

Diplomarbeit

**Einfluss peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die  
postoperative Morbidität nach operativer  
Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer**

eingereicht von

**Christoph Hofer**

Mat.Nr.: 0110321

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahnmedizin**

**(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

**Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse

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 verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am .....

*Unterschrift*

## **Danksagung**

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

Weiters danke ich Herrn OA Dr. Stephan Acham für die umfassende Betreuung während des gesamten Zeitraums meiner Diplomarbeit. Er hat sich stets für Fragen und Probleme meinerseits Zeit genommen und mit wertvollen Hinweisen und Ratschlägen das Zustandekommen dieser Arbeit wesentlich erleichtert.

Darüber hinaus danke ich Frau Mag. Andrea Berghofer, Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, Frau Renate Pirkmayer, Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen in Wien und Herrn Mag. pharm. Hans-Peter Kranabrtl, Krankenhausapotheke Bad Ischl, für Ihre Unterstützung.

An dieser Stelle ist es mir ein Anliegen all jenen Personen meinen Dank auszusprechen, die mir während der Studienzeit eine Stütze und Hilfe waren. Insbesondere meinem Vater und seiner Ehefrau, meiner Schwester, meiner Freundin Babara und ihren Eltern.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die in Gedanken immer bei mir war und diesen für mich wichtigen Moment leider nicht mehr miterleben durfte.

Abschließend danke ich noch meinen Freunden und StudienkollegInnen mit denen ich in den letzten Jahren viel Zeit verbracht habe.

## Zusammenfassung

Die operative Weisheitszahnentfernung ist eine der häufigsten oralchirurgischen Eingriffe und zudem im operativen Vorgehen einfach zu standardisieren. Dieser operative Eingriff bedingt ein Weichgewebs- und Knochen trauma mit einer entsprechenden posttraumatischen Entzündungsreaktion. Diese kommt unter anderem in Schmerz, Schwellung und Kieferklemme und somit einer postoperativen Einschränkung der Lebensqualität für den/die PatientIn zum Ausdruck.

Neben einem möglichst atraumatischen Operationsvorgang kann die postoperative Morbidität auch durch Arzneimittel reduziert werden: Neben nichtsteroidalen Antirheumatika finden Morphinderivate, Muskelrelaxantien und Cortisone Anwendung.

Durch Literaturrecherchen wurde der Einfluss von verschiedenen Cortisonpräparaten und deren Applikationsform, -dauer, -zeitpunkt und Dosierung auf die postoperative Morbidität nach Weisheitszahnentfernung evaluiert.

Es wurde entschieden eine prospektive randomisierte doppelblinde placebokontrollierte crossover Studie am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz mit dem Cortison Methylprednisolon bei einer einmaligen präoperativen peroralen Gabe von 1mg/kg Körpergewicht durchzuführen. Als Hauptzielgröße wurde die Schwellung im Bereich der Wange, gemessen mit dem Maßband an Hand definierter anatomischer Strukturen (angulus mandibulae – angulus oculi lateralis, tragus - angulus oris, tragus – pogonium) festgelegt. Nebenzielgrößen sind Trismus, definiert durch den interinzisalen Abstand gemessen mit der Schiebelehre, sowie Schmerzen gemessen an Hand des Schmerzmittelverbrauchs und des subjektiven Schmerzempfindens auf einer visuellen analogen Skala.

Dadurch sollen Daten hoher wissenschaftlicher Evidenz gewonnen werden, die eine Aussage über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methylprednisolon bei postoperativer Morbidität nach Weisheitszahnentfernung erlauben. Das Ziel weiterer Forschungstätigkeit ist das Erstellen von Anwendungsrichtlinien für Methylprednisolon bei oralchirurgischen Eingriffen.

Für diese Arzneimittelstudie wurde entsprechend dem Arzneimittelgesetz eine Genehmigung bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen beantragt und bewilligt.

## **Abstract**

The surgical removal of third molars is one the most common as well as best standardized procedures in oral surgery.

The surgery causes tissue trauma which is followed by an inflammatory reaction. The patients complain of pain, swelling and trismus, in sum a reduced quality of life.

The postsurgical morbidity can be reduced by performing surgery as atraumatic as possible and by prescription of certain drugs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, opioids, muscle relaxants and corticosteroids are used for this indication in common.

A literature research concerning the use of different corticosteroids in third molar surgery was done. Type, time and dosage of the administration of corticosteroids and their effect was evaluated.

It was decided to perform a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study at the Department of Dental Surgery and Radiology at the Dental School of the Medical University Graz using the corticosteroid Methylprednisolone as one-time preoperative p.o. administration of 1mg/kg. Facial swelling, trismus and pain were chosen as parameters of this clinical investigation. Facial swelling is evaluated by using a tape measuring method, trismus by measuring the maximum interincisal distance and pain using a visual analogue scale and recording the number of analgetic pills taken.

This study should generate data of high scientific value concerning the tolerance and efficiency of Methylprednisolone. The aim of further research is to develop a regimen for the use of Methylprednisolon in oral surgery.

In accordance with the Austrian Medicines Law it was applied for a permit to perform this clinical study at the ethics committee of the Medical University Graz and the Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES) which was granted.

# Inhaltsverzeichnis

|   |          |
|---|----------|
| <b>I. Einleitung</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>II. Studienziel und Zielgrößen</b> .....   | <b>3</b> |
| 2.1 Studienrelevanz.....  | 3        |
| 2.2 Studienziel.....  | 3        |
| 2.3 Zielgrößen.....   | 4        |
| 2.4 Nutzen-Risiko Analyse.....  | 4        |
| <b>III. Allgemeiner Teil</b> .....  | <b>6</b> |
| 3.1 Indikationen für die Weisheitszahnentfernung.....                                 | 6        |
| 3.1.1 Therapeutische Indikationen.....  | 6        |
| 3.1.2 Prophylaktische Indikationen.....   | 8        |
| 3.2 Lokalanästhetika.....   | 10       |
| 3.2.1 Grundstruktur von Lokalanästhetika.....   | 10       |
| 3.2.2 Wirkungsmechanismus.....  | 12       |
| 3.2.3 Chemische Klassifizierung.....  | 14       |
| 3.2.4 Anästhesietechnik bei operativer Weisheitszahnentfernung im<br>Unterkiefer..... | 16       |
| 3.3 Operationstechnik von retinierten Weisheitszähnen im Unterkiefer.....             | 18       |
| 3.4 Komplikationen.....   | 20       |
| 3.4.1 Allgemeine Komplikationen durch die Lokalanästhesie.....                        | 20       |
| 3.4.2 Lokale Komplikationen durch die Lokalanästhesie.....                            | 21       |
| 3.4.3 Komplikationen durch den operativen Eingriff.....                               | 22       |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4.4 Postoperative Komplikationen.....               | 23        |
| 3.5 Perioperative Medikamente.....                    | 24        |
| 3.5.1 Basismedikation.....                            | 24        |
| 3.5.2 Erweiterte Medikation.....                      | 31        |
| <b>IV. Spezieller Teil.....</b>                       | <b>41</b> |
| 4.1 Methylprednisolon.....                            | 41        |
| 4.1.1 Chemische Struktur.....                         | 42        |
| 4.1.2 Bioverfügbarkeit und Elimination.....           | 42        |
| 4.1.3 Wirkungsmechanismus.....                        | 42        |
| 4.1.4 Wirkung.....                                    | 43        |
| 4.1.5 Neben- und Wechselwirkungen.....                | 44        |
| 4.1.6 Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen..... | 47        |
| <b>V. Praktischer Teil.....</b>                       | <b>48</b> |
| 5.1 Studienplanung.....                               | 48        |
| 5.2 Methodik.....                                     | 49        |
| 5.2.1 Testmedikation.....                             | 49        |
| 5.2.2 Studiendesign.....                              | 51        |
| 5.2.3 Studienumfang.....                              | 51        |
| 5.2.4 PatientInnenversicherung.....                   | 52        |
| 5.2.5 Studiendurchführung.....                        | 52        |
| <b>VI. Diskussion.....</b>                            | <b>62</b> |
| <b>VII. Literaturverzeichnis.....</b>                 | <b>67</b> |

**VIII. Anhang..... 75**

8.1 Antrag Ethikkommission..... 75  
8.2 PatientInnenaufklärung..... 89  
8.3 Votum Ethikkommission..... 100  
8.4 Vollständigkeitsbestätigung AGES..... 103

**IX. Lebenslauf..... 104**

## I. Einleitung

Die operative Entfernung von Weisheitszähnen in lokaler Anästhesie ist einer der häufigsten oralchirurgischen Eingriffe.<sup>[59]</sup>

Trotzdem muss mit einer postoperativen Morbidität unterschiedlichen Ausmaßes gerechnet werden. Klassische Symptome umfassen postoperative Schmerzen, Schwellung im Bereich der Wangenweichteile, Kieferklemme und Sensibilitätsstörung.

Alveolitiden, Wundinfektionen und Nachblutungen sind nur bei einer geringen Anzahl der Fälle zu erwarten.

Bekannte Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen sind neben einer präoperativ bestehenden Perikoronitis auch die Lage des Weisheitszahnes im Alveolarknochen und zum zweiten Molaren. Weiters besteht eine Korrelation zwischen Ausmaß der postoperativen Weichteilschwellung und Größe des präparierten Mukoperiostlappens beziehungsweise der Dauer des operativen Eingriffs.<sup>[51]</sup>

Patientenalter und –geschlecht spielen ebenfalls eine Rolle.<sup>[13]</sup>

Um die Häufigkeit des Auftretens postoperativer Symptome zu verringern werden routinemäßig Medikamente rezeptiert: Hierbei handelt es sich um eine antiphlogistisch-analgetische Therapie mittels nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und antibiotische Abschilderung mittels Breitbandantibiotikum.<sup>[7]</sup>

Zur Verringerung der postoperativen Morbidität werden in ausgewählten Fällen beziehungsweise in Studien auch Morphinderivate, Muskelrelaxantien und Cortisone verwendet.

In der einschlägigen Literatur<sup>[8,14,55,62]</sup> zeigt der Einsatz von Cortisonpräparaten einen positiven Effekt auf die postoperative Symptomatik: Die Schwellung und Einschränkung der Mundöffnung wird deutlich reduziert, wodurch die postoperativen Schmerzen und dadurch auch der Schmerzmittelverbrauch verringert werden.

Ziel dieser Arbeit ist es den möglichen positiven Einfluss einer einmaligen, präoperativen peroralen Cortisongabe (Methylprednisolon) zu untersuchen. Aber auch etwaige Nachteile, die durch diese zusätzliche Medikation entstehen könnten sollen aufgedeckt werden.

Als Zielgrößen dienen die klassischen postoperativen Symptome Schwellung, Einschränkung der Mundöffnung, Schmerzen und Schmerzmittelverbrauch.

Die Weichteilschwellung im Bereich der Wange erfolgt durch eine nicht invasive Vermessungstechnik, welche auf Gabka et al <sup>[16]</sup> zurückgeht. Die Anwendung der eingesetzten modifizierten Form wird vielfach in der rezenten Literatur zur Erfassung der Weichteilschwellung nach Weisheitszahnentfernungen beschrieben.<sup>[14,55]</sup>

Als Nebenzielgrößen zur Erfassung der Einschränkung der Mundöffnung dient die maximale interinzisale Distanz.

Zusätzlich wird der postoperative Schmerzverlauf auf einer visuellen analogen Skala und der Schmerzmittelverbrauch dokumentiert

## **II. Studienziel und Zielgrößen**

### **2.1. Studienrelevanz**

Die operative Entfernung von Weisheitszähnen ist ein routinemäßig durchgeführter zahnärztlicher Eingriff in lokaler Anästhesie. Trotzdem müssen Patienten postoperativ mit Schmerzen, Schwellung im Wangenbereich und einer eingeschränkten Mundöffnung rechnen.

Die postoperativ nach wie vor nicht zufriedenstellende Lebensqualität der PatientInnen war Anstoss für die Erweiterung der derzeitigen Standardmedikation um eine einmalige präoperative perorale Methylprednisolon-Gabe.

Die mögliche positive Wirksamkeit dieser zusätzlichen Medikation auf die postoperative Morbidität soll im Rahmen einer klinischen Studie untersucht werden.

### **2.2 Studienziel**

Ziel dieser Studie ist die Weiterentwicklung beziehungsweise Optimierung des derzeit an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Graz angewandten Medikamentenregimes nach operativer Weisheitszahnentfernung.

Entsprechend diesem Schema erhalten alle PatientInnen postoperativ routinemäßig eine Schmerztherapie in Form eines nicht-steroidalen Antirheumatikums und ein Breitbandantibiotikum rezeptiert.

Im Zuge dieser Untersuchung erhalten die PatientInnen eine einmalige präoperative perorale Methylprednisolon-Gabe. Der Effekt dieser Medikation wird mit einem Placebopräparat verglichen.

Durch diese zusätzliche Medikation erhoffen wir uns eine deutliche Verbesserung der postoperativen Beschwerden.

Die Quantifizierung einer eventuellen Symptomveränderung erfolgt durch eine Messung der Weichteilschwellung im Bereich der Wange, der maximalen Mundöffnung und des subjektiven postoperativen Schmerzempfindens und des Schmerzmittelverbrauchs.

### **2.3. Zielgrößen**

Als Hauptzielgröße wurde die Weichteilschwellung im Bereich der Wange definiert. Die Erfassung dieser Größe erfolgt metrisch am 1., 3. und 7. postoperativen Tag und wird mit einer präoperativen Messung verglichen. Dieses Vorgehen ist in ähnlichen Studien etabliert worden. <sup>[55,56]</sup>

Nebenzielgrößen sind maximale interinzisale Mundöffnung, Schmerzempfinden notiert auf einer visuellen analogen Skala und Schmerzmittelverbrauch.

### **2.4. Nutzen-Risiko Analyse**

Jegliche fakultative Verabreichung von Medikamenten muss einer strikten Nutzen-Risiko Analyse unterzogen werden. Dies gilt insbesondere für hochpotente Pharmaka mit einem breiten Spektrum an möglichen Nebenwirkungen, wie es auf Methylprednisolon zutrifft.

Durch die Verabreichung von Methylprednisolon besteht die Möglichkeit des Auftretens aller unter Urbason® 4mg<sup>[29]</sup> beschriebenen Wechsel- und Nebenwirkungen. Ausmaß und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen steht in direktem Zusammenhang mit Dosierung und Anwendungsdauer.

Bei einer Therapiedauer unter 10 Tagen, wie es auf diese klinische Studie zutrifft, ist laut Niedner<sup>[44]</sup> auch bei Anwendung hoher Dosen mit keinen unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen. Diese Einschätzung wird von anderen Autoren geteilt.<sup>[3,15]</sup>

Besondere Aufmerksamkeit muss der gemeinsamen Einnahme von Glucocorticoiden und NSAR geschenkt werden: Auf Grund von Wechselwirkungen dieser zwei Medikamentengruppen kann ein bis zu 14-fach höheres Risiko für das Entstehen von gastrointestinalen Ulzera bestehen.<sup>[47]</sup> Eine Verschreibung dieser Medikamente in Kombination muss daher streng abgewogen werden.

Um ein mögliches Risiko für TeilnehmerInnen dieser klinischen Prüfung zu minimieren, wird der Protonenpumpenhemmer Pantoprazol (Pantoloc®) als Ulkusprophylaxe für die gesamte Studiendauer rezeptiert.

## III. Allgemeiner Teil

### 3.1. Indikationen für die Weisheitszahnentfernung

Operative Weisheitszahnentfernungen gehören zu den häufigsten oralchirurgischen Eingriffen in einer Zahnarztpraxis. Darum ist eine exakte Indikationsstellung nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht von Bedeutung. Eine kritiklose Entfernung von Weisheitszähnen kann nicht als state of the art angesehen werden.<sup>[23,26]</sup>

#### 3.1.1 Therapeutische Indikationen

Entsprechend der aktuellen Leitlinie der Zahnärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ZZQ) besteht in den folgenden Fällen eine therapeutische Indikation für ein operatives Eingreifen:<sup>[23]</sup>

- Bei massiver kariöser Zerstörung, die eine Restauration unmöglich macht
- Bei nicht behandelbarer Pulpitis
- Bei nicht behandelbaren periapikalen Veränderungen: Zusätzlich zur schlechten Zugänglichkeit zu den Wurzelkanälen des Weisheitszahnes ist die Prognose für eine erfolgreiche Wurzelkanalbehandlung auch durch die sehr variable und komplexe Wurzelkanalanatomie eingeschränkt.

Die Weisheitszähne des Oberkiefers können dreiwurzellig sein, häufiger jedoch verschmelzen die Wurzeln, sodass nur ein oder zwei Wurzelkanäle sichtbar sind.

- Im Unterkiefer sind die Wurzeln meist von geringer Länge und schlecht entwickelt. Sind die Wurzeln zu einem Wurzelstock verschmolzen, so verschmelzen auch die Kanäle zu einem Kanal.<sup>[58]</sup>
- Bei pathologischen Veränderungen im Bereich des Weisheitszahnes oder des Weisheitszahnkeims durch Zysten oder Tumore.
- Bei Resorptionen an Nachbarzähnen
- Im Zusammenhang mit der Behandlung von Parodontalerkrankungen: Vor allem schlecht zu reinigende, teilretinierte Weisheitszähne stellen eine Schmutznische dar, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.
- Bei Zähnen, die der kieferorthopädischen oder rekonstruktiven Chirurgie hinderlich sind
- Bei akuten oder chronischen Infektionen (Perikoronitis), wobei die Anzahl des jährlichen Auftretens Berücksichtigung finden soll. Je nach Schweregrad kann die Symptomatik von Schmerzen, Rötung und Schwellung im Bereich des dritten Molaren über Mundöffnungsbehinderung mit Wangenschwellung bis zu einem pterygomandibulär oder retromaxillär gelegenen Logenabszess reichen.<sup>[57]</sup>
- Wenn sich der Weisheitszahn im Frakturspalt befindet und eine Therapie derselben erschwert
- Bei geplanter Zahntransplantation
- Bei Störung der Okklusion durch den Weisheitszahn

Die ersten 7 der genannten Punkte finden sich auch in der NICE guideline<sup>[26]</sup> wieder.

### 3.1.2. Prophylaktische Indikation

Von den genannten therapeutischen Indikationen für die Entfernung von Weisheitszähnen können die prophylaktischen Indikationen abgegrenzt werden.

Diese unterliegen steter Diskussion, handelt es sich doch um einen elektiven zahnärztlich-chirurgischen Eingriff. In diesen Fällen bedarf jeder Eingriff einer kritischen Betrachtung, wobei eine Nutzen-Risiko Analyse durchzuführen ist.<sup>[59]</sup>

In diesen Fällen, wo also klinisch und radiologisch symptomlose Weisheitszähne entfernt werden sollen, kommt der präoperativen Aufklärung des Patienten besondere Bedeutung zu: Neben der umfassenden Aufklärung über mögliche Komplikationen und deren Konsequenzen sollte auch die Alternative, das Belassen der Weisheitszähne, in Erwägung gezogen werden und im Patientengespräch Einklang finden.

Von einer operativen Entfernung sollte Abstand genommen werden,

- Wenn eine spontane, regelrechte Einstellung der Weisheitszähne in die Zahnreihe zu erwarten ist.
- Wenn eine Extraktion anderer Zähne und/oder eine kieferorthopädische Behandlung mit Einordnung des Zahnes sinnvoll ist.
- Bei tief impaktierten und verlagerten Zähnen ohne pathologische Befunde, bei denen ein hohes Risiko operativer Komplikationen besteht.<sup>[23]</sup>

Eine prophylaktische Indikation kann bestehen:

- Wenn unter Narkose andere Maßnahmen vorgenommen werden und eine erneute Narkose für die operative Weisheitszahnentfernung durchgeführt werden müsste.
- Bei geplanter prothetischer Versorgung, wenn ein sekundärer Durchbruch aufgrund der weiteren Atrophie des Alveolarkamms beziehungsweise Druckbelastung durch herausnehmbaren Zahnersatz zu erwarten ist.

