30]. Andere Autoren sprechen nur bei einer oralen Gabe von BP bis zu einer 5-jährigen Dauer von einer sicheren Prozedur hinsichtlich des Risikos einer BP-ONJ [31].

Interessanterweise scheint das Ausmaß der Knochenneubildung zu Beginn der BP-Therapie nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein, sodass notwendige Implantate eher

vor oder zu Beginn einer BP-Therapie inseriert werden sollten [29]. Bei Hochrisikopatienten mit einer intravenösen BP-Gabe (z. B. bei Malignom) sind Implantatinsertionen weiterhin kontraindiziert [3, 31]. Dies gilt auch nach einer abgelaufenen BP-ONJ [35].

Zur Frage der Osteonekrosen bei Patienten mit Denosumabtherapie oder den Angiogenesehemmern (z. B. Sunitinib) gibt es in der Literatur kaum Angaben [36, 37]. Aufgrund der ähnlichen antiresorptiven Eigenschaften sollte wie bei Patienten unter Bisphosphonattherapie vorgegangen werden [23]. Im Gegensatz zu BP ist beim Denosumab jedoch damit zu rechnen, dass nach 6 Monaten der größte Teil des antiresorptiven Effektes verschwunden ist [38].

Zusammenfassend lässt sich aus der aktuellen Studienauswertung keine abschließende Bewertung der Häufigkeit von implantatassoziierten ONJ ableiten. Bei oraler BP-Medikation ist eine Osteonekrose zwar selten, aber nicht unmöglich. Eine Aussage zur Überlebensrate von Implantaten im Umfeld einer i. v. Medikation mit BP ist ebenfalls nicht fundiert möglich. Nach der prothetischen Versorgung spielt die Periimplantitis offensichtlich die führende Rolle als Auslöser einer ONJ, was in der langfristigen Betreuung dieses Patientenkollektivs zu berücksichtigen ist [39]. Patienten, die BP oder andere antiresorptive Substanzen erhalten haben, müssen sehr individuell vom behandelnden Implantologen beurteilt werden. Das



► **Abb. 2** a Candidabefall der linken Zungenseite bei Diabetikerin mit COPD und Kortikosteroidinhalation. b Candidabefall der linken Wange bei gleicher Patientin.

Risiko einer Osteonekrose ist stets gegen den zu erwartenden prothetischen Funktionsgewinn abzuwägen [29]. Auf jeden Fall sollte der Implantologe das chirurgische Trauma so gering wie möglich halten, eine Antibiotikaphylaxe und topische Antiseptika einsetzen und bei dem Patienten regelmäßig eine professionelle Zahnreinigung durchführen [39, 40].

Kortisontherapie/Immunsuppressiva

Die Gabe von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva hat sich bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Crohn, nephrotisches Syndrom) bewährt. Durch diese Therapie kann es zu einer vermehrten Kalziumausscheidung und dadurch zur Osteoporose oder auch zu einer diabetischen Stoffwechsellage kommen



► **Tab. 3** Operative Strategie bei der implantologischen Behandlung antikoagulierter Patienten.

Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar)	neue orale Antikoagulanzen (NOAK)
Einholen der aktuellen Gerinnungswerte (INR)	Zeitpunkt der letzten Einnahme präoperativ festlegen (12–24 h)
Abwarten, bis Gerinnung „passt“ – z. B. INR 2,0–2,5	postoperative Karenz ca. 12 h
kein Bridging notwendig	kein Bridging notwendig
bei Herzklappenersatz → zwingend Antibiotikaphylaxe	bei Dabigatran → Karenzzeiten sehr abhängig von Nierenfunktion!
keine extendierte Schnittführung	
subtile intraoperative Blutstillung	
Augmentationen (einschließlich Sinuslift) vermeiden	
bei Nachblutungen sofortige Blutstillung erforderlich	

[41]. Kortikosteroide bewirken neben der reduzierten Knochendichte eine erhöhte epitheliale Fragilität und eine Immunsuppression [42]. Es besteht jedoch keine Evidenz, dass die Verlustrate oder die perioperative Morbidität bei Implantaten durch die Kortisontherapie verändert ist [43]. Weiterhin wurde bei Patienten, die weniger als 10 mg/Tag Prednisolon erhalten, bisher von keinen negativen Ergebnissen nach oraler Chirurgie berichtet [44]. Allerdings sollte die Implantation in Abstimmung mit der Dauer und Intensität der Kortisontherapie sowie unter antibiotischer Prophylaxe erfolgen. Sofortbelastungen und umfangreichere Augmentationen sind Einzelfällen vorbehalten [45].