- Zur Vereinfachung von kieferorthopädischen Zahnbewegungen und/oder zur Erleichterung der kieferorthopädischen Retention.  
Zur Prävention eines frontalen Engstands im Unterkiefer (tertiärer Engstand, Adoleszentenengstand) wird häufig aus kieferorthopädischer Sicht zu einem prophylaktischen Vorgehen geraten. Es ist festzuhalten, dass der Durchbruch der Weisheitszähne an der Entstehung eines tertiären Engstandes beteiligt sein kann. Trotz prophylaktischer Entfernung (oder auch bei Nichtanlage) kann es aber auch zu einem crowding kommen.<sup>[22]</sup>
  
- Aus übergeordneten, der Lebensführung zuzuordnenden Gesichtspunkten (z.B. fehlende Verfügbarkeit medizinischer Versorgung).<sup>[23]</sup>

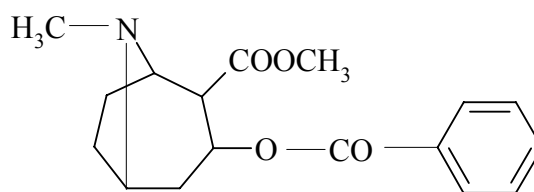
## 3.2. Lokalanästhetika

Definitionsgemäß bewirken Lokalanästhetika eine reversible und örtlich begrenzte Ausschaltung der Schmerzempfindung durch Blockade der Erregungsleitung distal des Injektionsortes.<sup>[6]</sup> Dies wird erreicht, indem Lokalanästhetika Natriumkanäle in der Nervenzelle blockieren und so der für eine Depolarisation notwendige rasche Na-Einstrom verhindert wird.

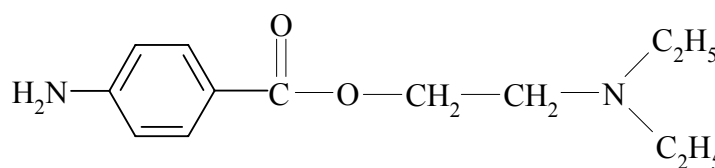
Durch den Zusatz von Vasokonstriktoren bei Lokalanästhetika kann die Wirkdauer verlängert und die systemische Toxizität gesenkt werden.

### 3.2.1. Grundstruktur von Lokalanästhetika

1884 wurde das erste Mal mit einem Alkaloid aus *Erythroxylum coca*, heute als Cocain bekannt, eine Lokalanästhesie durchgeführt. Die Nebenwirkungen des Cocains waren Anstoß für weitere Forschungstätigkeit: Man versuchte die erwünschten Wirkungen beizubehalten und die unerwünschten Wirkungen zu beseitigen. Dies gelang 1905 mit der Synthese von Procain.<sup>[15]</sup>



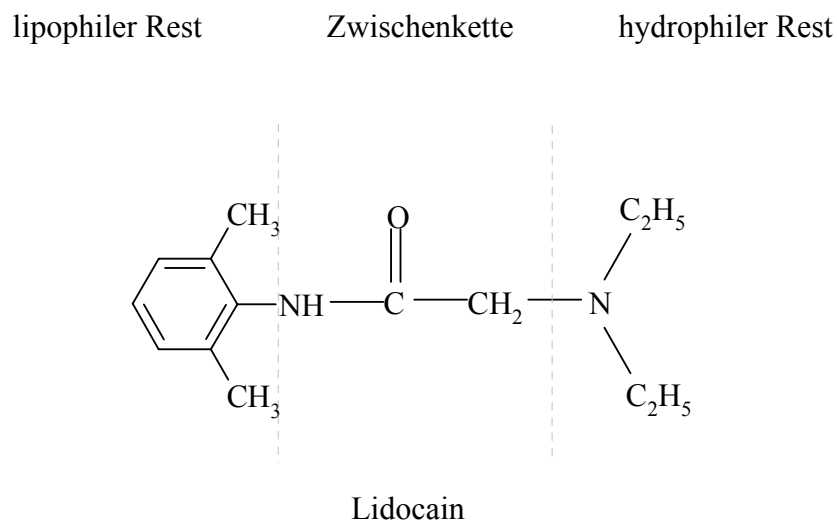
Cocain



Procain

Nachdem die Lokalanästhetika vom Estertyp erforscht wurden, entdeckte Nils Löfgren in Stockholm 1943/44 die Lokalanästhetika vom Amid-Typ (Lidocain). Fasst man das Löfgren'sche Schema allgemein zusammen, so zeigt sich immer die gleiche chemische Grundstruktur:

Jedes Lokalanästhetikum vom Amid-Typ besteht aus einem lipophilen Rest, einer Zwischenkette und einem hydrophilen Rest. Der lipophile Rest ist meist aromatischer Natur. Weiters besitzt die chemische Formel einen hydrophilen Rest, welcher fast immer eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe ist. Diese zwei Teile, lipophiler Rest und hydrophiler Rest, werden durch eine Zwischenkette verbunden, die verschieden sein kann und dem Lokalanästhetikum ihre Zuordnung verleiht.



Allerdings gibt es zahlreiche Pharmaka mit verschiedenen chemischen Strukturen (das Alkaloid Yohimbim z.B.), welche als Nebenwirkung einen lokalanästhetischen Effekt aufweisen.<sup>[41]</sup>

### 3.2.2. Wirkungsmechanismus

Bei der Applikation von Lokalanästhetika erfolgt eine Interaktion mit der hydrophilen Bindungsstelle im Inneren des Nervenkanals. Dadurch werden neuronale Natriumkanäle gehemmt. Dies führt zur Dämpfung von Schmerz-, Temperatur- und Tastempfindungen.<sup>[36]</sup>

Durch Erregung einer Nerven- oder Muskelzelle kommt es zu einer kurzzeitigen Veränderung des Membranpotentials. Hierbei wird das Zellinnere positiv geladen. Dieses Potential wird als Aktionspotential bezeichnet.

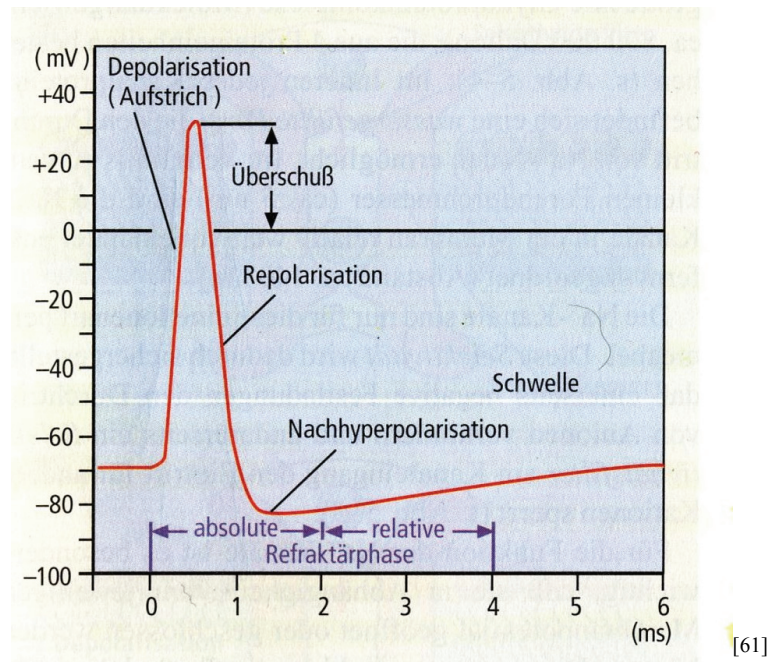
Ausgehend vom Ruhepotential bei ca.  $-70\text{mV}$  kommt es beim Erregungsvorgang zu einer kurzzeitigen Umpolung der Membran bis ca.  $+30\text{mV}$ . Diese Depolarisation wird auch Aufstrichphase bezeichnet. Anschließend folgt die Repolarisation, in der das Membranpotential auf den Ruhewert zurückkehrt.

Die Dauer des gesamten Aktionspotentials bei Nervenzellen beträgt etwa  $1\text{mS}$ . Manchmal kann es zu einer verlangsamten Repolarisation oder sogar Unterschreitung des Ruhewertes kommen, welche als Nachhyperpolarisation bezeichnet wird.

Aus dem stabilen Ruhezustand kommt es nur dann zu einem Aktionspotential, wenn dieser durch eine partielle Depolarisation, die mindestens  $15$  bis  $20\text{mV}$  betragen muss, gestört wird.

Durch die ausgelöste Depolarisation wird die Natrium – Permeabilität der Zellmembran erhöht. Die Natriumionen können dadurch in die Zelle einströmen und die positiven Ladungen durch die Zellwand transportieren. Die Durchlässigkeit der Natriumkanäle nimmt durch die Depolarisation ab. Darauf folgt die Repolarisation.

Diese Phase erfolgt durch einen verlangsamten Einstrom von Natriumionen und einer starken Zunahme des Ausstroms von Kaliumionen.<sup>[61]</sup>

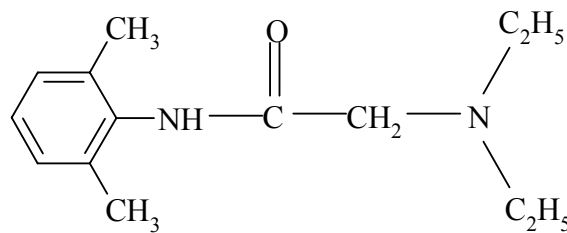


In Anwesenheit eines Lokalanästhetikums führt eine ankommende Erregungswelle auf Grund der geringeren Durchlässigkeit für Natriumionen in das Innere der Nervenzelle nicht mehr zur Depolarisation. Die Depolarisationswelle ist daher nicht mehr in der Lage die Membrandurchlässigkeit für Natriumionen in dem Ausmaß zu erhöhen, dass die für ein Aktionspotential notwendige Schwelle (-50mV) überschritten wird.<sup>[15,41]</sup>

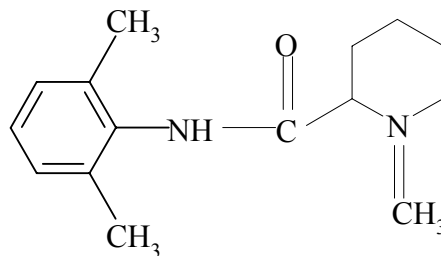
### 3.2.3. Chemische Klassifizierung

Entsprechend der chemischen Struktur erfolgt eine Unterteilung in Lokalanästhetika vom

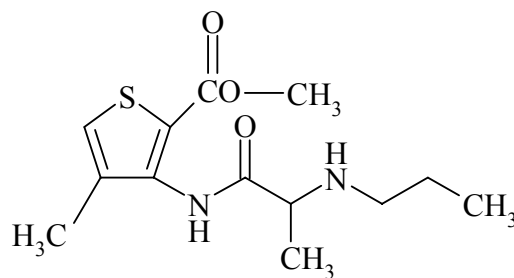
- ✓ Estertyp: Cocain, Procain, Tetracain
- ✓ Säureamidtyp: Lidocain, Bupivacain, Mepivacain, Articain<sup>[41]</sup>



Lidocain / Xylocain®



Mepivacain / Scandicain®



Articain / Ultracain®

Auf Grund des höheren Allergisierungspotentials spielen Lokalanästhetika vom Estertyp nur mehr eine untergeordnete Rolle. Anwendung in der Zahnheilkunde finden vor allem die Wirkstoffe Lidocain, Mepivacain und Articain.

Je nach Applikationsort des Lokalanästhetikums unterscheidet man zwischen:

- a) Oberflächenanästhesie: Hierbei wird das Lokalanästhetikum auf die Oberfläche (Haut und Schleimhaut) aufgebracht. Dadurch werden die äußersten freien Nervenendigungen erreicht.  
*Indikation* bei Halsschmerzen, Hämorrhoiden, Katheterisierung, Vorbereitung einer endotrachealen Intubation, zur Betäubung der Einstichstelle vor einer Lokal- oder Leitungsanästhesie.
  
- b) Infiltrationsanästhesie: Das Anästhetikum wird in das Gewebe injiziert und somit auch kleinere Nervenstämmchen blockiert.  
*Indikation*: im Oberkiefer und Frontzahnbereich des Unterkiefers
  
- c) Leitungsanästhesie: Bei dieser Anästhesie wird ein bestimmter Nerv mit dem Pharmaka umspritzt. Dadurch erreicht man eine Anästhesie distal des Injektionsortes liegenden Versorgungsgebietes des entsprechenden Nervs.  
*Indikation*: Leitungsanästhesie am Foramen palatinum majus, am Foramen incisivum, am Tuber maxille, am Foramen infraorbitale, am Foramen mandibulae, am N. buccalis und am Foramen mentale.<sup>[41,54]</sup>

### 3.2.4. Anästhesietechnik bei operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer

Zur operativen Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer ist das Setzen einer Leitungsanästhesie am foramen mandibulae notwendig. In diesem Bereich teilt sich der N. mandibularis in den N. alveolaris inferior und den N. lingualis. Folgende Vorgehensweisen haben sich bewährt:

Direkte Methode:<sup>[57]</sup> Bei weit geöffnetem Mund ertastet man mit dem Daumen den Vorderrand des Unterkiefers und fixiert es mit den restlichen Fingern am Hinterrand des aufsteigenden Unterkieferastes. Der Einstich erfolgt von der Gegenseite aus der Prämolarenregion etwa 1 cm oberhalb der Okklusionsbene der Unterkiefermolaren etwas lateral der plica pterygomandibularis. Man schiebt die Kanüle nach dorsal und lateral und kommt so nach etwa 2 cm auf Knochenkontakt. Nach Aspiration wird das Hauptdepot langsam gesetzt. Zur Blockade des N. lingualis wird die Kanüle etwas zurückgezogen und ein wenig Anästhesielösung abgegeben.

Indirekte Methode:<sup>[54]</sup> Nach dem Ertasten der anatomischen Strukturen fixiert man den Unterkiefer wie oben beschrieben.

Anschließend erfolgt der Einstich knapp medial der crista temporalis am vorderen Rand des aufsteigenden Unterkiefers. Wieder aus der Prämolarenregion der Gegenseite kommend erreicht man so nach wenigen Millimeter Knochenkontakt. Nun erfolgt die Abgabe eines kleinen Depots.

Nach minimalem Zurückziehen der Nadel schwenkt man zur Mitte des Unterkiefers und schiebt langsam die Kanüle unter Knochenführung an der Lingula nach dorsal. Verliert man den Knochenkontakt so ist es erforderlich vor dem Setzen des Depots nochmals auf die Gegenseite zu schwenken und kommt dadurch

wieder auf Knochenkontakt. Nach Aspiration wird das Hauptdepot gesetzt und wie bei der direkten Methode beim Zurückziehen der N. lingualis anästhesiert.

Weiters ist eine Blockade des N. buccalis bei Eingriffen in Molarenbereich notwendig. Diese erfolgt durch ein sattelförmiges Depot an der Vorderkante des aufsteigenden Unterkieferastes nach Einstich in Höhe der oberen Molaren.

Da für diese Leitungsanästhesie des N. buccalis nur ca. 0,5ml Anästhesielösung benötigt wird kann mit dem restlichen Inhalt der Kapulle eine Infiltrationsanästhesie des Operationsgebietes vorgenommen werden. Durch den vasokonstriktischen Zusatz erreicht man eine Minderdurchblutung und damit bessere Übersichtlichkeit des Operationsgebietes.

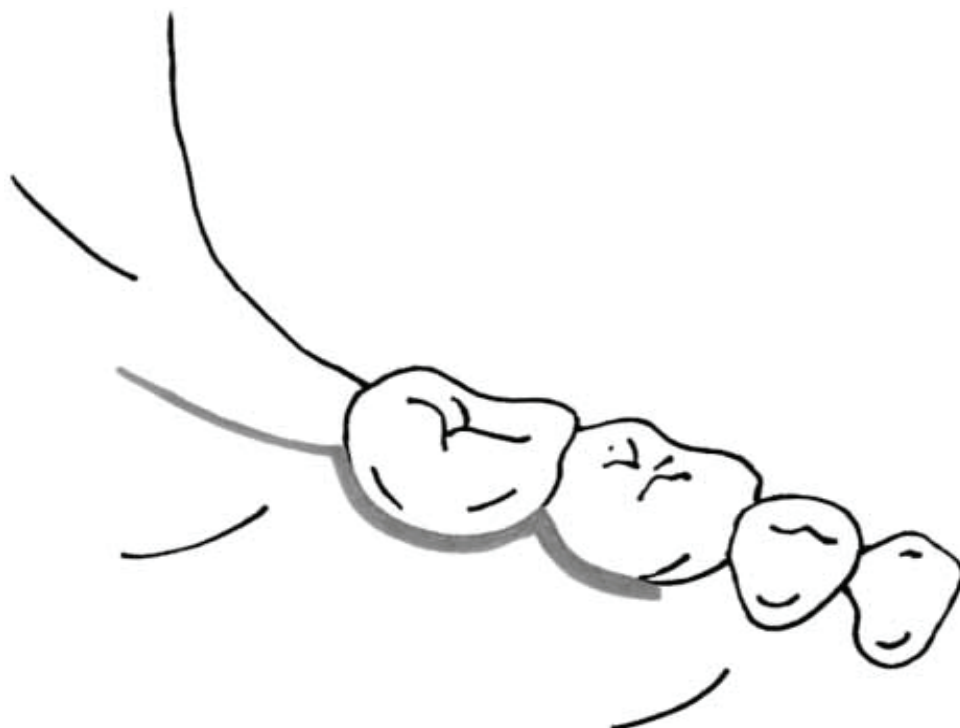
Bei Patienten ohne allgemeinmedizinische Risikofaktoren ist die Anästhesielösung der Wahl an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Graz Ultracain Dental forte® in Zylinderampullen zu 1,8ml.

### 3.3. Operationstechnik von retinierten Weisheitszähnen im Unterkiefer

Zur operativen Entfernung unterer (teil)retinierter Weisheitszähne wird an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Graz routinemäßig eine sulkuläre Schnitfführung mit vestibulärer Entlastung angewandt.

Neben des übersichtlich dargestellten Operationsfeldes, spricht auch noch die mögliche Erweiterbarkeit nach mesial sowie die sichere Deckung des Knochendefektes mit einem gut vaskularisierten Lappen für diese Schnitfführung.<sup>[28]</sup>

Der chirurgische Eingriff beginnt mit einem Zahnfleischrandschnitt im Bereich des ersten und zweiten Molaren. Stets erfolgt dieser Schnitt zur Papille hin. Darauf folgend der Entlastungsschnitt von distobukkal des zweiten Molaren entlang des margo anterior des ramus mandibulae nach vestibulär.



[28]

Nach Abpräparation des Mukoperiostlappens mit Hilfe eines Raspatoriums nach Freer stellt sich die Knochenoberfläche dar. Nun wird zum Abhalten der Weichteile unter den abgelösten Lappen ein Wundhaken nach Langenbeck eingesetzt.

Lingual des zweiten Molaren wird stumpf und streng subperiostal der Mukoperiostlappen erweitert, um ein Raspatorium nach Willinger zum Schutz des N. lingualis subperiostal einsetzen zu können.

Anschließend erfolgt das Abtragen des bukkalen und okklusalen Knochens mit Handstück und Rosenbohrer unterschiedlicher Größe unter Wasserkühlung. Hilfreich ist auch im Zuge dieses Arbeitsschrittes eine Rille in den dritten Molaren zu fräsen, um den Hebel besser ansetzen zu können.

Sollten durch Luxationsversuche mit dem Beinschen Hebel keine Lockerung des zu entfernenden Zahnes festzustellen sein, so ist ein Abtrennen (von Teilen) der Krone mit dem Fissurenbohrer angezeigt.<sup>[57]</sup> Durch schrittweises Entfernen von Zahnteilen schafft man Raum für die Zahntfernung und kann dadurch den gesetzten Knochendefekt möglichst gering halten.

Nach Entfernung aller Zahnteile wird die Alveole vorsichtig mit dem scharfen Löffel kürettiert, wobei besonderes Augenmerk auf die vollständige Entfernung des Zahnsäckchens zu legen ist.

Vor dem Wundverschluss werden spitze Knochenkanten mit dem Rosenbohrer geglättet. Anschließend wird die Knochenhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit Spongostan aufgefüllt. Abschließend erfolgt ein dichter und spannungsfreier Wundverschluss mit Einzelknopfnähten.

### 3.4. Komplikationen

Wie bei jedem invasiven Eingriff besteht auch bei der operativen Weisheitszahnentfernung ein Risiko für das Auftreten von Komplikationen.

Laut Pschyrembel<sup>[49]</sup> ist eine Komplikation als „Ereignis oder Umstand, wodurch der durchschnittliche Ablauf einer Erkrankung, ärztlichen Eingriffs oder natürlichen Vorgangs gestört werden kann“ definiert.

Entsprechend dem zeitlichen Auftreten ist eine Einteilung in intra- und postoperative Komplikationen möglich.

Intraoperative Komplikationen können durch das Setzen der Lokalanästhesie oder durch den operativen Eingriff entstehen.

Durch die Lokalanästhesie können wiederum allgemeine und lokale Komplikationen ausgelöst werden.

#### 3.4.1. Allgemeine Komplikationen durch die Lokalanästhesie<sup>[57]</sup>

- Vasovagale Synkope (Kreislaufkollaps): Dieser kurzfristige Bewusstseinsverlust kann im zahnärztlichen Behandlungsstuhl durch eine flache Lagerung des Oberkörpers mit Hochlagerung der Beine, kalten Kompressen auf der Stirne, Öffnen beengender Kleidungsstücke und Frischluftzufuhr behoben werden.
- Hyperventilationstetanie: Diese psychogen bedingte Komplikation kann klinisch an der klassischen „Pfötchenstellung“ und an peroralem Kribbeln erkannt werden und bedingt eine respiratorische Alkalose, was zu einer Abnahme des Serumcalciums führt.<sup>[49]</sup>

- Intoxikation durch Lokalanästhetika oder Vasokonstriktoren. Die Tageshöchstdosis von 7mg Articainhydrochlorid pro kg Körpergewicht (entspricht ca. 500mg beim Erwachsenen) darf nicht überschritten werden<sup>[1]</sup>.
- Allergische Reaktionen: Diese treten selten auf und betreffen vor allem Lokalanästhetika vom Estertyp<sup>[54]</sup> oder auch das beinhaltende Konservierungsmittel. Von Bedeutung scheint, dass allergische Reaktionen unabhängig von der applizierten Menge auftreten können.

### **3.4.2. Lokale Komplikationen durch die Lokalanästhesie<sup>[57]</sup>**

- Nervenschädigung bei einer Leitungsanästhesie im Unterkiefer. Dieses versehentlich direkte Treffen des Nervs ist durch ein elektrisierendes Gefühl gekennzeichnet, welches jedoch bei Setzen eines weiteren Depots fehlen kann und so intraoperativ unbemerkt bleiben kann. Betroffen kann hiervon der N. alveolaris inferior als auch der N. lingualis sein.
- (Temporäre) Fazialisparese durch Applikation des Lokalanästhetikums in den retromandibulären Raum.
- Schluckstörung
- Hämatome
- Schleimhautnekrosen, wobei vor allem die Gaumenschleimhaut betroffen sein kann
- Kanülenbruch
- Infektion des Stichkanals. Nach Schroll<sup>[54]</sup> sollte bei zwei verschiedenen Einstichstellen die Nadel gewechselt werden

- Verschlucken oder Aspiration der Nadel
- Kieferklemme bedingt durch ein Hämatom oder Infektion des M. pterygoideus medialis nach Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae.

### 3.4.3. Komplikationen durch den operativen Eingriff

- Nervenschädigung: In der Literatur finden sich Häufigkeiten postoperativer Sensibilitätsstörungen von 0,4 bis 4,4% des N. alveolaris inferior und 0,06 bis 1,1% des N. lingualis wobei in ca. 1% der Fälle mit bleibenden Schäden gerechnet werden muss.<sup>[2,5,10]</sup>  
Gülicher<sup>[19]</sup> kommt zu dem Ergebnis, dass Sensibilitätsstörungen des N. alveolaris inferior häufiger bei höherem Patientenalter, abgeschlossenem Wurzelwachstum, tiefer Verlagerung, radiologischer Beziehung der Wurzeln zum canalis mandibulae beziehungsweise bei intraoperativer Eröffnung des Nervenkanals und schwieriger Zahntfernung vorkommen.  
Hingegen ist eine Sensibilitätsstörung des N. lingualis von der Routine des Operateurs und gewähltem Anästhesieverfahren abhängig.  
Auf die Vermeidung von Verletzungen des N. lingualis ist strikt zu achten, da auf Grund fehlender knöcherner Leitstruktur mit einer spontanen Remission nicht gerechnet werden kann.<sup>[54]</sup>
- Fraktur einer Wurzel
- Gefäßverletzungen
- Luxation einer Wurzel in den Mandibularkanal oder in die Weichteile

- Schädigung des zweiten Molaren, wobei eine mögliche Devitalisierung aber um vieles häufiger eine Taschenbildung distal des zweiten Molaren vorkommt.
- Weichteiltraumatisierung durch Heißlaufen des Handstücks an der Lippe, unzureichendes Abpräparieren des Mukoperiostlappens oder durch Abrutschen mit dem Beinschen Hebel bei mangelnder Abstützung auf der Zahnreihe.
- Unterkieferfrakturen sind eine seltene Komplikation, welche intra- als auch postoperativ auftreten können. Besonders bei tief und/oder distoangulär retinierten Weisheitszähnen muss auf Grund der Schwächung des Knochens durch die operative Entfernung der Patient explizit über das Frakturrisiko und die darum notwendige Schonung aufgeklärt werden.

#### **3.4.4. Postoperative Komplikationen**

- Sensibilitätsstörungen: siehe intraoperative Komplikationen
- Schwellung und Schmerzen
- Wundinfektionen
- Dolor post extractionen, Alveolitis
- Parodontale Läsionen an Nachbarzähnen
- Nachblutung

### 3.5. Perioperative Medikamente

Um die postoperative Heilungsphase für PatientInnen so angenehm und komplikationsarm wie möglich zu gestalten ist der Einsatz von diversen Medikamenten empfohlen.

#### 3.5.1. Basisedikation

##### a) Antibiotika

Antibiotika sind „organisch-chemische Verbindungen, die aus lebenden Zellen von Mikroorganismen, Pilzen, Flechten, Algen oder als deren Stoffwechselprodukt aus deren Substrat isoliert werden und imstande sind, schon in niedriger Konzentration andere Mikroorganismen, Viren und Pilze abtöten oder auf diese wachstumshemmend zu wirken.“<sup>[6]</sup>

Auch synthetisch oder gentechnisch hergestellte antimikrobiell wirksame Substanzen werden heute zu den Antibiotika gezählt.

Entsprechend ihrer Wirkstärke kann eine Unterscheidung in bakterizide Antibiotika, also Mikroorganismen abtötende und bakteriostatische Antibiotika, welche das Wachstum nur reversibel hemmen, getroffen werden.<sup>[6]</sup>

Die wichtigsten Angriffsorte von Antibiotika an Bakterien sind:

- Hemmung der Zellwandbiosynthese
- Änderung der Permeabilität der Zytoplasmamembran
- Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese
- Folsäuresynthese
- Hemmung der RNA-Synthese
- Hemmung der DNA-Replikation<sup>[15]</sup>

Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika ist bei größeren oralchirurgischen Eingriffen wie Weisheitszahnoperationen oder Wurzelspitzenresektionen generell weit verbreitet und wird auch an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde in Graz derzeit angewandt.

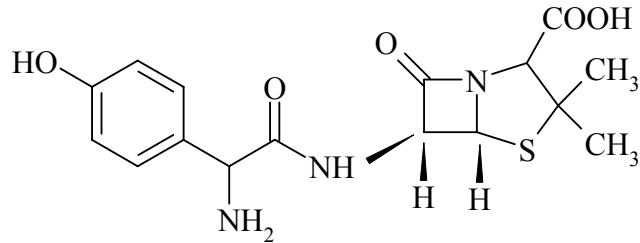
Trotzdem wird die prophylaktische Gabe von Antibiotika in der Literatur kontrovers gesehen:

Eine Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 2932 PatientInnen von Ren<sup>[50]</sup> bestätigt das derzeitige Vorgehen: Durch eine prophylaktische Gabe von Antibiotika konnte das Auftreten von Alveolitis Alveolaris (dolor post) von 14,4% in der Kontrollgruppe auf 6,2% gesenkt werden. Auch Wundinfektionen traten bei einer prophylaktischen Antibiotikagabe seltener auf als bei der Kontrollgruppe.

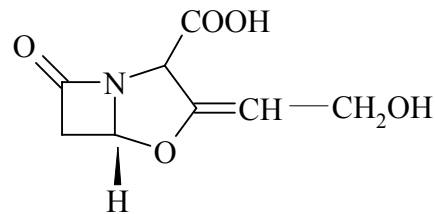
Trotz hoher wissenschaftlicher Evidenz der oben genannten Studie publizieren andere Autoren,<sup>[32,48]</sup> dass der prophylaktische Einsatz von Antibiotika bei gesunden PatientInnen nicht indiziert ist und keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Infektionen hat.

Der Meta-Analyse von Ren<sup>[50]</sup> entsprechend wird an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde in Graz ein prophylaktisches Antibiotikaregime durchgeführt. Dieses wird auch im Zuge der klinischen Studie beibehalten: Allen StudienteilnehmerInnen wird postoperativ Augmentin® 1g-Filmtabletten 1/0/1 für 5 Tage rezeptiert.

Augmentin® 1g-Filmtabletten enthalten Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 875 mg Amoxicillin und Kaliumclavunat entsprechend 125 mg Clavulansäure.



Amoxicillin



Clavulansäure

Dieses Breitbandantibiotikum wirkt durch Amoxicillin bakterizid.<sup>[29]</sup> Der Bestandteil Clavulansäure schützt das Amoxicillin vor der Zerstörung durch das bakterielle Enzym  $\beta$ -Laktamase, hat selbst aber keine antibakteriellen Eigenschaften.<sup>[41]</sup>

Von chirurgischer Seite von Interesse sind neben den für Antibiotika klassischen gastrointestinalen Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen auch die Wechselwirkungen von Augmentin® bei PatientInnen unter Antikoagulationstherapie: Es ist zu beachten, dass dadurch die Blutungszeit und Prothrombin-Zeit verlängert wird.<sup>[29]</sup>

b) Nicht steroidale Antirheumatika

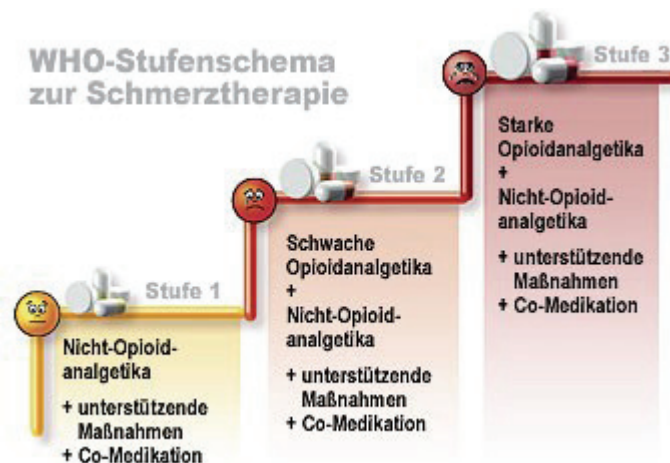
„Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz von Analgetika ist die Analyse von Schmerzdauer, Schmerzsymptomatik und Schmerztyp.“<sup>[41]</sup>

State of the art ist eine antizipatorische Schmerztherapie und nicht die Einnahme von Analgetika nach Bedarf. Daher sollte bei einer operativen Weisheitszahnentfernung schon vor dem Nachlassen der Lokalanästhesie mit einer medikamentösen Schmerztherapie begonnen werden.

Als generelle Empfehlung für die Schmerzbehandlung kann das WHO-Stufenschema zur Behandlung von Tumorschmerzen angesehen werden.

Entsprechend diesem stellen Nicht-Opioideanalgetika, zu welchen auch die nicht steroidalen Antirheumatika zählen, die 1. Stufe dieses Regimes dar. Sollten trotzdem noch Schmerzen vorhanden sein, so ist in der 2. Stufe die Verabreichung eines Nicht-Opioideanalgetika in Kombination mit einem schwachen Opioid vorgesehen. 3. und letzte Stufe des WHO-Stufenplans stellt die Therapie mit starken Opioiden in Kombination mit Nicht-Opioideanalgetika dar.

In Stufe 2 als auch Stufe 3 dieser Behandlungsrichtlinie können auch Antidepressiva, Neuroleptika, Glucocorticoide, Anxiolytika und weitere Adjuvantien als unterstützende Pharmaka eingesetzt werden.<sup>[41,63]</sup>



[25]

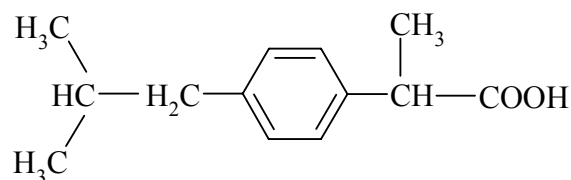
Allgemein lassen sich Analgetika in drei Übergruppen einteilen:

- Nicht-Opioidanalgetika (schwach wirksame Analgetika)
- Schwache Opioide (mittelstark wirksame Analgetika)
- Starke Opioide (stark wirksame Analgetika)<sup>[63]</sup>

Zu den Nicht-Opioidanalgetika gehören:

- NSA – nicht steroidale Antiphlogistika und die NSAR – nicht steroidale Antirheumatika.
- Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika (Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac)
- Nicht-saure antipyretische Analgetika (Paracetamol, Metamizol, Phenazon)
- COX-2-selektive Analgetika
- Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistische Wirkung (Nefopam, Fluripirtin).<sup>[63]</sup>

Das Analgetikum der Wahl nach oralchirurgischen Eingriffen ist derzeit Seractil®. Hierbei handelt sich um ein Präparat mit dem Wirkstoff Dexibuprofen. Dexibuprofen ist das pharmakologisch wirksame (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen.



(+)-(S)-Dexibuprofen

Ibuprofen besitzt neben einer analgetischen auch eine antiphlogistische und antipyretische Wirkung.

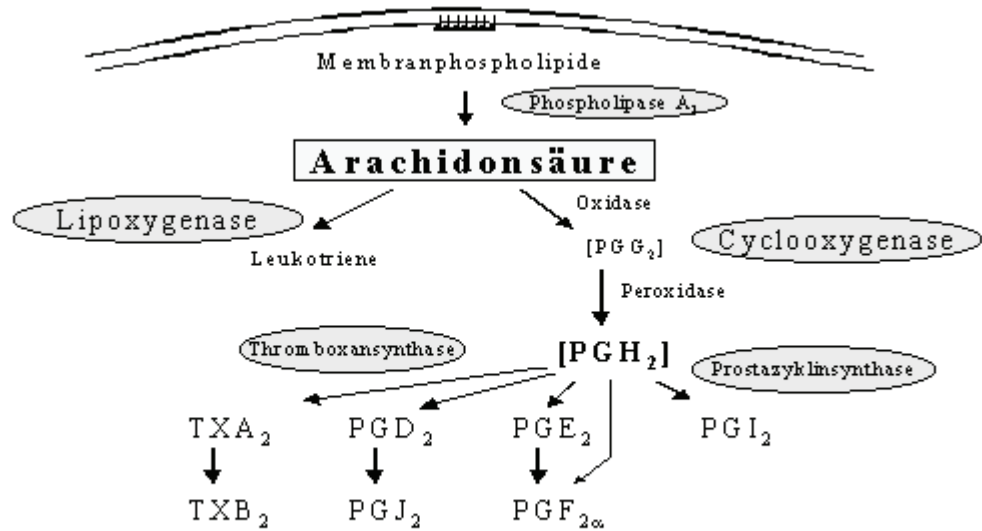
Entsprechende Studien<sup>[35,37]</sup> untermauern die gute Wirksamkeit von Ibuprofen nach operativer Weisheitszahnentfernung: Sowohl im Vergleich zu der Wirkstoffkombination Paracetamol/Codein als zu Dihydrocodein zeigt Ibuprofen den gleichen beziehungsweise besseren analgetischen Effekt bei geringeren unerwünschten Nebenwirkungen.

Die klassische Einzeldosierung des Analgetikums beträgt 200 bis 400 mg, wobei 1200 mg pro Tag für eine analgetische Wirkung nicht überschritten werden soll.<sup>[29]</sup> Bei einer Einzeldosierung zwischen 400 und 800mg beziehungsweise einer Tageshöchstdosis von 2400 mg kommt eine antirheumatische Wirkung hinzu.

Die analgetisch-antipyretische Wirkung von Ibuprofen beruht auf einer nicht selektiven Hemmung der Cyclooxygenase.

Im Rahmen eines entzündlichen Prozesses entsteht aus Phospholipiden durch das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> Arachidonsäure. Aus dieser werden in Anwesenheit des Enzyms Cyclooxygenase Entzündungsmediatoren gebildet. Durch die Hemmung der Cyclooxygenase mittels NSARs wird die Entstehung von Prostacyclin, Thromboxan A<sub>2</sub> und Prostaglandin E<sub>2</sub> unterbunden.

Diese Prostaglandine spielen bei der Entstehung von Schmerz, Fieber und Entzündungen eine wesentliche Rolle.<sup>[41]</sup>



[20]

Trotz guter Verträglichkeit im Vergleich zu anderen NSARs sind als Nebenwirkungen selten zu beobachten: Neben Kopfschmerzen, Schwindel, Reizbarkeit und Tinnitus können gastrointestinale Störungen auftreten.<sup>[29]</sup>

### 3.5.2. Erweiterte Medikation

#### a) Opioide

Opioidanalgetika finden vor allem bei der Therapie von Karzinomschmerzen Anwendung. Neben der erwünschten analgetischen Wirkung muss häufig zu Therapiebeginn mit Übelkeit, Erbrechen beziehungsweise Obstipation gerechnet werden. Diese Nebenwirkungen sind mit Antiemetika beziehungsweise Laxantien gut therapierbar.

Gefürchtet wird eine mögliche Suchtentwicklung auf Grund der euphorisierenden Wirkung und die atemdepressive Wirkung.

Bei peroraler Anwendung, die idealerweise in retard Form erfolgen sollte, ist jedoch auf Grund der verlangsamten Anflutgeschwindigkeit weder mit einer bedrohlichen Atemdepression noch mit einer Suchtentwicklung des Patienten zu rechnen.<sup>[11]</sup>

Eingeteilt werden opioide Analgetika wie folgt:<sup>[63]</sup>

- ✓ Schwache Opioide
  - Codein (Dolocod®, Toximer®)
  - Dihydrocodein (Codidol®)
  - Tramadol (Tramal®, Tramundal®, Tradolan®, Tramabene®)
  
- ✓ Starke Opioide
  - Morphin
  - Hydromorphon
  - Buprenorphin
  - Methadon

Dem WHO-Stufenschema zu Pharmakotherapie bei Tumorschmerzen Rechnung tragend, sollten Opioide erst zum Einsatz kommen, wenn durch Nicht-opioide Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden konnte.

Lysell et al<sup>[35]</sup> untersuchte in einer klinischen multi-center Studie an 120 PatientInnen die Wirkung eines Paracetamol/Codeine Kombinationspräparates im Vergleich zu Ibuprofen auf die postoperative Symptomatik nach operativer Weisheitszahnentfernung. Entsprechend dieser zeigte Ibuprofen eine bessere schmerzlindernde Wirkung im Vergleich zum Paracetamol/Codein Kombinationspräparat. Bei den Symptomen Schwellung und Trismus konnte kein signifikanter Unterschied herausgefunden werden.

Auch McQuay et al<sup>[37]</sup> bestätigt durch eine doppelblinde, randomisierte, crossover Studie an 68 PatientInnen die Forschungsergebnisse, dass durch Opioide, in diesem Fall Dihydrocodein, keine bessere Analgesie als mit dem Standardwirkstoff Ibuprofen erzielt werden kann.