Inhalative Kortikosteroide werden bei schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt (COPD). Allerdings gelangen nur 10–20% der portionierten Dosis in die Lungen, während der Großteil im Oropharynx verbleibt [46]. Die Inhalation führt oft zu oropharyngealer Candidiasis (► **Abb. 2**) und kann zu intraoralen Wundheilungsstörungen führen [47]. Bei einem erhöhten Candidarisiko (z. B. Diabetiker oder immunsupprimierte Patienten) kann man auf Naseninhalatoren ausweichen.

Im Jahr 2006 wurden von Hwang u. Mitarbeitern die Einnahme von Immunsuppressiva als absolute Kontraindikation für eine Implantation gesehen [48]. Beim Menschen stellt die Gabe von Ciclosporin oder Methotrexat bei bekannter Veränderung des Knochenstoffwechsels (Osteoporose, Knochenmarksschäden) keine Kontraindikation zur Implantatinsertion dar [2]. Dies zeigen erfolgreiche Implantationen unter laufender Therapie mit Immunsuppressiva nach Leber- und Nierentransplantationen [49, 50]. Auch bei antiretroviraler Therapie bei HIV-positiven Patienten sind Implantate eine Behandlungsoption, unabhängig von der Viruslast und dem Therapieregime [51]. Allerdings ist die Evidenz sehr gering und der Langzeiterfolg unbekannt [43].

Medikation mit Antikoagulanzen

Neben den Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar) wurden in den letzten Jahren neue orale Antikoagulan-

zien (NOAK) zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen zugelassen. Hierzu zählen die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban (Handelsname Eliquis) und Rivaroxaban (Handelsname Xarelto) sowie der Thrombininhibitor Dabigatran (Handelsname Pradaxa). In Deutschland nehmen ca. 800 000–900 000 Menschen diese Medikamente ein. Jeder 20ste Patient über 65 Jahre erhält eine orale Antikoagulation [2]. Bei Patienten, die unter Antikoagulation stehen, ist eine Blutung im Rahmen implantologischer Maßnahmen häufiger und kann auch länger andauern [42]. Im Rahmen unkomplizierter Implantatinsertionen wird empfohlen, die Antikoagulation weiterzuführen [2, 16]. Während einige Autoren kein Problem darin sehen, auch unter fortgeführter Antikoagulation (INR 2,0–3,0) interforaminäre Implantate mit einer offenen Vestibulumplastik zu kombinieren [52], wird in anderen Publikationen unter laufender Antikoagulation von Mehrfachimplantationen, extensiven Lappenpräparationen oder Augmentationen abgeraten [2, 31, 43, 53]. In einer prospektiven Fallstudie bei 50 Patienten unter ununterbrochener Warfarin-Antikoagulation konnte belegt werden, dass mit einer standardisierten lokalen Blutstillung dentale Implantate sogar ambulant inseriert werden können. Gegenüber einer Kontrollgruppe von 109 Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutungskomplikationen [54]. Die Arbeitsgruppe um Gomez-Moreno untersuchte Blutungskomplikationen bei Patienten, die mit Dabigatran bzw. Rivaroxaban antikoagulatorisch behandelt wurden. Bei Dabigatran kann eine Implantattherapie sicher 12 h nach der letzten Einnahme unter lokalen hämostatischen Maßnahmen (Tranexamsäure) erfolgen [55], bei Rivaroxaban fand sich unter weiter andauernder Einnahme kein statistischer Unterschied in den Blutungsereignissen zwischen der Test- und der Kontrollgruppe [56].

Wesentliche Punkte, die bei der implantologischen Behandlung antikoagulierter Patienten zu beachten sind, sind in ► **Tab. 3** aufgelistet.

Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (100 mg/Tag) wird überwiegend zur Herzinfarkt- und Schlaganfallpro-

phylaxe eingesetzt. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen ist gering und wiegt das Risiko einer möglichen Thrombembolie nicht auf. Ein Absetzen vor dentoalveolären Eingriffen, also auch Implantationen, ist nicht notwendig [43]. Zur Blutungsprophylaxe ist auch der postoperative Einsatz einer Tranexamsäure-Mundspülung (10 ml einer 5%igen Lösung Gew./Vol.) zu erwägen [47].