Es ist auch zu beachten, dass durch Schmerztherapie mittels schwachen Opioiden signifikant öfter unerwünschte Nebenwirkungen auftreten als bei Gabe der Standardmedikation.<sup>[35,37]</sup>

#### b) Muskelrelaxantien

Durch eine operative Weisheitszahnentfernung werden Verspannungen der Kaumuskulatur provoziert. Diese werden durch die postoperativ eingenommene Schonhaltung und Kryotherapie noch weiter verstärkt.<sup>[56]</sup> Dadurch besteht die Möglichkeit mit einem Muskelrelaxans in die postoperative Symptomatik einzugreifen und diese positiv zu beeinflussen.

In einer Publikation von Kirmeier et al<sup>[31]</sup> wird die Verwendung von Tizanidin als postoperatives Therapeutikum nach Weisheitszahnentfernung beschrieben. In dieser prospektiven klinischen Studie an 50 gesunden PatientInnen konnte durch den Einsatz von 4mg Sirdalud® am Abend des ersten und zweiten postoperativen Tages eine Reduktion der postoperative Kieferklemme festgestellt werden. Postoperative Schmerzen und Schwellung blieben jedoch unverändert.

Der Angriffspunkt Tizanidin ist das Rückenmark. Dort wird die Freisetzung von excitatorischen Aminosäuren aus den Interneuronen reduziert, was zur Reduktion eines übermäßigen Muskeltonus führt.

Laut Austria Codex<sup>[29]</sup> sind die Anwendungsgebiete für Sirdalud® Spastizität in Folge neurogener Störungen wie degenerative Rückenmarkserkrankungen, Multiple Sklerose und schmerzhafte Muskelverspannungen bedingt durch ein Zervikal-, Lumbalsyndrom oder Bandscheibenvorfall.

Für Sirdalud® besteht derzeit keine Zulassung für Schmerzzustände muskulärer Natur im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich. Trotzdem wird das Medikament bei muskulären Dysfunktionen des Kauapparates in Kombination mit einer Aufbisschiene an der Grazer Klinik erfolgreich eingesetzt.

Bei der Anwendung von Sirdalud® ist zu beachten, dass es als zentrales Muskelrelaxans auch sedativ und anxiolytisch wirkt.<sup>[15]</sup> Darum soll die Einnahme abends erfolgen.

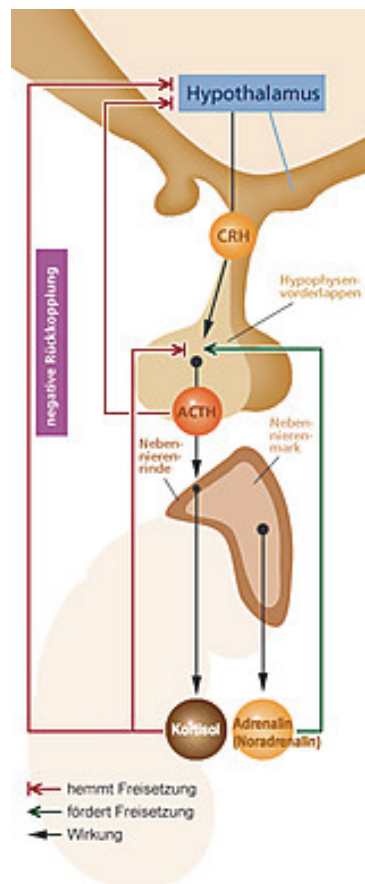
Durch die vor allem am Behandlungsbeginn auftretende Schläfrigkeit ist der/die PatientIn über Konsequenzen hinsichtlich Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen aufzuklären.

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist bei Anwendung niedriger Dosierungen selten. Auftreten kann Neben den Hauptsymptomen Müdigkeit und Schläfrigkeit auch Schwindel, Mundtrockenheit und gastrointestinale Beschwerden.<sup>[29]</sup>

c) Glucocorticoide

Glucocorticoide werden neben Mineralcorticoiden und Androgenen in der Nebennierenrinde gebildet. Dabei handelt es sich um die Hormone Cortisol und in geringen Mengen auch Corticosteron.

Die Regulation der körpereigenen Cortisol-Inkretion erfolgt über die Achse Hypothalamus – Hypophyse -Nebennierenrinde mit negativer Rückkoppelung an Hypothalamus und Hypophyse. Die Ausschüttung und damit der Cortisol-Plasmaspiegel unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit morgendlichem Maximum und nächtlichen Minimum.



[24]

Hinsichtlich der Wirkung kann zwischen der Wirkung von Glucocorticoiden bei physiologischen Konzentrationen und den bei therapeutischen beziehungsweise durch Belastungssituationen (Infektion, Operation, Schock u.ä.) hervorgerufenen erhöhten Konzentrationen unterschieden werden.

In physiologischen Konzentrationen wirkt Cortisol<sup>[41]</sup>

- Hyperglykämisch und katabol, durch Förderung der Gluconeogenese durch vermehrten Proteinabbau.
- Auf die Nieren und führt dort zu Natriumretention und einer vermehrten Sekretion von Kalium- und Calciumionen
- Verstärkend auf den lipolytischen Effekt der Catecholamine

Bei über das physiologische Maß hinaus gehenden Konzentrationen kommen folgende Effkte hinzu:<sup>[41]</sup>

- Antiproliferative Wirkung durch Unterdrückung der Vermehrung von Fibroblasten und der Kollagensynthese
- Antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der unspezifischen und spezifischen Abwehr
- Immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der Proliferation der T-Lymphozyten
- Erhöhtes Ansprechen der Gefäße auf Katecholamine und damit verbesserte Mikrozirkulation

- Erhöhung der Thrombozytenzahl
  
- Abnahme der Gonadenfunktion durch Verminderung der Gonadotropinsekretion der Hypophyse
  
- Erhöhung der Erregbarkeit des Gehirns und dadurch erhöhte Krampfbereitschaft
  
- Euphorisierende oder auch depressive Wirkung

Glucocorticoide werden in der Pharmakotherapie bei der selten vorkommenden Nebennierenrindeninsuffizienz als Substitutionstherapie, aber weit häufiger als immunmodulierende Therapeutika angewandt.

Für diesen Zweck war es notwendig die mineralokortikoide Wirkung der physiologischen Hormone zu verringern oder idealerweise gänzlich zu entfernen. Dies gelang durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen dem 1. und dem 2. C-Atom. So konnte aus Cortisol Prednisolon und aus Cortison Prednison synthetisiert werden.

Diese Derivate weisen gegenüber den Ausgangshormonen bereits eine 4-fach höhere antiphlogistische Wirkpotenz auf, während die unerwünschte mineralokortikoide Wirkung reduziert werden konnte.<sup>[41]</sup>

Eine weitere Wirkungssteigerung erzielte man durch die Einführung von Methyl-, Hydroxylgruppen beziehungsweise Halogenatomen.

| <b>Freiname</b>             | <b>Wirkdauer</b> | <b>rel. glukokortikoide<br/>Potenz</b> | <b>rel. Mineralkortikoide<br/>Potenz</b> |
|-----------------------------|------------------|--|--|
| Cortisol<br>(Hydrocortison) | 8-12 h           | 1                                      | 1  |
| Cortison                    | 8-12-h           | 0,8                                    | 0,8                                      |
| Prednison                   | 12-36 h          | 4                                      | 0,6                                      |
| Prednisolon                 | 12-36 h          | 4                                      | 0,6                                      |
| Methylprednisolon           | 12-36 h          | 5                                      | -  |
| Fluocortolon                | >48 h            | 5                                      | -  |
| Bethamthason                | >48 h            | 30                                     | -  |
| Dexamethason                | >48 h            | 30                                     | -  |

[30]

Keine Veränderung brachten die oben genannten Modifikationen der Ausgangsstoffe Cortisol und Cortison hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, sodass insbesondere eine länger andauernde pharmakodynamische Therapie mit Glucocorticoiden einer kritischen Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen werden soll.

Grund für den Einsatz von Glucocorticoiden nach einer operativen Weisheitszahnentfernung ist deren antiinflammatorische und antiödematöse Wirkung.

In der bestehenden Literatur wird die Anwendung von Methylprednisolon in einem breiten Dosierungsspektrum beschrieben. Dieses reicht von 20mg bis 210mg (entsprechend 3mg/kg Körpergewicht bei einem/r 70 kg schweren/m PatientIn).

Weiters erfolgt die Applikation lokal oder systemisch, in peroraler oder intravenöser Form. Unterschiedlich ist auch der Anwendungszeitpunkt (prä-, peri- oder postoperativ) und die Anwendungsdauer.

In einer Übersichtsarbeit über Glucocorticoide in der Oralchirurgie der letzten 30 Jahre kommt Alexander et al<sup>[4]</sup> zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Alle Glucocorticoide müssen vor Operationsbeginn gegeben werden.
- Für zufriedenstellende Ergebnisse soll die eingesetzte Dosis das Cortisoläquivalent von 300mg überschreiten
- Bei nur einmaliger Gabe von Glucocorticoiden mit kurzer bis mittellanger Wirkdauer kann es zu einem Rebound des Ödems am 2. oder 3. postoperativem Tag kommen.
- Es ist keine Wundheilungsstörung oder signifikante Unterdrückung der Nebennierenrinde bei einer Anwendungsdauer von drei bis vier Tagen zu erwarten.

**Literaturaufstellung: Methylprednisolon bei Weisheitszahntfernung**

| Autor                 | Dosis                    | Applikation                            | Ergebnis  |
|-----------------------|--------------------------|--|---|
| Beirne et al          | 125 mg                   | i.V. präOP                             | Reduktion des Ödems am 1.postOP Tag, Rebound am 2. und 3. postOP Tag                                    |
| Esen et al            | 125 mg                   | i.V. periOP                            | weniger Schmerz, Trismus und Ödem, keine Nebenwirkungen   |
| Huffman et al         | 125 mg                   | i.V. präOP                             | signifikante Reduktion des Ödems  |
| Leone et al           | 1 mg/kg KG               | i.V. periOP                            | nur geringer Unterschied in der Schmerzreduktion von Methylprednisolon und Ketoprofen 100mg             |
| López Carriches et al | 36 mg                    | p.o. alle 8h für 3d                    | weniger Schmerzen im Vergleich zu Diclofenac  |
| Micó-Llorens et al    | 40 mg                    | lokal injiziert periOP                 | weniger Schwellung und Einschränkung der Mundöffnung am 2.postOP Tag                                    |
| Milles et al          | 20mg                     | p.o. präOP                             | 42% weniger Schwellung am 1., 34% 2., 19% am 3. postOP Tag  |
| Ordulu et al          | 1,5 mg/kg KG             | i.V. 1h präOP                          | Methylprednisolon und Drainage sind geeignet um postOP Schmerzen zu reduzieren                          |
| Schaberg et al        | 1mg/kg                   | i.V. periOP                            | 62% weniger Schwellung am 1. postOP Tag, ab dem 2. postOP Tag kein signifikanter Unterschied            |
| Schultze-Mosgau et al | 64 mg                    | p.o. 32mg 12h prä- u. 32 mg 12h postOP | 57% Reduktion der Schwellung am 1. - und 24% am 3.post OP Tag. Schmerzreduktion am 1.postOP Tag um 71%. |
| Üstün et al           | 1,5 mg/kg bzw. 3mg/kg KG | i.V. 1h präOP                          | kein klinischer Vorteil durch die Anwendung von 3mg/kg KG im Vergleich zu 1,5mg/kg KG                   |

**Literaturaufstellung: Dexamethason bei Weisheitszahnentfernung**

| Autor              | Dosis                | Applikation                                   | Ergebnis   |
|--------------------|----------------------|---|--|
| Bamgbose et al     | 12mg                 | p.o. 8mg<br>30min präOP<br>+ 4mg 6h<br>postOP | Dexamethason in Kombination mit Diclofenac alleine hinsichtlich Reduktion von Schmerzen und Schwellung überlegen. Kein Einfluss von Dexamethasone auf Trismus.   |
| Baxendale et al    | 8mg                  | p.o. präOP                                    | Dexamethason reduziert postoperative Schmerzen und Schwellung. Kein Effekt auf Trismus.  |
| Grossi et al       | 4<br>bzw.<br>8mg     | submukosal<br>präOP                           | Signifikante Reduktion des postoperativen Ödem der 4- bzw. 8mg-Dexamethason-Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe am 2. postOP Tag. Kein Unterschied hinsichtlich Ödem am 7.postOP Tag. Kein Unterschied betreffend postoperative Schmerzen und Trismus.  |
| Moore et al        | 10mg                 | i.V. periOP                                   | Durch Dexamethason (-24,1%) geringere Einschränkung der Mundöffnung im Vergleich zu Rofecoxib (-42,3%)   |
| Neupert et al      | 4mg                  | i.V. präOP                                    | Kein Unterschied bei Schwellung und Schmerzen am Tag im Vergleich zu Placebo. Geringere Einschränkung der Mundöffnung im Vergleich zu Placebo.   |
| Numazaki et al     | 4, 8<br>bzw.<br>16mg | i.V. postOP                                   | Geringerer Schmerzmittelverbrauch durch die Gabe von 8 bzw. 16mg Dexamethason im Vergleich zu Placebo bzw. 4mg. Nach der Narkose Auftretende Übelkeit/Erbrechen konnte durch die Gabe von 8 bzw. 16mg im Vergleich zu Placebo und 4mg reduziert werden. Kein Wirkungsunterschied zwischen der Gabe von 8 und 16mg. |
| Schmelzeisen et al | 12mg                 | p.o. 6mg 12h<br>präOP + 6mg<br>12h postOP     | Reduktion der Einschränkung der Mundöffnung um 17,7% und der Schwellung im Bereich der Wange zwischen 54,3% (Messung mit Ultraschall) und 46% (Maßband). 37% weniger Schmerzmittel und 50% geringere Werte auf einer VAS-Schmerzskala im Vergleich zur Placebogruppe   |

## IV. Spezieller Teil

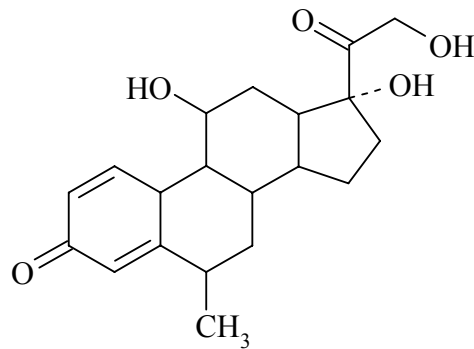
### 4.1. Methylprednisolon

Für den Einsatz in dieser klinischen Studie wurde das Glucocorticoid Methylprednisolon in Form einer einmaligen peroralen Gabe ausgewählt.

Es wurde diese Wahl getroffen, weil

- ✓ es sich um ein Pharmakon mit kurzer Wirkdauer handelt und dadurch der Regelkreis Hypothalamus – Hypophyse -Nebennierenrinde nur kurz suprimiert wird
- ✓ die Wirkdauer von 12-36 Stunden ausreichend erscheint, um die Spitze des postoperativen Ödems abzufangen
- ✓ es keine unerwünscht mineralcorticoide Wirkung hat
- ✓ durch eine einmalige Gabe keine Nebenwirkungen zu erwarten sind
- ✓ eine einmalig perorale Anwendung auch in der Praxis für den niedergelassenen Zahnarzt praktikabel wäre

#### 4.1.1. Chemische Struktur



Methylprednisolon

#### 4.1.2. Bioverfügbarkeit und Elimination

Nach peroraler Gabe wird Methylprednisolon aus dem Magen-Darm-Trakt nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Methylprednisolon bei peroraler Gabe beträgt je nach Literatur zwischen 89%<sup>[29]</sup> und 99%<sup>[3]</sup> im Vergleich zu Methylprednisolon bei intravenöser Applikation.

Die maximale Konzentration im Serum wird nach ca. 1,5 Stunden erreicht.

Die Ausscheidung erfolgt nach Metabolisierung in der Leber vorwiegend renal.<sup>[29]</sup>

#### 4.1.3. Wirkungsmechanismus

Die Wirkung von Glucocorticoiden wird über den intrazellulär liegenden Glucocorticoidrezeptor vermittelt. Dieser ist im unligierten Zustand an einen größeren Proteinkomplex gebunden. Durch die Bindung von Glucocorticoiden an den Rezeptor trennt sich dieser vom Proteinkomplex und transloziert in den Zellkern. Dort kommt es zu einer Änderung der Proteinbiosynthese.

Der Therapieeffekt tritt aber nicht ausschließlich, wie auf Grund des Wirkungsmechanismus zu erwarten wäre, erst nach einigen Stunden auf. Die Mechanismen hinter der Sofortwirkung sind aber wissenschaftlich noch nicht geklärt.<sup>[15,30]</sup>

#### **4.1.4. Wirkung**

##### a) Substitutionstherapie

Hierfür wird Methylprednisolon in physiologischen Dosierungen bei Nebennierenrindeninsuffizienz oder –ausfall verabreicht. Dadurch wird der Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel im metabolischen Gleichgewicht gehalten.

Bei völligem Ausfall der Nebennierenrinde muss auf Grund der fehlenden mineralocorticoiden Wirkung von Methylprednisolon zusätzlich ein Mineralcorticoid verabreicht werden.

Deswegen ist für eine Substitutionstherapie Cortisol das bevorzugte Glucocorticoid.

##### b) Hemmtherapie

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon die fehlenden Glucocorticoide. Durch ausreichendes Vorhandensein von Glucocorticoiden kann eine verstärkte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse und damit auch dem adrenocorticotropen Hormon und so eine vermehrte Inkretion von Androgenen in der Nebenniere verhindert werden.

c) Pharmakodynamische Therapie

Durch den Einsatz Glucocorticoiden können Erkrankungen nicht geheilt werden. Bei einer höheren Dosierung als zur Substitution notwendig kommt es zu antiinflammatorischen, antiallergischen, antiödematösen und immunsuppressiven Effekten<sup>[12]</sup> die bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden.

Die antiinflammatorische Wirkung beruht im wesentlichen auf einer Hemmung von Entzündungszellen und Entzündungsmediatoren.

Durch die Aktivierung des Glucocorticoidrezeptors kommt es zu einer verstärkten Sekretion von Lipocortin. Dieses Protein hemmt die Phospholipase A<sub>2</sub>, damit die Freisetzung von Arachidonsäure, die Vorstufe von Prostaglandinen und Leukotrienen.

Weiters hemmen Glucocorticoide die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Zytokine, Interleukine, Tumor-Nekrose Faktor u.a.m.<sup>[12,30]</sup>

#### 4.1.5. Neben- und Wechselwirkungen

a) Nebenwirkungen

Die durch die systemische Therapie mit Glucocorticoiden auftretenden unerwünschten Wirkungen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen

Unerwünschte Wirkungen *nach* Beendigung der Therapie:

Bei längerer Therapie mit Glucocorticoiden in höheren Dosen kommt es zu einer Supprimierung des Regelkreises Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde mit folgender reversibler Nebennierenrindenatrophie. Darum ist

ein ausschleichendes Absetzen (über mehrere Monate) der Therapie angezeigt, um das Auftreten einer mitunter lebensbedrohlichen akuten Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden.

Weiters kann nach Beendigung der Therapie ein Corticoidentzugssyndrom auftreten, welches durch die Symptome Fieber, Arthralgien, Myalgien und allgemeinem Krankheitsgefühl gekennzeichnet ist.<sup>[3]</sup>

Unerwünschte Wirkungen *während* der Therapie:

Diese sind bei Methylprednisolon durch den Wegfall der mineralcorticoiden Wirkkomponente auf den Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel begrenzt. Laut Austria Codex<sup>[29]</sup> können folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Fettverteilungsstörungen (Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Lipomatosen)
- Muskelschwäche
- Hypertonie
- Verminderte Glucosetoleranz
- Gewichtszunahme
- Störungen der Sexualhormonsekretion (Hirsutismus, Amenorrhoe, Impotenz)
- Striae rubrae
- Petechien
- Steroidakne
- Ekchymosen
- Natrium Retention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung
- Inaktivität beziehungsweise Atrophie der Nebennierenrinde
- Vaskulitis
- Oberbauchbeschwerden, Magen- und Duodenalulzera
- Erhöhtes Infektionsrisiko, Behinderung der Immunvorgänge

- Verzögerte Wundheilung
- Wachstumsverzögerung bei Kindern
- Aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf)
- Glaukom
- Katarakt
- Psychische Störungen
- Erhöhtes Thromboserisiko
- Pankreatitis

Die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen durch Methylprednisolon ist im wesentlichen abhängig von der Therapiedauer und angewandter Dosierung. Bei einmaliger systemischer Applikation wurden bislang keine Nebenwirkungen beobachtet.<sup>[3]</sup> Auch bei sehr hohen Dosierungen von bis zu 2000mg Methylprednisolon in Form einer einmaligen Gabe muss mit keinen unerwünschten Wirkungen gerechnet werden.<sup>[15]</sup>

b) Wechselwirkungen

Durch Wechselwirkung von Methylprednisolon mit

- Herzglykosiden kann zu einer Verstärkung der Glykosidwirkung kommen
- Saliuretika ist eine vermehrte Kaliumausscheidung möglich
- Oralen Antidiabetika kann eine verminderte Blutzuckersenkung vorkommen
- Oralen Antikoagulantien (Cumarinderivaten) können diese in ihrer gerinnungshemmenden Wirkung herabgesetzt werden
- Rifampicin, Phenytoin oder Barbituraten kann es zu einer Verminderung der Glucocorticoidwirkung kommen
- Mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist die Gefahr von gastrointestinalen Blutungen erhöht.<sup>[29,30]</sup>

#### 4.1.6. Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen

Für eine Anwendung von Glucocorticoiden als Substitutionstherapie gibt keine Kontraindikationen, da bei entsprechender Dosierung keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten.

Gleiches gilt für die Anwendung in Notfallsituationen wie Hirnödemen, anaphylaktischer Schock u.a.m.<sup>[12,30]</sup>

Im Falle eines elektiven pharmakodynamischen Einsatzes von Methylprednisolon sind folgende Gegenanzeigen zu beachten:<sup>[29]</sup>

- Gastrointestinale Ulzera
- Schwere Osteoporose
- Psychiatrische Anamnese
- Virusbedingte Erkrankungen
- 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen
- Amöbeninfektion
- Systemmykosen
- Lymphome
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Myopathie
- Kinder unter 6 Jahren
- Schwangerschaft (strengste Indikationsstellung)

## V. Praktischer Teil

### 5.1. Studienplanung

Vor Beginn einer klinischen Studie mit Humanarzneimittel sind folgende Schritte durchzuführen:

- Ansuchen um Registrierung der Studie mit einer EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) Nummer.  
EudraCT wird von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) betrieben und wird von den nationalen Arzneimittelbehörden zur Genehmigung und Kontrolle klinischer Studien genutzt. Jede Studie mit Humanarzneimittel wird seit 2004 in der Europäischen Union erfasst und kann so einer spezifischen Nummer zugeordnet werden.
- Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, LKH-Universitätsklinikum Eingangsgebäude, Auenbruggerplatz 2, 3.OG, A-8036 Graz ist für die Beurteilung klinischer Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) zuständig. Ein Antrag auf „Beurteilung eines klinischen Forschungsprojektes“ [siehe 8.1.] ist zu stellen. Dieser hat alle studienrelevanten Informationen zu enthalten und muss durch ein Studienprotokoll, eine PatientInneninformation / Einwilligungserklärung und allen angewandten Prüf- und Fragebögen vervollständigt werden.
- Österreichische Agentur für Sicherheit im Gesundheitswesen GmbH (AGES), Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) PharmMed, Institut Wissenschaft und Information, Abteilung Nationale Angelegenheiten, Schnirchgasse 9, A-1030 Wien beurteilt klinische Arzneimittelprüfungen. Ein

Antrag beinhaltend das EudraCT Formular und alle erforderlichen Unterlage laut „J.Checkliste“<sup>[21]</sup> wurde eingereicht.

- Meldung an die Medizinische Universität Graz LKH Eingangsbäude, Auenbruggerplatz 2, 4.OG, A-8036 Graz
- Meldung an die Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H., Stiftingtalstrasse 4-6, A-8010 Graz

## **5.2. Methodik**

### **5.2.1. Testmedikation**

Wegen der Anwendung einer gewichtsabhängigen Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon kann keine Arzneispezialität in der klinischen Studie Anwendung finden.

Um, wie von der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES), Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) gefordert, eine standardisierte Qualität garantieren zu können, ist eine Herstellung der Testmedikation unter good medical practice (GMP) Bedingungen erforderlich.

Auf Grund fehlender GMP-Zertifizierung der Anstaltsapotheke des Landeskrankenhauses Graz, muss die Testmedikation in der Krankenhausapotheke Bad Ischl hergestellt werden. Zum Zeitpunkt des Studienansuchens ist die Krankenhausapotheke Bad Ischl die einzige GMP-zertifizierte Apotheke in Österreich.

Die Herstellung erfolgte nach folgendem Protokoll:

a) Verum

- Einwaage von Methylprednisolon geprüft nach Europäischem Arzneibuch (EAB) direkt in eine Chelatine Steckkapsel Nr. 2 Opaak, Omega Pharma und anschließendes Auffüllen mit Lactose-Monohydrat (EAB).
- Waage: Analysenwaage Sartorius BP 210S
- Händisches Verschließen und Einsiegeln der Kapsel in PE Säckchen.
- Etikettieren mit Studientikett

b) Placebo

- Vollfüllen der Chelatine Steckkapsel Nr. 2 Opaak, Omega Pharma mit Lactose-Monohydrat (EAB)
- Waage: Analysenwaage Sartorius BP 210S
- Händisches Verschließen und Einsiegeln der Kapsel in PE Säckchen.
- Etikettieren mit Studientikett

c) Sicherheitsmaßnahmen

- Herstellung und Etikettierung von Verum und Placebo an verschiedenen Tagen
- Vieraugenprinzip bei Einwaage von Methylprednisolon
- Vieraugenprinzip bei Einsiegelung, Etikettierung.

### 5.2.2. Studiendesign

Um trotz geringer finanzieller Mittel und damit auch beschränkter PatientInnenzahl ein Forschungsergebnis möglichst hoher wissenschaftlicher Evidenz erreichen zu können fiel die Wahl auf eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, cross-over Studie.

Das bedeutet, dass sowohl der Operateur, der Patient als auch der Auswerter der Studie, der nicht ident mit dem Operateur ist, verblindet wird. Die Verabreichung von Methylprednisolon als auch des Placebos erfolgt durch eine nicht in die Auswertung der Studie involvierte OP-Schwester. Die Randomisierung betrifft neben der Auswahl des 3. oder 4. Operationsquadranten auch die Gabe von Methylprednisolon beziehungsweise des Placebopräparates. Durch die Anwendung des cross-over-Designs in dieser Studie kann an einem Patienten die Wirkung des Verums im Seitenvergleich mit dem Placebo direkt gegenübergestellt werden.

Leider konnte die Firma Sanofi-Aventis als einziger Hersteller einer in Österreich zugelassenen peroralen Methylprednisolon-Arzneispezialität nicht für ein finanzielles Engagement bei dieser klinische Studie gewonnen werden.

### 5.2.3. Studienumfang

Da Urbason® (Methylprednisolon) in Österreich keine Zulassung für den Einsatz nach operativen Eingriffen hat, wurde auf Grund einer fehlenden PatientInnenversicherung auf präklinische Tests verzichtet.

Zur Bestimmung des benötigten PatientInnenguts wurde eine Fallzahlberechnung basierend auf den Ergebnissen von Schultze-Mosgau<sup>[55]</sup> durchgeführt. Demnach kann durch die Gabe von 64mg Methylprednisolon peroral die Schwellung am ersten postoperativen Tag um 60% reduziert werden.

Dadurch ergibt sich für die klinische Studie eine Fallzahl von 16 PatientInnen (Power=0,8 und  $\alpha=0,5$ ).

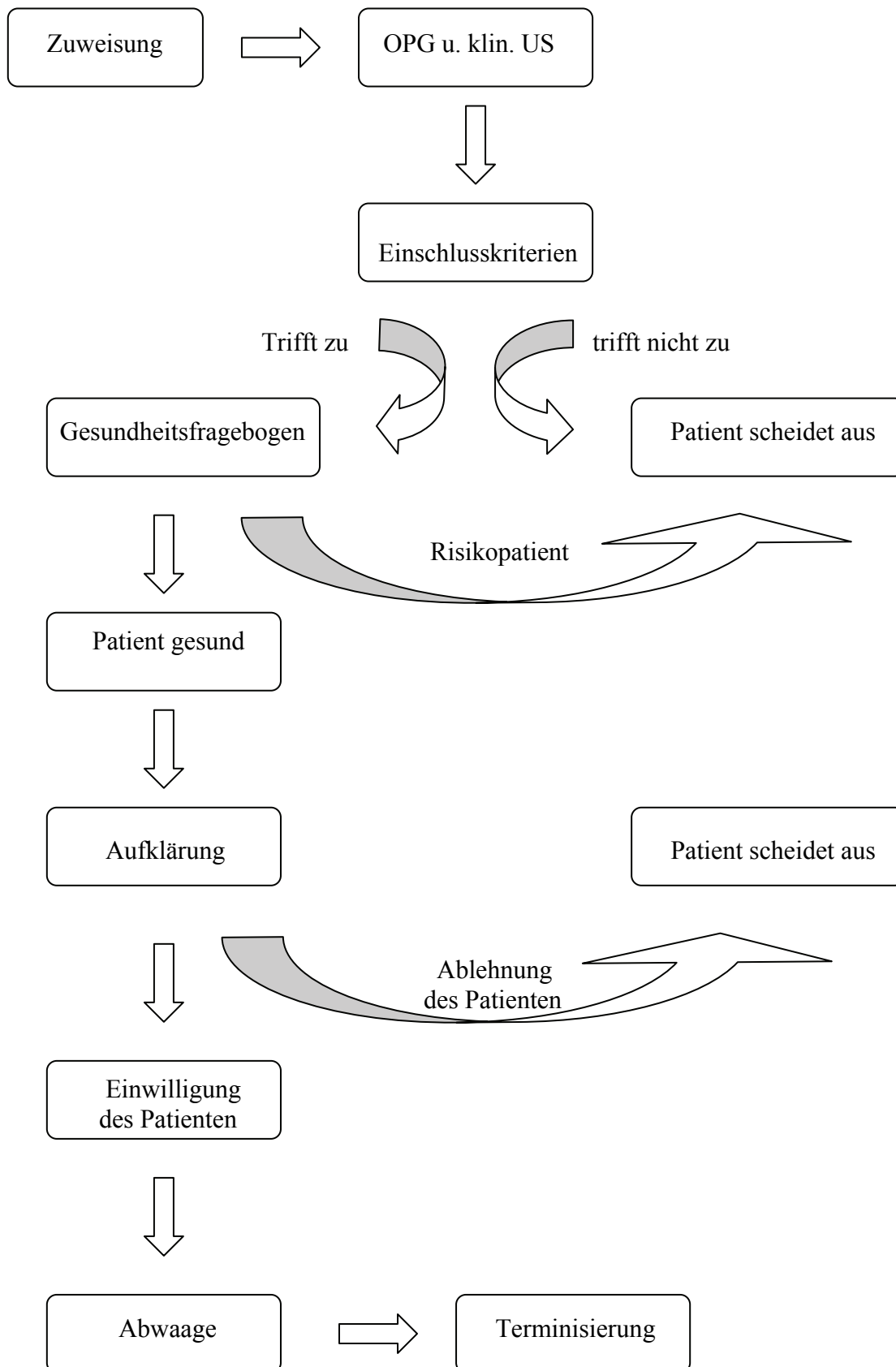
#### **5.2.4. PatientInnenversicherung**

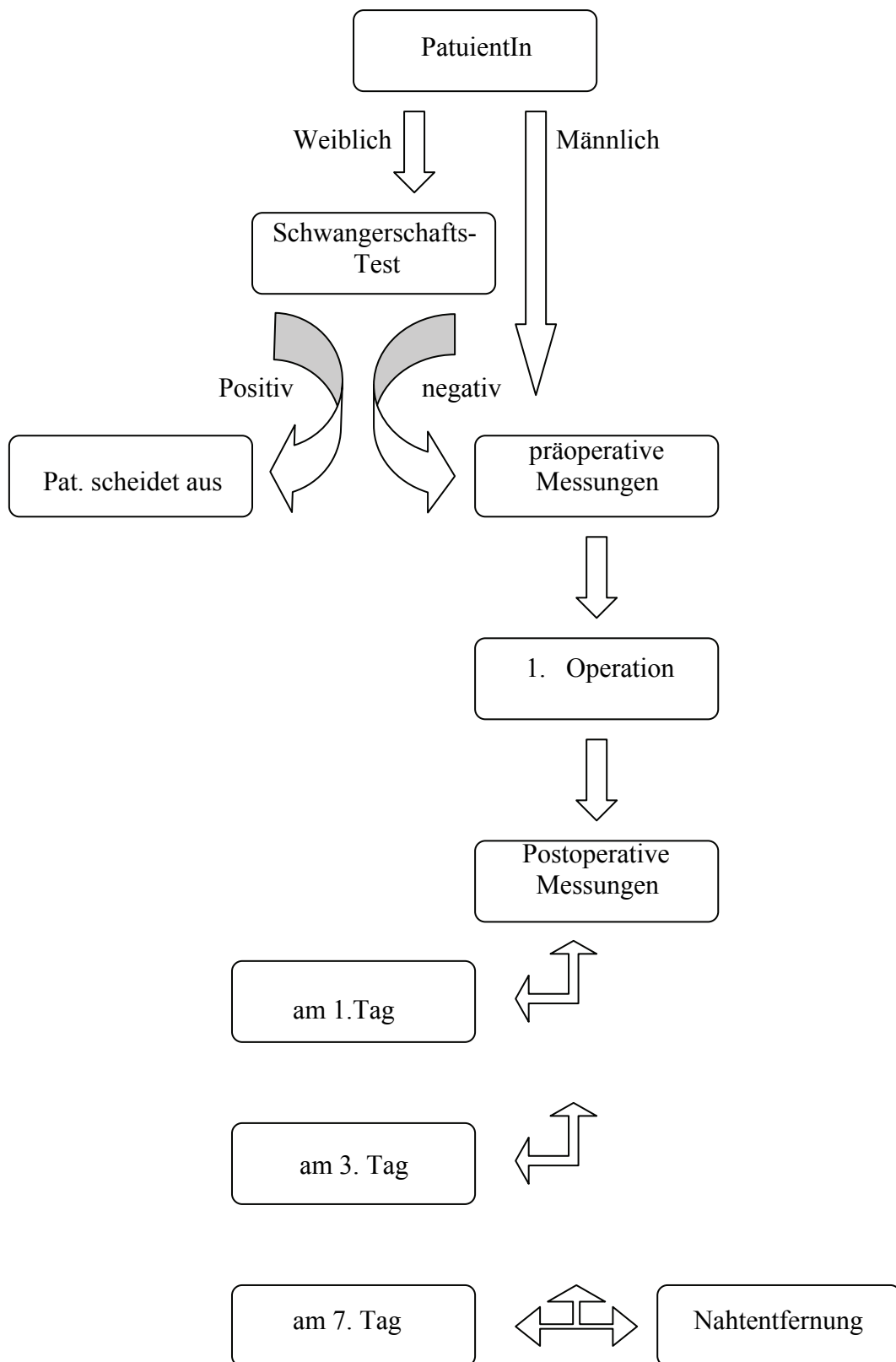
Durch den Einsatz eines Arzneimittels nicht gemäß der Indikation ist zum Schutz der StudienteilnehmerInnen vor möglichen Schäden eine Versicherung notwendig.

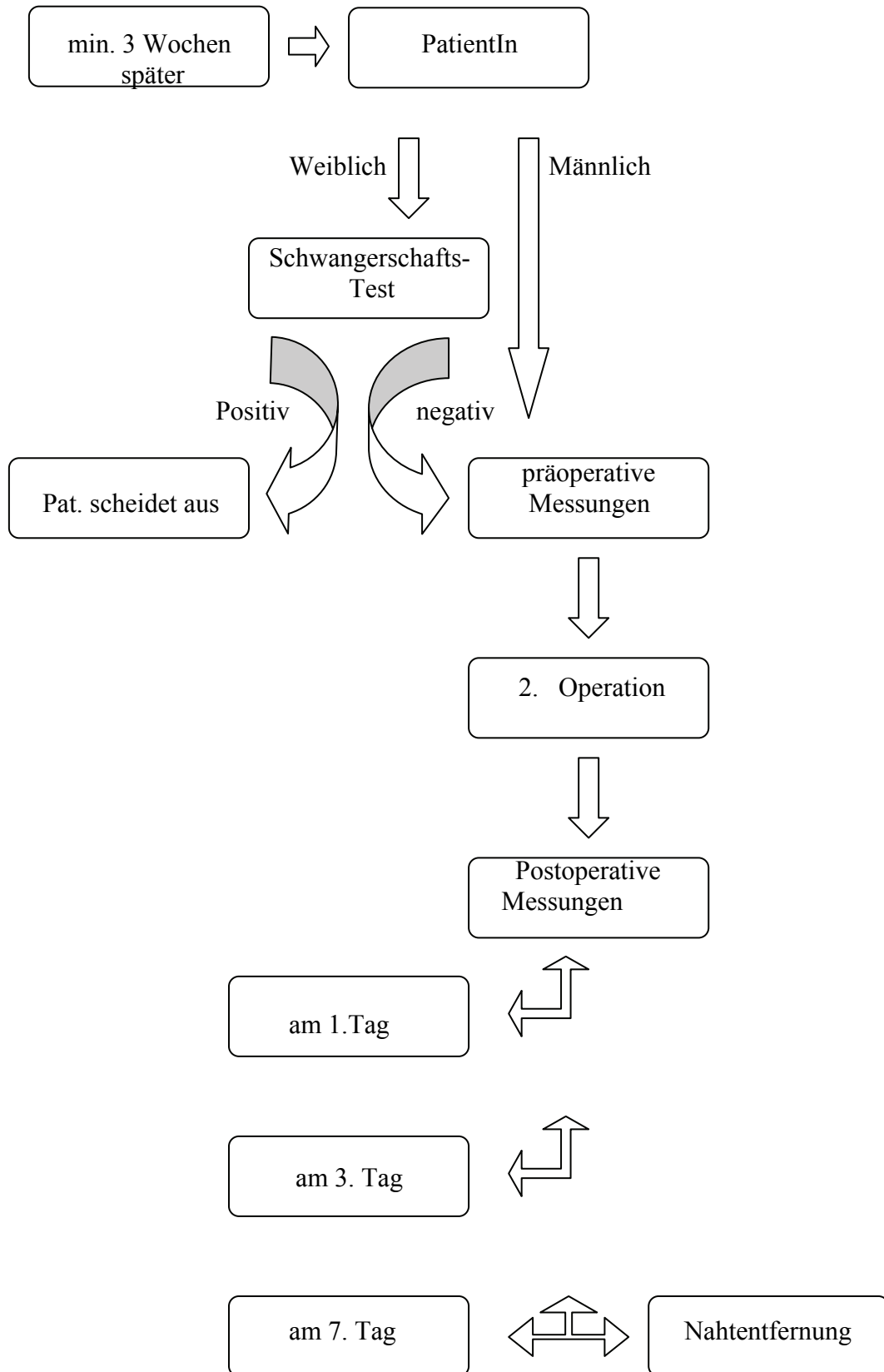
Entsprechend den diesbezüglichen Forderungen wurde über die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eine Personenschadenversicherung gemäß § 32 Arzneimittelgesetz bei der Wiener Städtische, Allgemeine Versicherungs-AG, HF 2 Haftpflicht Fachabteilung, Argentinienstrasse 22, 1040 Wien, Tel.: 050 350 unter der Polizzenummer 08-N811957 abgeschlossen.