Effekte anderer Medikamentengruppen

In jüngster Zeit wurde in einer Arbeitsgruppe um den Kanadier Tamimi untersucht, inwieweit die regelmäßige Einnahme vielfach verordneter Arzneigruppen Einfluss auf die Haltbarkeit von Implantaten hat. In einer retrospektiven Studie zum Einfluss von Betablockern (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) wurde festgestellt, dass im Untersuchungszeitraum nur 0,6% der Implantate bei Patienten mit Betablockern verloren gingen, während es in der Kontrollgruppe 4,1% waren. Dies könnte nach Meinung der Autoren die 1. Studie sein, die eine höhere Überlebensrate von Zahnimplantaten in Verbindung mit einer systemischen Medikamentengabe aufzeigt [57]. Hingegen wiesen Patienten, die regelmäßig Protonenpumpenhemmern (z. B. Pantoprazol) gegen Sodbrennen einnahmen, eine Implantatverlustrate von 6,8% auf, während es in der Kontrollgruppe lediglich 3,2% waren. Das Risiko für ein Implantatversagen lag bei der Testgruppe um den Faktor 1,73 höher als in der Kontrollgruppe [58]. Schließlich wurde für die Gruppe der Patienten mit SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Citalopram), die heute bevorzugt für die Therapie von Depressionen und Angststörungen eingesetzt werden, ein mehr als 5-fach höheres Risiko für einen Implantatverlust im Untersuchungszeitraum von 6 Jahren festgestellt. Die Verlustrate betrug 10,6% für Patienten mit SSRI und 4,6% für die Kontrollgruppe ohne SSRI [59].

Diese Studien sind deshalb von großer Bedeutung, da Wirkstoffe aus allen 3 Gruppen zu den am häufigsten verordneten Medikamenten weltweit gehören. In Deutschland sind Pantoprazol, Metoprolol und Bisoprolol unter den 10 am häufigsten verordneten Wirkstoffen zu finden, während die SSRI die bei Weitem größte Gruppe der Antidepressiva darstellen [60].

Nicht zu vernachlässigen ist die Einnahme von rezeptfreien Medikamenten. Viele Menschen halten diese Arzneimittel für unbedenklich und frei von Nebenwirkungen und lesen die Packungsbeilagen nicht [61, 62]. Allerdings ist bekannt, dass für bis zu 50% der älteren Patienten ein Risiko von Nebenwirkungen rezeptfreier Medikamente besteht [63]. Hier ist als Beispiel die Acetylsalicylsäure als Bestandteil vieler frei verkäuflicher Kopfschmerzmittel zu nennen.

Fazit

Die Abschätzung des Implantationsrisikos bei systemischer Medikation ist noch sehr schwierig und unübersichtlich. Es fehlen sowohl größere Patientenkollektive unter genau definierten Krankheits- bzw. Medikationskriterien als auch prospektive, longitudinale Studien. Aufgrund der Komplexität der Thematik sind aussagekräftige Ergebnisse eher schwierig zu erzielen. Insbesondere fehlen Studien zu kombinierten Risikofaktoren. Die wichtigste Erwägung für den Langzeiterfolg im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen und Medikationen ist wohl nicht das Vorliegen des Leidens an sich, sondern wie gut es systemisch eingestellt ist [43].

Bei allen Risiken, die sich aus der Medikation ergeben, ist stets eine Abwägung zwischen dem durch die Implantation erzielten prothetischen Funktionsgewinn und den möglichen Komplikationen vorzunehmen. Diese Abwägung sollte im Rahmen einer umfassenden Patientenaufklärung erfolgen, wobei auch der Hinweis auf Alternativen zum Implantat nicht fehlen sollte.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Über die Autoren

Frank Halling

Dr. med. Dr. med. dent., seit 1993 niedergelassen in eigener Praxis in Fulda, Lehrbeauftragter an der Abt. für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Marburg.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling

Gesundheitszentrum Fulda
Praxis für MKG-Chirurgie
Gerloser Weg 23a
36039 Fulda
Dr.Halling@t-online.de

Literatur

Literatur beim Verfasser

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-118523>
ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt 2017; 126: 494–499
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0044-166X