#### **5.2.5. Studiendurchführung**

Der Studienablauf wird durch die Flussdiagramme der nächsten 3 Seiten dargestellt:







a) Einschlusskriterien

- Guter allgemeiner Gesundheitszustand, der eine Operationstauglichkeit für eine operative Weisheitszahnentfernung ergibt
- Alter 18-40 Jahre
- Geschlecht: Weiblich oder männlich
- Beidseits operativ zu entfernende Weisheitszähne im Unterkiefer in möglichst symmetrischer Lage
- Lage im Kiefer: (teil)retiniert
- Achse: vertikal oder geringgradig nach mesial geneigt
- Bei weiblichen Patienten: Kontrazeption für die gesamte Studiendauer
- Negativer Schwangerschaftstest präoperativ
- Compliance des/der PatientIn
- Schriftliche Einwilligung und durchgeführte PatientInnenaufklärung

b) Ausschlusskriterien

- Bestehende Schwangerschaft, positiver Schwangerschaftstest oder Stillzeit
- PatientInnen mit Kiefergelenkerkrankungen (Ausschluss mittels Krogh-Poulsen Test)
- Präoperative Schmerzen oder Entzündungszeichen im Bereich der Weisheitszähne
- Bekannte Unverträglichkeit gegen Methylprednisolon
- Lactoseunverträglichkeit
- Erkrankungen, bei denen eine Gegenanzeige gegen eines der eingesetzten Substanzen besteht
- Erkrankungen, welche die Einnahme von Medikamenten erfordern
- Schwere Erkrankungen, die eine Kontraindikation für eine operative Weisheitszahnentfernung darstellen
- Teilnahme an laufenden pharmakologischen Studien
- Lagebedingt abzusehende erschwerte operative Weisheitszahnentfernung

c) Gesundheitsfragebogen

Entsprechend dem Procedere an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie müssen alle PatientInnen vor einem chirurgischen Eingriff einen Gesundheitsfragebogen ausfüllen und unterfertigen. Dieser wurde für die klinische Untersuchung erweitert, um alle relevanten Gesundheitsdaten vor einer möglichen Studienteilnahme zu erfassen.

d) PatientInnenaufklärung und Einwilligungserklärung

Auch die PatientInnenaufklärung erfolgt im Falle der Studie auf zwei Ebenen: Neben dem Standardaufklärungsbogen für operative Weisheitszahnentfernung wird der/die StudienteilnehmerIn zusätzlich in einem sieben Seiten umfassenden und von der Ethikkommission approbierter PatientInneninformation über Art und Ablauf der Studie aufgeklärt.

Erst nach Unterfertigung beider Aufklärungsbögen und damit schriftlicher Einwilligung an der klinischen Studie teilzunehmen wird ein Termin für die operative Weisheitszahnentfernung vereinbart und die/der PatientIn in das Rekrutierungslogbuch aufgenommen.

e) Präoperative Untersuchung

- Panoramaröntgen digital
- Vitalität der Nachbarzähne
- Mundstatus
- Bleeding on probing (BOP)
- Krogh-Poulsen Test
- Lage und Achse der Weisheitszähne

- Gewicht
- Maximale interinzisale Mundöffnung
- Messung der Wangenweichteile
- Bei Studienteilnehmerinnen ist am Tag der Operation ein Schwangerschaftstest verpflichtend

f) Operation

Mindestens 1 Stunde vor Operationsbeginn erhält der/die PatientIn peroral ein Hartgelatinekapselformat verabreicht. Es ist für den/die PatientIn nicht erkennbar, ob es sich um das Placebo oder Verum handelt.

Die operative Weisheitszahnentfernung wird von einem Oberarzt der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie im Septischen Operationssaal durchgeführt.

Nach setzten der Lokalanästhesie erfolgt eine Spülung mit 0,12% Chlorhexidin für eine Minute. Anschließend wird der/die PatientIn steril abgedeckt.

Der operative Eingriff und Wundverschluss erfolgt nach der in 3.3 beschriebenen Technik.

Zur Kontrolle, ob alle Zahn- und Knochensplinter geborgen wurden wird ein Kontrollröntgen in Form eines halben Panoramaröntgens des Operatioositus angefertigt.

Anschließend soll der/die PatientIn die Wunde mit einem Aufbisstupfer für 15 Minuten komprimieren und einen Eisbeutel auf den Wangen- beziehungsweise Kieferwinkelbereich auflegen.

Die Standardmedikation, Seractil®forte 400mg 1/1/1 bei Bedarf und Augmentin® 1000mg 1/0/1, nach einer operativen Weisheitszahnentfernung wird im Rahmen der Studie beibehalten.

Auf Grund der präoperativen Methylprednisolon-Gabe wird zusätzlich als Magenschutz Pantoloc® 20mg 1/0/0 für 7 Tage rezeptiert.

Die postoperative Aufklärung umfasst Medikamenteneinnahme, Wund- und Zahnpflege und Termine für Kontrolluntersuchungen.

g) Postoperative Untersuchung

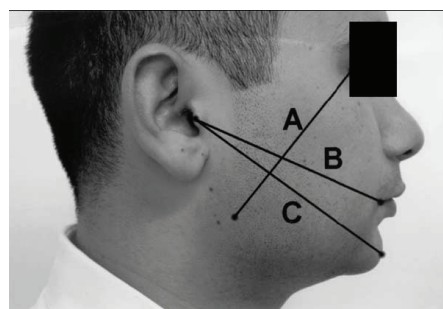
Zusätzlich zur standardmäßigen Nachkontrolle am 1. postoperativem Tag und zur Nahtentfernung am 7. postoperativem Tag erfolgt im Rahmen der Studie am 3. postoperativem Tag eine Nachuntersuchung.

Am „postoperativen Prüfbogen“ wird bei jedem Kontrolltermin die Wundheilung durch den behandelnden Arzt beurteilt.

Passive maximale interinzisale Mundöffnung sowie Weichteilschwellung im Bereich der Wange werden bei den Kontrollterminen vermessen.

Die Messung der Schwellung im Bereich der Wange erfolgt an folgenden fixen anatomischen Strukturen:

- A...angulus mandibulae – angulus oculi lateralis
- B...tragus – angulus oris
- C...tragus – pogonium



[62]

h) PatientInnenprüfbogen

StudienteilnehmerInnen sind angehalten den PatientInnen Prüfbogen während der Dauer der Studienteilnahme auszufüllen.

In diesem wird der Schmerzmittelverbrauch und das Schmerzempfinden morgens, mittags und abends auf einer visuellen analogen Skala (VAS) notiert.

Zusätzlich wird die Operation auf einer VAS beurteilt.

Weiters erfolgt am 7. postoperativen Tag eine Endbeurteilung durch den/die PatientIn: Wirksamkeit, Verträglichkeit und medizinische Betreuung über den gesamten Studienzeitraum wird auf einer VAS beurteilt. Aufgetretene Nebenwirkungen werden notiert.

i) Dauer der Studienteilnahme

Die reguläre Studiendauer umfasst:

- sieben Tage pro zu entfernendem Weisheitszahn. In Summe also 14 Tage, wobei mindestens drei Wochen zwischen den zwei Operationen vergehen müssen
- 3 Nachuntersuchungen: am 1., 3. und 7. postoperativen Tag
- Abschlussuntersuchung mit Nahtentfernung am 7. postoperativen Tag

Ein vorzeitiger Abbruch der Studienteilnahme kann von Seiten der/des PatientIn jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen, ohne dass dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere medizinische Betreuung entstehen

Auch der Prüfarzt ist befugt die Teilnahme eines/einer PatientIn an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher dessen Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- der/die PatientIn entspricht den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht mehr
- der Prüfarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht im Interesse des/der PatientIn ist
- bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Nach regulärem oder vorzeitigem Ende der Studienteilnahme werden alle PatientInnen an der Universitätsklinik für ZMK, Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie nachbehandelt.

## VI. Diskussion

Die operative Entfernung von Weisheitszähnen ist ein Routineeingriff in der zahnärztlichen Chirurgie und wird in hoher Zahl durchgeführt.

Als operative Technik der Wahl für die Entfernung des unteren Weisheitszahnes kann eine sulkuläre Schnittführung mit vestibulärer Entlastung entlang des aufsteigenden Unterkieferastes angesehen werden<sup>[50]</sup>. Diese Schnittführung wird von allen zur Diskussion herangezogenen Arbeitsgruppen gewählt und ist aus den genannten Gründen auch Teil unseres standardisierten operativen Vorgehens.

Klassischer Weise hat die/der PatientIn postoperativ mit Schmerz, Schwellung im Bereich der Wangenweichteile und Kieferklemme zu rechnen. Seltener treten Sensibilitätsstörungen, Alveolitiden, Wundinfektionen oder Nachblutungen auf.

Zur Verbesserung der postoperativen Symptomatik werden Arzneimittel rezeptiert: Nicht wegzudenken aus dem postoperativem Medikamentenregime sind nichtsteroidale Antirheumatika. Diese stellen unumstritten die medikamentöse Basistherapie nach operativen Eingriffen dar. Sie werden meist als analgetisch-antiphlogistische Monopräparate über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen eingenommen<sup>[39]</sup>. Zur Prophylaxe einer Wundinfektion werden alle PatientInnen nach größeren operativen Eingriffen auf der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Graz antibiotisch abgedeckt. Dieses Therapieschema ist in der rezenten Literatur nicht unumstritten<sup>[39]</sup>, wird aber laut Naidoo<sup>[42]</sup> von 86% der praktizierenden Zahnärzte durchgeführt. Dieses Vorgehen wird durch eine Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 2932 PatientInnen von Ren et al<sup>[49]</sup> bestätigt. Laut dieser wird durch eine prophylaktische Gabe von Antibiotika das Auftreten von Alveolitis Alveolaris (dolor post) von 14,4% in der Kontrollgruppe auf 6,2% gesenkt. Wundinfektionen traten ebenfalls bei einer prophylaktischen Antibiotikagabe seltener auf als bei der Kontrollgruppe.

Zur Verbesserung der postoperativen Lebensqualität sind auch Cortisonpräparate geeignet. Diese werden wegen ihrer antiödematösen und antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt<sup>[4]</sup>. Deren Wirksamkeit wird an Hand der Symptome Schmerz, Schwellung und Einschränkung der Mundöffnung gemessen:

In klinischen Studien wird die Schmerzintensität durch Aufzeichnung auf einer visuellen-analogen Skala <sup>[14,34,38,46,55,62]</sup> festgehalten. Zusätzlich gibt auch der Schmerzmittelbedarf Information über die Schmerzintensität<sup>[14,34,62]</sup>.

Als Standardmaß für die Einschränkung der Mundöffnung dient die interinzisale Distanz <sup>[8,14,46,55,62]</sup>.

Problematischer scheint das Vermessen der postoperativen Schwellung, handelt es sich doch um einen 3-dimensionalen Prozess. Neben dem Versuch diese mit Ultraschall und Computertomographie <sup>[14,55]</sup> zu vermessen hat sich die Anwendung einer rein äußerlichen nicht invasiven Messung an Hand fixer anatomischer Strukturen <sup>[46,55,62]</sup> bewährt. Diese Methode wurde von Gabka et al <sup>[16]</sup> anfang der siebziger Jahre für die Messung der Wirksamkeit eines entzündungshemmenden Wirkstoffes eingesetzt und durch Schultze-Mosgau <sup>[55]</sup> 1995 für die Oralchirurgie adaptiert.

Die Anwendung von Cortisonpräparaten bei oralchirurgischen Eingriffen erfolgt auf Basis unzureichender wissenschaftlicher Evidenz und allgemeiner Empfehlungen <sup>[4]</sup>: Weder Art, Dosis, Applikationsform oder –dauer von Cortisonen sind durch wissenschaftliche fundierte Richtlinien festgelegt.

Die Applikationsform hat entsprechend der wissenschaftlichen Literatur keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Wirkung. So zeigen perorale und intravenöse Applikation vergleichbare Wirkung <sup>[4]</sup>. Dies erklärt sich durch die je nach Literatur angegebene Bioverfügbarkeit von 89%<sup>[29]</sup> bis 99% <sup>[3]</sup> des p.o. Präparates im Vergleich zu einer i.v.-Gabe.

Da in der Fachliteratur der Vergleich ein und derselben Dosis und desselben Glucocorticoids p.o. versus i.v. nicht zu finden ist, sollte im Sinne der/des PatientIn und der einfacheren Durchführbarkeit bis auf weiteres der peroralen Applikation der Vorzug gegeben werden.

Auch die intramuskuläre oder lokale Applikation von Glucocorticoiden führt zu einer Reduktion der postoperativen Beschwerden <sup>[17,18,38]</sup>. Dies sollte aber wegen der Gefahr von lokalen Atrophien vermieden werden<sup>[3]</sup>.

Hinsichtlich Applikationszeitpunkt darf auf ein Review aus dem Jahr 2000 über den Einsatz von Glucocorticoiden in der Oralchirurgie von Alexander et al <sup>[4]</sup> verwiesen werden. Demnach ist ausschließlich eine präoperative Applikation sinnvoll, damit zum Zeitpunkt der ersten Inzision ein Wirkspiegel bereits vorhanden ist. Dieser Aussage folgend wird bei einem Gros der wissenschaftlichen Studien <sup>[8,9,10,14,18,27,39,43,46,53,55,62]</sup> das verwendete Glucocorticoid präoperative appliziert. Seltener kann eine perioperative <sup>[33,38,40,52]</sup> oder postoperative <sup>[45]</sup> Anwendung gefunden werden.

Hinsichtlich Applikationshäufigkeit ist eine einmalige <sup>[9,10,14,18,27,33,38,39,40,43,45,46,52,62]</sup> gegenüber einer mehrmaligen <sup>[8,34,53,55]</sup> Gabe von Cortisonpräparaten abzugrenzen. Unabhängig vom verwendeten Glucocorticoid und der damit verbundenen Wirkdauer kann kein Vorteil in einer mehrmaligen Applikation erkannt werden.

In der Oralchirurgie finden fast ausschließlich die Wirkstoffe Methylprednisolon und Dexamethason Anwendung. Beide haben keine mineralkortikoide Wirkung. Sie unterscheiden sich jedoch in Wirkstärke und Wirkdauer. Eine Reduktion der postoperativen Entzündungsreaktion ist sowohl für Methylprednisolon <sup>[10,14,27,33,34,38,39,46,52,55,62]</sup> als auch Dexamethason <sup>[8,9,18,40,45,53]</sup> durch Studien belegt. Repräsentativ dürfen die Studien von Bamgbose et al <sup>[8]</sup> und Esen et al <sup>[14]</sup> näher erläutert werden:

Bamgbose vergleicht in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 100 PatientInnen den Einfluss einer präoperativen p.o. Gabe von 50 mg Diclofenac mit der Kombination von 50 mg Diclofenac mit 8 mg Dexamethason prä- und 4 mg Dexamethason 6 Stunden postoperativ. Sie kommt zum Ergebnis, dass die Kombination der beiden Arzneimittel sowohl Schwellung als auch Schmerzen deutlich reduziert. Keinen Einfluss besteht auf die postoperativ eingeschränkte Mundöffnung.

Esen veröffentlichte im Jahr 1999 eine prospektive cross-over Studie über den Effekt einer präoperativen intravenösen Methylprednisolon-Gabe. Bei dieser 20 PatientInnen umfassenden Studie wurden 125 mg Methylprednisolon i.V. präoperativ mit einem Placebo verglichen. Erhoben wurden die Parameter Schwellung mittels Ultraschall und

CT, die maximale interinzisale Distanz und Schmerzen anhand des Schmerzmittelverbrauchs. Durch die präoperative Methylprednisolon-Applikation konnte einer Reduktion des postoperativen Ödems von 42% im CT beziehungsweise 29% im Ultraschall am 2. postoperativen Tag nachgewiesen werden. Auch der Schmerzmittelverbrauch und die Einschränkung der Mundöffnung konnten deutlich reduziert werden.

Um den allgemeinen Therapieempfehlungen<sup>[3]</sup> beim Einsatz von Glucocorticoiden gerecht zu werden sollten neben einer möglichst niedrigen Dosierung Präparate mit einer kürzeren Wirkdauer bevorzugt werden, um die Suppression des Regelkreises der Nebenniere möglichst kurz zu halten. Dem wird in unserer klinischen Studie Rechnung getragen und das mittellang wirksames Glucocorticoid Methylprednisolon verwendet. Dieses wirkt 12 bis 36 Stunden während die Wirkung von Dexamethason bis zu 72 Stunden anhält.

In der Fachliteratur wird der Einsatz von Dexamethason teilweise dadurch begründet, dass nur durch eine entsprechend lange Wirkdauer eine einmalige Gabe eines Glucocorticoids zur Reduktion des postoperativen Ödems ausreichend ist<sup>[4]</sup>. Der beschriebene Effekt eines Rebounds der Schwellung am 2., insbesondere am 3. postoperativen Tag bei Einsatz eines kürzer wirksamen Glucocorticoids wird aber durch neuere wissenschaftliche Fachliteratur<sup>[14,47,63]</sup> entkräftet. Darum sollte aus heutiger Sicht Methylprednisolon Dexamethason vorgezogen werden.

Die in der Literatur vorkommenden Dosierungen von Methylprednisolon bei Weisheitszahnentfernungen umfassen ein weites Spektrum: Die Applikation von 20<sup>[39]</sup> bis 125 mg<sup>[10,14,27]</sup> wird beschrieben. Aus pharmakologischer Sicht erscheint eine körperrgewichtabhängige Dosierung des Wirkstoffes sinnvoller, so wie dies Schaberg et al<sup>[52]</sup> und Leone et al<sup>[33]</sup> mit 1 mg/kg Körpergewicht beziehungsweise Ordulu et al<sup>[46]</sup> mit 1,5 mg/kg und Üstün et al<sup>[62]</sup> mit 1,5 und 3 mg/kg in ihren Publikationen beschrieben haben. Umgerechnet auf eine(n) PatientIn mit 70 kg Körpergewicht ergibt dies eine Dosierung von 70 bis 210 mg Methylprednisolon.

Üstün et al<sup>[62]</sup> kann in einer 2003 publizierten prospektiven doppelblinden cross-over Studie an 26 PatientInnen keinen klinischen Vorteil bei einem Einsatz von 3 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu 1,5 mg/kg Körpergewicht feststellen.

Darum ist nach dem Grundsatz „soviel wie notwendig, so wenig wie möglich“ eine Orientierung an geringeren Dosierungen sinnvoll. Schaberg et al <sup>[52]</sup> genügte die Anwendung von 1 mg/kg Körpergewicht um eine Reduktion der postoperativen Schwellung um 62% am 1. postoperativen Tag zu erreichen. Deswegen wurde auch für unsere klinische Studie diese geringe Dosierung gewählt. Sie stellt eine Annäherung an den unteren noch wirksamen Dosierungsbereich dar.

Von Bedeutung erscheint auch die Tatsache, dass in der Literatur kein negativer Effekt von Cortisonen bei einer Anwendung von bis zu 3 Tagen postoperativ auf die Wundheilung beschrieben wird<sup>[8,14,34,46,55,62]</sup>. Ebenso wenig wurden gastrointestinale Nebenwirkungen bei einer Kombinationstherapie von Glucocorticoiden mit nichtsteroidalen Antirheumatika aufgezeichnet<sup>[8,40,55]</sup>.

Trotz dieser Daten wird allen TeilnehmerInnen unserer klinischen Studie über einen Zeitraum von 7 Tagen ein Protonenpumpenhemmer rezeptiert, um das potentiell erhöhte Risiko für gastrointestinale Komplikationen zu minimieren.

Auf Basis der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur können noch keine Anwendungsrichtlinien abgeleitet werden. Zu unterschiedlich wird Methylprednisolon in den vorhandenen Studien dosiert und appliziert. Weitere klinische Studien, idealer Weise doppelblinde und placebokontrollierte sind durchzuführen.

Insbesondere die Frage nach der minimalen noch wirksamen Dosierung, des idealen präoperative Applikationszeitpunkts und der Applikationshäufigkeit sind noch offen.

Erst dadurch wird es möglich sein evidenzbasierte Richtlinien für die Anwendung von Methylprednisolon bei Weisheitszahnentfernung und weiteren oralchirurgischen Eingriffen festzusetzen. Aus heutiger Sicht ist der Einsatz von Glucocorticoiden vielversprechend.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Acham S. VO Zahnärztliche Anästhesie, Diplomstudium Zahnmedizin WS 2005/2006, 2005
2. Ades A, Joondeph DR, Little RM, Chapko MK. A long-term study of the relationship of third molar changes in the mandibular arch. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990, 97:323–335
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Forth W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Urban & Fischer 2004, 673-676
4. Alexander RO, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000, 90:406-15
5. Al-Khateeb TL, El-Marsafi AI, Butler NP. The relationship between the indications for the surgical removal of impacted third molars and the incidence of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 1991, 49:141–145
6. Ammon HPT. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 9. Auflage, Walter de Gruyter Berlin-New York 2004, 99-100, 920
7. Antila H, Lehtinen R, Heinaro I, Länsineva A, Salonen M. Successful pain management by Finnish oral surgeons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 74:19–23
8. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head & Face Medicine* 2005, 1:11

9. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling followings extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993, 48:961-4
10. Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986, 61:134-8
11. Beubler E. *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*, Springer-Verlag Wien New York 2000, 22-25
12. Bruchhausen von F, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Band 8, 5. Auflage, Springer-Verlag 1993, 322-323
13. Chiapasco M, Crescentini M, Romanoni G. Gernectomy or delayed removal of mandibular impacted third molars: the relationship between age and incidence of complications. *J Oral Maxillofac Surg* 1995, 53(4):418-2
14. Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the Anti-Inflammatory Effects of Methylprednisolone on the Sequelae after Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999, 57:1201-6
15. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie*, 8.Auflage, Urban & Fischer München-Jena 2001, 244, 267-9, 324, 710-18
16. Gabka J, Matsamura T. Measurement techniques and clinical testing of an antiinflammatory agent (tantum). *Munch Med Wochenschr* 1971;13:198
17. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 35:241-46

18. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, Santoro F. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65(11):2218-26
19. Gülicher D, Gerlach KL. Incidence, risk factors and follow-up of sensation disorders after surgical wisdom tooth removal. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000 4(2):99-104
20. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/koebel-martin-2001-06-18/HTML/object1.png>  
Stand: 15.06.2008
21. [http://www.basg.at/web/ages/content.nsf/73b5f92ac245b957c1256a9a004e1676/02476faaf40ce4a2c12570dc00336e95/\\$FILE/L\\_W01\\_J\\_CHECK\\_List.pdf](http://www.basg.at/web/ages/content.nsf/73b5f92ac245b957c1256a9a004e1676/02476faaf40ce4a2c12570dc00336e95/$FILE/L_W01_J_CHECK_List.pdf) Stand: 10.01.2008
22. <http://www.dgzmk.de/stlgnahmen/Indikation-zur-Entfernung-der-Weisheitszahnkeime-aus-kieferorthopaedischer-Sicht-unter-besonderer-Beruecksichtigung-der-Propylaxe-eines-tertiaeren-Engstandes-2002-08-01.pdf>. Stand: 21.01.2008
23. <http://www.dgzmk.de/stlgnahmen/Operative-Entfernung-von-Weisheitszaehnen-Ausfuehrliche-Fassung-2007-02-20.pdf>. Stand: 21.01.2008
24. <http://www.internisten-im-netz.de/media/b160-h392/iin/grafiken/regulation-der-kortisolfreisetzung.jpg> Stand: 15.06.2008
25. [http://www.neurochirurgie-sg.ch/xwiki/bin/download/Content/unsere\\_behandlung\\_aerzt/medikament%c3%b6se\\_T\\_H2\\_schmerz.jpg](http://www.neurochirurgie-sg.ch/xwiki/bin/download/Content/unsere_behandlung_aerzt/medikament%c3%b6se_T_H2_schmerz.jpg) Stand: 15.06.2008
26. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/wisdomteethguidance.pdf>. Stand: 10.12.2007

27. Huffmann G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. *J Oral Surg* 1977, 35:198-9
28. Jakse N, Bankaoglu V, Wimmer G, Eskici A, Pertl C. Primary wound healing after lower third molar surgery: Evaluation of 2 different flap designs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002, 93:7-12
29. Jasek W. Austria-Codex Fachinformation 2005/2006. Band 1 bis 3, Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft mbH Wien 2005, 596-598, 6080, 6193-6194, 6960-6961
30. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2006, 637-640.
31. Kirmeier R, Truschnegg A, Payer M, Acham S, Schulz K, Jakse N. Evaluation of a muscle relaxant on sequelae of third molar surgery: a pilot study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radio Endod* 2007, 104(3):e8-14
32. Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? *Australian Dental Journal* 2005, 50(4 Suppl 2):54-9
33. Leone M, Richard O, Antonini F, Rousseau S, Chabaane W, Guyot L, Martin C. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 103(1):e7-9
34. López Carriches C, Martínez-González J, Rodríguez MD. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. *Oral Surgery* 2005, 10:432-439

35. Lysell L, Anzen B. Pain control after third molar surgery--a comparative study of ibuprofen (Ibumetin) and a paracetamol/codeine combination (Citodon). Swedish Dental Journal 1992, 16(4):151-60
36. Mayer BM. Skriptum Pharmakologie und Toxikologie im Diplomstudium Pharmazie WS 2002/2003, 2002
37. McQuay HJ, Carroll D, Guest PG, Robson S, Wiffen PJ, Juniper RP. A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. British J Oral Maxillofac Surg 1993, 31(2):95-100
38. Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after lower third molar surgical extraction. Eur J Clin Pharmacol 2006, 62:693-698
39. Milles M, Desjardins PJ. Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone. J Oral Maxillofac Surg 1993, 51:987-91
40. Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005, 99:E1-7
41. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001, 213, 227-233, 267-268, 272-273, 423-424, 785
42. Naidoo LCD. Third molar surgery in general dental practice. J Dent Assoc S Afr 1997, 52:73-75

43. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992, 50:1177-82
44. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt* 2001, 52:1062–72
45. Numazaki M, Fujii Y. Reduction of postoperative emetic episodes and analgesic requirements with dexamethasone in patients scheduled for dental surgery. *J Clin Anesthesia* 2005, 17(3):182-6
46. Ordulu M, Aktas I, Yalcin S, Azak AN, Evlioglu G, Disci R, Emes Y. Comparative study of the effect of tube drainage versus methylprednisolone after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2006, 101:e96-e100
47. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine* 1991, 114(9):735-740
48. Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative Prophylactic Antibiotic Treatment in Third Molar Surgery—A Necessity? *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:3-8
49. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*, 260. Auflage, Walter de Gruyter Berlin New York 2004, 821, 963
50. Ren YF, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65(10):1909-21
51. Sands T, Pynn BR, Nenniger S. Third molar surgery: current concepts and controversies. Part 2, *Oral Health* 1993, 83:19–21,27–30

52. Schaberg SJ, Stuller CB, Edwards SM. Effect of methylprednisolone on swelling after orthognatic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1984, 42:356-61
53. Schmelzeisen R, Frolich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol* 1993, 44:275-7
54. Schroll K, Watzek G. *Zahnärztliche Chirurgie Band I*, Verlag Wilhelm Maudrich Wien-München-Bern 1995, 66, 98-112, 146, 258
55. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolon for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995, 53:2-7
56. Schulz K. Einfluss eines zentral wirkenden Muskelrelaxans (Tizanidin) auf die Kieferöffnung und die Schmerzen nach Entfernung des Weisheitszahns. Teil I. Diplomarbeit, 2001
57. Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Zahnärztliche Chirurgie Band 3*, 3.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2000, 21-22, 29-31, 51-52
58. Stock CJR, Gulabivala K, Walker RT. *Endodontie*, 1.Auflage, Urban & Fischer 2005, 132-34
59. Strietzel FP, Reichart PA. Wound healing after surgical wisdom tooth extraction. Evidence-based analysis. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2002, 6(2):74-84
60. Strietzel FP, Neukam FW, Hirschfelder U, Reichart PA. Indikation zur operativen Weisheitszahnentfernung, *DZZ* 2001, 56 H8

61. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999, 85-86
62. Üstün Y, Erdogan Ö, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003, 96:535-9
63. Vom Pharmazeuten zum Apotheker. Handbuch zum Aspirantenkurs Band I, Österreichische Apothekerkammer, Auflage 2004, Kapitel 2, 1-3, 5-6

## VIII. Anhang

### 8.1 Ansuchen Ethikkommission

### Antrag ¶

Version 5.7 vom 09.02.2006 → Bitte immer die aktuelle Version verwenden (<http://ethikkommissionen.at/>)!

Dieses Formular soll für Einreichungen bei österreichischen Ethikkommissionen verwendet werden. →  
 Es setzt sich aus einem allgemeinen Teil A – Angaben zur Studie und zum Sponsor →  
 und aus einem speziellen Teil B – Angaben zu den/den einzelnen Prüfstelle(n) – zusammen. →  
 Bei Einreichungen für mehrere Zentren (Prüfer/innen) muss nur der Teil B an das jeweilige Zentrum angepasst werden. ¶

Adresse der Ethikkommission (optional ¶)

An die ¶  
 Ethikkommission der ¶  
 Medizinischen Universität Graz ¶  
 LKH-Universitätsklinikum – Eingangsgebäude ¶  
 Auenbruggerplatz 2, 3. OG ¶  
 A-8036 Graz ¶

Raum für Eingangstempel, EK-Nummer, etc. → Bitte freilassen ¶

### ANTRAG-AUF-BEURTEILUNG-EINES-KLINISCHEN-FORSCHUNGSPROJEKTES ¶

für folgende Prüfer/innen bei folgenden österreichischen Ethikkommissionen: ¶

▶ Bitte alle Ethikkommissionen eintragen, an die der Antrag gesendet wird (Kurzbezeichnung!) ◀ ¶  
 ▶ Im Falle einer multizentrischen Arzneimittelstudie ist die Leitethikkommission als erste anzuführen! ◀ ¶

| Zuständige Ethikkommission | Prüfer/in (lokale Studienleitung) ¶  |
|----------------------------|--|
| Med. Universität Graz      | Univ.-Prof. Dr. N. Jakse (Prüferarzt) ¶<br>Mitarbeiter: OA-Dr. S. Acham, o.m.d. C. Hofer |
| *****                      | *****  |
| *****                      | *****  |
| *****                      | *****  |
| *****                      | *****  |
| *****                      | *****  |
| *****                      | *****  |

### Teil A ¶

1. → Allgemeines: ¶
- 1.1 Projekttitel: → Einfluss von peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die postoperative Morbidität nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer. ¶
- ¶
- 1.2 Protokollnummer/-bezeichnung: → 1.0 → 1.2.1 EudraCT-Nr.: → 2007-006252-19 ¶
- 1.3 Datum des Protokolls: → 03.12.2007 → 1.3.1 ISRCTN-Nr.: → \*\*\*\*\* ¶
- 1.4 Daten der beiliegenden Amendments: → 1.4.1 Nr.: → \*\*\*\*\* → 1.4.2 Datum: → \*\*\*\*\* ¶
- 1.4.3 Nr.: → \*\*\*\*\* → 1.4.4 Datum: → \*\*\*\*\* ¶
- 1.4.5 Nr.: → \*\*\*\*\* → 1.4.6 Datum: → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5 Sponsor/Rechungsempfänger/in (Kontaktperson in der Buchhaltung): ¶
- → Sponsor → Rechungsempfänger/in ¶
- 1.5.1 Name: → Univ.-Prof. Dr. Norbert Jakse, Dep. f. Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie, Universitätsklinik für ZMK, LKH-Universitätsklinikum Graz → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5.2 Adresse: → Auenbruggerplatz 12, A-8036 Graz → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5.3 Kontaktperson: → Christoph Hofer → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5.4 Telefon: → 0316-385-2938 → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5.5 FAX: → 0316-385-6858 → \*\*\*\*\* ¶
- 1.5.6 e-mail: → christoph.hofer@stud.meduni-graz.at → (wenn nicht gleich wie „Sponsor“) ¶

---

2. → **Eckdaten der Studie**

2.1. Art des Projektes: →  2.1.1. Klinische Prüfung eines nicht-registrierten **Arzneimittels**

•  2.1.2. Klinische Prüfung eines registrierten **Arzneimittels**

•  → 2.1.2.1. gemäß der Indikation →  2.1.2.2. nicht gemäß der Indikation

---

•  2.1.3. Klinische Prüfung einer neuen **medizinischen Methode**

---

•  2.1.4. Klinische Prüfung eines **Medizinproduktes**

•  → 2.1.4.1. mit CE-Kennzeichnung →  2.1.4.2. ohne CE-Kennzeichnung

•  → 2.1.4.3. Leistungsbewertungsprüfung (In-vitro-Diagnostika)

---

•  2.1.5. **Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen** → (Grundlagenforschung)

---

•  2.1.6. **Genetische Untersuchung**

---

•  2.1.7. **Sonstiges** (z.B. Diätetik, Epidemiologie, etc.); bitte spezifizieren:

---

2.2. Fachgebiet: →

---

| 2.3. Arzneimittelstudie (wenn zutreffend)                               | 2.4. Medizinproduktstudie (wenn zutreffend)           |
|---|---|
| 2.3.1. Prüfsubstanz(en): <input type="text" value="Methylprednisolon"/> | 2.4.1. Prüfprodukt(e): <input type="text" value=""/>  |
| 2.3.2. Referenzsubstanz: <input type="text" value="Lactose (Placebo)"/> | 2.4.2. Referenzprodukt: <input type="text" value=""/> |

---

2.5. Klinische Phase: →  (unbedingt angeben; bei Medizinprodukten die am ehesten zutreffende Phase)

---

2.6. Nehmen andere Zentren an der Studie teil: →  ja →  nein. Wenn ja:

• → 2.6.1. im Inland:  → 2.6.2. im Ausland:

---

2.7. Liste der Zentren:

---

2.8. Liegen bereits Voten anderer Ethikkommissionen vor? →  ja →  nein. → Wenn ja, **Voten beilegen!**

---

2.9. Geplante Anzahl der Prüfungsteilnehmer/innen gesamt (alle teilnehmenden Zentren):

---

2.10. Charakterisierung der Prüfungsteilnehmer/innen: 2.10.1. Mindestalter:  → 2.10.2. Höchstalter:

• → 2.10.3. Sind auch nicht-persönlich-Einwilligungsfähige einschließbar? →  ja →  nein

• → 2.10.4. Einschließbar sind →  weibliche → (und/oder) →  männliche → Teilnehmer/innen

→ 2.10.5. Sind gebärfähige Frauen einschließbar? →  ja →  nein

---

2.11. Dauer der Teilnahme der einzelnen Prüfungsteilnehmer/innen an der Studie:

→ 2.11.1. Aktive Phase:  → 2.11.2. Nachkontrollen: →

---

2.12. Voraussichtliche Gesamtdauer der Studie: →

---

**3a. Betrifft nur Studien gemäß AMG: Angaben zur Prüfsubstanz (falls nicht in Österreich registriert):**

3.1. Registrierung in anderen Staaten? →  ja →  nein. Wenn ja, geben Sie an, in welchen:

→

3.2. Liegen über das zu prüfende Arzneimittel bereits aussagekräftige Ergebnisse von klinischen Prüfungen vor? →  ja →  nein

- Wenn ja, bitte geben Sie folgende Daten an:¶

3.2.1 In welchen Staaten wurden die Prüfungen durchgeführt:¶  ¶

- 3.2.2 Phase:→  (Wenn Studien in mehreren Phasen angeführt sind, die höchste Phase angeben)¶

- 3.2.3 Zeitraum: →  ¶

- 3.2.4 Anwendungsart(en):→  ¶

3.2.5 Wurde(n) die klinische(n) Prüfung(en) gemäß GCP-Richtlinien durchgeführt? ·  ja ····  nein¶

3.2.6 Liegt ein Abschlussbericht vor? ·  ja ····  nein¶

Wenn ja, bitte legen Sie die **Investigator's Brochure**, **relevante Daten** oder ein **Gutachten des Arzneimittelrates** bei.¶

- **3b. Sonstige im Rahmen der Studie verabreichte Medikamente, deren Wirksamkeit und/oder Sicherheit nicht Gegenstand der Prüfung sind:¶**

| Generic Name                                    | Darreichungsform              | Dosis  |
|---|-------------------------------|--|
| Amoxicillin 875-mg und Clavulansäure 125-mg     | p.o.                          | 2-g/d für 5d   |
| Dexibuprofen                                    | p.o.                          | max. 1200-mg/d   |
| Pantoprazol                                     | p.o.                          | 20-mg/d für 7d   |
| Articainhydrochlorid und Epinephrinhydrochlorid | Terminal-, Leitungsanästhesie | 2-Ampullen zu 1,7-ml (1-ml enthält 40mg Articainhydrochlorid und 0,012mg Epinephrinhydrochlorid) |
| *****   | *****                         | *****  |

- **4. → Betrifft nur Studien gemäß MPG: Angaben zum Medizinprodukt:¶**

- 4.1 Bezeichnung des Produktes:→  ¶

- 4.2 Hersteller:→  ¶

4.3 Zugelassen für diese Indikation: →  ja →  nein¶

4.4 Zugelassen, aber für eine andere Indikation:→  ja →  nein¶

4.5 Das Medizinprodukt trägt ein CE-Zeichen→  ja →  nein¶

4.6  Die Produktbroschüre liegt bei.¶

- 4.7 Welche Bestimmungen bzw. Normen sind für die Konstruktion und Prüfung des Medizinproduktes herangezogen worden (Technische Sicherheit):¶

¶

- 4.8 Allfällige Abweichungen von den o.a. Bestimmungen (Normen):¶

¶

- **5. → Angaben zur Versicherung (gemäß §32 Abs.1 Z.11 und Z.12 und Abs.2 AMG; §§47 und 48 MPG)¶**

- 5.1 Eine Versicherung ist erforderlich: →  ja →  nein: Wenn ja:¶

- 5.1.1 Versicherungsgesellschaft →  ¶

- 5.1.2 Adresse: →  ¶

- 5.1.3 Telefon: →  ¶

- 5.1.4 Polizzummer: →  ¶

- 5.1.5 Gültigkeitsdauer: →  ¶

*Diese Angaben müssen in der Patienten-/ Probanderinformation enthalten sein:¶*

- .....Seitenwechsel.....

### 6. → Angaben zur durchzuführenden Therapie und Diagnostik: ¶

#### 6.1. Welche Maßnahmen bzw. Behandlungen werden **ausschließlich studienbezogen** durchgeführt? ¶

| Art  | Anzahl/Dosis                 | Zeitraum                       | Insgesamt |
|--|------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Gesundheitsfragebogen  | 1                            | präOP                          | 1         |
| Schwangerschaftstest bei weiblichen Pat.   | 1                            | präOP                          | 2         |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |
| Methylprednisolon p.o.   | 1* 1mg/kg Körpergewicht (KG) | 1h prä-OP                      | KGmg      |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |
| Messung der Schwellung im Bereich der Wange mit Maßband anhand fixer anatomischer Strukturen | 3                            | präOP, 1., 3. u. 7. postOP-Tag | 12        |
| Messung des interokklusalen Abstands mit der Schiebelehre                                    | 1                            | präOP, 1., 3. u. 7. postOP-Tag | 4         |
| Schmerzprotokoll Pat.  | 3/Tag                        | 7-Tage                         | 21        |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |
| *****  | *****                        | *****                          | *****     |

#### 6.2. Welche speziellen Untersuchungen (**nur invasive und strahlenbelastende**) werden während des Studienzeitraumes **zu Routinezwecken** durchgeführt? ¶

| Art                     | Anzahl/Dosis   | Zeitraum         | Insgesamt |
|-------------------------|--|------------------|-----------|
| Panoramaröntgen digital | Hautdosis: 0,2--3,0 mSv; ¶<br>mittlere Gonadendosis: 0,002 mSv | prä- (u. postOP) | 1 (-2)    |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |
| *****                   | *****  | *****            | *****     |



### 7. Strukturierte Kurzfassung des Projektes (in deutscher Sprache, kein Verweis auf das Protokoll)

7.1 Wenn Original-Projekttitle nicht in Deutsch: Deutsche Übersetzung des Titels:

█

7.2 Zusammenfassung des Projektes (Rechtfertigung, Relevanz, Design, Maßnahmen und Vorgehensweise):

Die operative Entfernung von Weisheitszähnen ist ein routinemäßig durchgeführter zahnärztlicher Eingriff in lokaler Anästhesie. Trotzdem müssen Patienten postoperativ mit Schmerzen, Schwellung im Wangenbereich und einer eingeschränkten Mundöffnung und somit einer reduzierten Lebensqualität rechnen.

█

█

Um die postoperative Symptomatik zu verbessern, wollen wir das medikamentöse Standardprozedere (Schmerzmittel, Antibiotika) der Zahnklinik am LKH Graz optimieren und die antiphlogistische und antiödematöse Wirkung von Methylprednisolon in Form einer einmaligen p.o. Gabe 1h präoperativ nützen. Dadurch erhoffen wir uns einerseits eine Verbesserung der postoperativen Symptomatik für den Patienten (Messung der Schwellung im Bereich der Wange mittels Maßband, Messung des interokklusalen Abstands, Angabe des subjektiven Schmerzempfindens auf einer VAS) als auch eine Verringerung des Schmerzmittelverbrauchs (Schmerzmittelverbrauch wird erhoben).

█

█

Nach dem Zufallsprinzip wird entschieden: 1) ob die operative Weisheitszahnentfernung zuerst im rechten oder linken Unterkiefer durchgeführt wird. 2) ob die PatientInnen bei der 1. oder 2. operativen Weisheitszahnentfernung 1h präoperativ 1mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon oder ein optisch nicht zu unterscheidendes Placebo (Lactose) in einer Hartgelatine kapsel verabreicht bekommen.

█

D.h. eine Operation wird unter zusätzlicher Methylprednisolon-Gabe und die andere unter der Verabreichung einer optisch nicht zu unterscheidenden Kapsel Placebo durchgeführt.

█

Die medikamentöse Nachsorge besteht bei der 1. als auch 2. Operation aus Augmentin@1g 2x täglich für 5 Tage und Seractil forte@400mg bei Bedarf (max. 1200mg/Tag) und zur Prävention von gastrointestinalen Übeln bei NSAR-Gabe aus Pantoloc@20mg 1x täglich für 7 Tage.

█

█

Sowohl prä-, als auch am 1., 3., und 7. postoperativen Tag der 1. als auch 2. Operation werden folgende Messung durchgeführt:

1) Messung der Schwellung im Bereich der Wange mit einem Maßband: Es wird die Distanz zwischen folgenden fixen anatomischen Strukturen vermessen: angulus mandibulae - angulus oculi lateralis, tragus - angulus oris, tragus - pogonion.

2) Messung des interokklusalen Abstands mit der Schiebelehre.

Zusätzlich müssen alle teilnehmenden PatientInnen ein Schmerzprotokoll in Form einer visuellen analogen Skala führen, in welchem 3 mal täglich, beginnend am Tag der OP bis zum 7. post OP Tag, das aktuelle Schmerzempfinden notiert wird. Weiters haben die StudienteilnehmerInnen ihren Schmerzmittelverbrauch während der gesamten Studiendauer fest.

█

Die Studie wird doppelblind durchgeführt.

7.3 Ergebnisse der prä-klinischen Tests oder Begründung für den Verzicht auf prä-klinischen Tests:

Auf Grund der Ergebnisse von Schultze-Mosgau (S. Schultze-Mosgau, R. Schmelzeisen, J.C. Frölich, H. Schmelz. Use of Ibuprofen and Methylprednisolone for the Prevention of Pain and Swelling After Removal of Impacted Third Molars. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53:2-7) kann durch die Gabe von 64 mg Methylprednisolon p.o. die postoperative Schwellung im Bereich der Wange

|  |
|--|
| <p>am 1. postoperativen Tag um 60% reduziert werden. Dadurch ergibt sich eine für diese klinische Studie eine Fallzahl von 16. (Power=0,8 und alpha=0,05)</p>  |
| <p><b>7.4 Primäre Hypothese der Studie (wenn relevant auch sekundäre Hypothesen):</b><br/>         Durch die Gabe von Methylprednisolon wird die postoperative Schwellung im Bereich der Wange deutlich verringert.</p>  |
| <p><b>7.5 Relevante Ein- und Ausschlusskriterien:</b></p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o weiblich oder männlich Patienten zwischen 18 und 40 Jahren, welche vollkommen gesund sind</li> <li>o beidseits operativ zu entfernende Weisheitszähne im UK</li> <li>o Lage Weisheitszähne: (teil)retiniert.</li> <li>o Achse: vertikal oder geringgradig nach mesial geneigt</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>· Patienten mit Kiefergelenkserkrankung (Ausschluss mittels Krogh Poulsen Test)</li> <li>· Präoperative Entzündungszeichen oder Schmerzen im Bereich der Weisheitszähne</li> <li>· Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der eingesetzten Medikamente oder Lactose</li> <li>· Erkrankungen, bei denen eine Gegenanzeige gegen eines der eingesetzten Medikamente besteht</li> <li>· Erkrankungen, die die Einnahme von Medikamenten erfordern</li> <li>· Schwere Erkrankungen, die eine Kontraindikation für eine operative Weisheitszahnentfernung darstellen</li> <li>· Teilnahme an laufenden pharmakologischen Studien</li> <li>· Lagebedingt abzusehende erschwerte operative Weisheitszahnentfernung</li> </ul>   |
| <p><b>7.6 Ethische Überlegungen</b><br/>         (Identifizieren und beschreiben Sie alle möglicherweise auftretenden Probleme. Beschreiben Sie den möglichen Wissenszuwachs, der durch die Studie erzielt werden soll und seine Bedeutsamkeit, sowie mögliche Risiken für Schädigungen oder Belastungen der PrüfungsteilnehmerInnen. <b>Legen Sie Ihre eigene Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses dar:</b>)</p> <p>Durch die zusätzliche Gabe von Methylprednisolon p.o. besteht die Möglichkeit des Auftretens aller im Austria-Codex Fachinformation unter Urbason® (Wirkstoff: Methylprednisolon) beschriebenen Nebenwirkungen.</p> <p>Es ist jedoch festzuhalten, dass bei einer Therapiedauer von unter 10 Tagen auch bei hohen Kortikosteroiddosen mit keinen unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Ausgenommen sind hiervon bei Einzelfällen auftretende allergische Reaktionen. (R. Niedner. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Hautarzt 2001; 52: 1062-1072)</p> <p>Hervorzuheben ist im besonderen das erhöhte Risiko von gastrointestinalen Blutungen durch die Wechselwirkung von Glukokortikoiden mit NSAR (Seractil forte® 400mg). Darum wird bei alle StudienteilnehmerInnen eine Ulcusprophylaxe mit Pantoprazol 20mg 1*täglich durchgeführt.</p> <p>Bei ähnlichen klinischen Studien, bei denen ebenfalls die Kombination von einmaliger hochdosierter Glukokortikoidgabe und NSAR, jedoch ohne Ulcusprophylaxe zur Anwendung kam, wurden keine gastrointestinalen Nebenwirkung beobachtet.</p> <p>Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. Head and Face Medicine 2006; 1:11</p> <p>Emin Esen, Ferda Tasar, Okan Akhan. Determination of the Anti-Inflammatory Effects of Methylprednisolone on the Sequelae of Third Molar Surgery. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57:1201-1206</p> <p>Paul A Moore, Pardeep Brar, Eric R. Smiga, Bernhard J. Costello. Preemptive Rofecoxib and Dexamethasone for Prevention of Pain and Trismus following third Molar Surgery. OOOE 2005;</p> |

|  |
|--|
| <p>99:E1-7</p> <p>S. Schultze-Mosgau, R. Schmelzeisen, J.C. Frölich, H. Schmele. Use of Ibuprofen and Methylprednisolone for the Prevention of Pain and Swelling After Removal of Impacted Third Molars. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53:2-7.)</p> <p>Weiters erwarten wir uns durch die Verbesserung der postoperativen Symptomatik eine Senkung des Schmerzmittelverbrauchs, wodurch das erhöhte Risiko auf Grund der Wechselwirkung Glukokortikoide-NSAR für gastrointestinale Blutung wieder gesenkt wird.</p> <p>Durch diese klinische Studie soll festgestellt werden, ob die zusätzliche Gabe von Methylprednisolon die klinischen Parameter (Schwellung, Mundöffnung, Schmerzmittelverbrauch) und auch die subjektiven Parameter (VAS-Schmerzskala, persönliche Meinung des Pat.) in der Form beeinflusst, dass sich dessen Anwendung in der Oralchirurgie als wertvolle und sichere Ergänzung der Routinemedikation erweist.</p> <p>Auf Grund der Erkenntnisse anderer Studien, die keine Nebenwirkungen bei der einmaligen hochdosierten Glukokortikoidgabe (auch in Kombination mit einem NSAR aber ohne Ulcusprophylaxe) erwarten lassen ist das Risiko durch die zusätzliche Medikamentengabe im Vergleich zum möglichen Benefit der PatientInnen hinsichtlich postoperativer Symptomatik gering.</p> |
| <p>7.7 Begründung für den Einschluss von Personen aus geschützten Gruppen (z.B. Minderjährige, temporär oder permanent nicht-einwilligungsfähige Personen; wenn zutreffend):</p>   |
| <p>7.8 Beschreibung des Rekrutierungsverfahrens (alle zur Verwendung bestimmte Materialien, z.B. Inserate inkl. Layout müssen beigelegt werden):<br/>PatientInnen, die die oralchirurgische Ambulanz der Zahnklinik aufsuchen und den Einschlusskriterien entsprechen, werden über die Möglichkeit an einer klinischen Studie teilnehmen zu könne informiert.</p>  |
| <p>7.9 Vorgehensweise an der/den Prüfstelle(n) zur Information und Erlangung der informierten Einwilligung von Prüfungsteilnehmer/innen, bzw. Eltern oder gesetzlichen Vertreter/innen, wenn zutreffend (wer wird informieren und wann, Erfordernis für gesetzliche Vertretung, Zeugen, etc.):<br/>Zusätzlich zu einem ausführlichem Gespräch wird der Studienverlauf so wie alle damit verbundene möglichen Risiken mittels eines Aufklärungs- und Einwilligungsbogen den PatientInnen dargelegt.</p>   |
| <p>7.10 Risikoabschätzung, vorhersehbare Risiken der Behandlung und sonstiger Verfahren, die verwendet werden sollen (inkl. Schmerzen, Unwohllichkeiten, Verletzung der persönlichen Integrität und Maßnahmen zur Vermeidung und/oder Versorgung von unvorhergesehenen /unerwünschten Ereignissen):<br/>Da in keiner Studie ähnlichen Designs von Nebenwirkungen durch die einmalige Gabe von Methylprednisolon bzw. durch die Gabe von Methylprednisolon und NSAR berichtet wird erwarten wir keine zusätzlichen unerwünschten Symptome auf Grund der Testmedikation.<br/>Sollte es wider erwarten zu Komplikationen jeglicher Art kommen, so sind die Studienteilnehmer angewiesen, den Prüfarzt umgehend (ggf. telefonisch) zu kontaktieren.</p>  |
| <p>7.11 Voraussichtliche Vorteile für die eingeschlossenen Prüfungsteilnehmer/innen:<br/>Wir erhoffen uns eine geringere postoperative Einschränkung der Mundöffnung, eine geringere Schwellung und damit einen niedrigeren Schmerzmittelverbrauch als bei einem standardmäßigen Vorgehen.</p>   |
| <p>7.12 Relation zwischen Prüfungsteilnehmer/in und Prüfer/in (z.B. Patient/in - Ärztin/Arzt, Student/in - Lehrer/in, Dienstnehmer/in - Dienstgeber/in, etc.):<br/>PatientIn - Student</p>   |
| <p>7.13 Verfahren an der/den Prüfstelle(n) zur Feststellung, ob eine einzuschließende Person gleichzeitig an einer anderen Studie teilnimmt oder ob eine erforderliche Zeitspanne seit einer Teilnahme an einer anderen Studie verstrichen ist</p>   |

|  |
|--|
| <p>(von besonderer Bedeutung, wenn gesunde Proband/innen in pharmakologische Studien eingeschlossen werden):</p> <p>PatientInnen werden mittels des "präoperativen Fragebogen" hinsichtlich weiterer Studienteilnahmen befragt.</p> <p>Zusätzlich werden PatientInnen präoperativ aufgeklärt, dass sie während der Studienteilnahme auf die Einnahme von zusätzlichen Medikamenten (Ausnahme: Notfälle) verzichten müssen.</p> |
| <p>7.14 Methoden, um unerwünschte Effekte ausfindig zu machen, sie aufzuzeichnen und zu berichten (Beschreiben Sie wann, von wem und wie, z.B. freies Befragen und/oder an Hand von Listen):</p> <p>Patienten werden schriftlich am Ende der Studie zu Verträglichkeit, Wirksamkeit und möglichen aufgetretenen Nebenwirkungen befragt.</p>  |
| <p>7.15 Optional: Statistische Überlegungen und Gründe für die Anzahl der Personen, die in die Studie eingeschlossen werden sollen (ergänzende Informationen zu Punkt 8, wenn erforderlich):</p> <p>_____</p>  |
| <p>7.16 Optional: Verwendete Verfahren zum Schutz der Vertraulichkeit der erhobenen Daten, der Quelldokumente und von Proben (ergänzende Informationen zu Punkt 8, wenn erforderlich):</p> <p>_____</p>  |
| <p>7.17 Plan zur Behandlung oder Versorgung nachdem die Personen ihre Teilnahme an der Studie beendet haben (wer wird verantwortlich sein und wo):</p> <p>PatientInnen werden am Departement für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie nachbehandelt.</p>  |
| <p>7.18 Betrag und Verfahren der Entschädigung oder Vergütung an die Prüfungsteilnehmer/innen (Beschreibung des Betrages, der während der Prüfungsteilnahme bezahlt wird und wofür, z.B. Fahrtspesen, Einkommensverlust, Schmerzen und Unannehmlichkeiten, etc.):</p> <p>Teilnehmer erhalten keine Entschädigung oder Vergütung.</p>   |
| <p>7.19 Regeln für das Aussetzen oder vorzeitige Beenden der Studie an der/den Prüfungsstelle(n) in diesem Mitgliedstaat oder der gesamten Studie:</p> <p>_____</p>  |
| <p>7.20 Vereinbarung über den Zugriff der Prüferin/des Prüfers/der Prüfer auf Daten, Publikationsrichtlinien, etc. (wenn nicht im Protokoll dargestellt):</p> <p>_____</p>   |
| <p>7.21 Finanzierung der Studie (wenn nicht im Protokoll dargestellt) und Informationen über finanzielle oder andere Interessen der Prüferin/des Prüfers/der Prüfer:</p> <p>_____</p>  |
| <p>7.22 Weitere Informationen (wenn erforderlich):</p> <p>_____</p>  |

**8. Biometrie, Datenschutz:** *!!! Achtung: Pkt 8 ist in jedem Fall auszufüllen !!!*  
*(Hier nur Kurzinformationen in Stichworten, ausführlicher - wenn erforderlich - unter Punkt 7.15 und 7.16)*

8.1 Studiendesign (z.B. doppelblind, randomisiert, kontrolliert, Placebo, Parallelgruppen, multizentrisch)

- 8.11 offen       8.12 randomisiert     8.13 Parallelgruppen     8.14 monozentrisch  
 8.15 blind         8.16 kontrolliert     8.17 cross-over         8.18 multizentrisch  
 8.19 doppelblind     8.110 Placebo         8.111 faktoriell         8.112 Pilotprojekt  
 8.113 observer-blinded    8.114 Äquivalenzprüfung  
 8.115 sonstiges:

8.1.16 Anzahl der Gruppen: **1**

8.1.17 Stratifizierung:  nein     ja: Kriterien:

8.1.18 Messwiederholungen:  nein     ja: Zeitpunkte: präOP, 1., 3. und 7. postOP Tag

8.1.19 Hauptzielgröße: Schwellung im Bereich der Wange, Messung mit Maßband.

8.1.20 Nullhypothese(n): Keine Verringerung der Schwellung im Bereich der Wange durch die Gabe von Methylprednisolon im Vergleich zum Standardprocedere.

8.1.21 Alternativhypothese(n): Verringerung der Schwellung im Bereich der Wange durch die Gabe von Methylprednisolon.

8.1.22 Nebenzielgrößen: interokklusaler Abstand gemessen mit Schiebelehre, Schmerzmittelverbrauch, subjektives Schmerzempfinden (VAS)

8.2 Studienplanung

Die Fallzahlberechnung basiert auf (Alpha = Fehler 1. Art, Power = 1 - Beta = 1 - Fehler 2. Art):

8.2.1 Alpha: **0,05**    8.2.2 Power: **0,80**    8.2.3 Stat. Verfahren:

8.2.4 Multiples Testen:  nein     ja: Korrekturverfahren.:

8.2.5 Erwartete Anzahl von Studienabbrücker/innen (Drop-out-Quote): **0**

8.3 Geplante statistische Analyse

Population:  8.3.1 Intention-to-treat     8.3.2 Per Protocol

8.3.3 Zwischenauswertung:  nein     ja: Abbruchkriterien:

8.3.4 Geplante statistische Verfahren: ANOVA mit Messwiederholung

8.4 Dokumentationsbögen / Datenmanagement

8.4.1 Angaben zur Datenqualitätsprüfung

8.4.2 Angaben zum Datenmanagement

8.5 Verantwortliche und Qualifikation

8.5.1 Wer führte die biometrische Planung durch (ggf. Nachweis der Qualifikation)?

Dipl.-Ing. I. Mischak

8.5.2 Wer wird die statistische Auswertung durchführen (ggf. Nachweis der Qualifikation)?

Dipl.-Ing. I. Mischak

8.6 Datenschutz

8.6.1 Die Datenverarbeitung erfolgt a)  personenbezogen    b)  indirekt personenbezogen

8.6.2 Wenn a): Begründung:   
DVR-Nummer:

8.6.3 Wenn b): Wie erfolgt die Anonymisierung?  
über Pat.-ID

**9. Liste der eingereichten Unterlagen (wenn nicht gesondert dem Antrag beiliegend):**


| Dokument  | Version/Identifikation  | Datum      |
|---|---|------------|
| Protokoll   | MP bei operativer Weisheitszahnentfernung, Version 1.0.           | 03.12.07   |
| Kurzfassung   |   |            |
| Patienteninformation / Einwilligungserklärung   | MP bei operativer Weisheitszahnentfernung – Pat.Auf. Version: 1.1 | 20.01.08   |
| Prüfbogen (Case Report Form, CRF)   | CRF Pat. Version 1.0  | 23.10.07   |
|   | CRF PostOP Version 1.0  | 23.10.07   |
| Versicherungsbestätigung  |   |            |
| Amendment Nr. [redacted]  |   |            |
| Amendment Nr. [redacted]  |   |            |
| Amendment Nr. [redacted]  |   |            |
| Lokales Amendment Nr. [redacted]  |   |            |
| Präoperativer Fragebogen  | PräOP Version 1.0.  | 19.10.2007 |
| Dokumentierte Patientenaufklärung für operative Entfernung von Weisheitszähnen, proCompliance Verlag GmbH |   |            |
| Rekrutierungs-Logbuch   | Rekrutierungs-Logbuch Version 1.0                                 | 11.12.2007 |
| [redacted]  |   |            |
| [redacted]  |   |            |
| [redacted]  |   |            |
| [redacted]  |   |            |

**Name und Unterschrift der Antragstellerin/des Antragstellers**

- 9.1 Name: Univ.-Prof. DDr. N. Jakse
- 9.2 Institution/Firma: Dep. f. zahnärztliche Chirurgie u. Röntgenologie, Universitätsklinikum für ZMK, LKH Universitätsklinikum Graz
- 9.3 Position: prov. Leiter
- 9.4 Antragsteller/in ist  
(nur AMG-Studien)
- 9.4.1 koordinierende/r Prüfer/in (multizentrische Studie)
- 9.4.2 Hauptprüfer/in (monozentrische Studie)
- 9.4.3 Sponsor bzw. Vertreter/in des Sponsors
- 9.4.4 vom Sponsor autorisierte Person/Organisation

Ich bestätige hiermit, dass die in diesem Antrag gemachten Angaben korrekt sind und dass ich der Meinung bin, dass die Durchführung der Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, nationalen Regelungen und mit den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis möglich sein wird.

|  |   |  |       |  |
|--|---|--|-------|--|
|  | Unterschrift der Antragstellerin/des Antragstellers |  | Datum |  |
|--|---|--|-------|--|

*!!! Achtung: Diese Unterschrift ist in jedem Fall erforderlich !!!*

|               |
|---------------|
| <b>Teil B</b> |
|---------------|

**10. Angaben zur Prüferin/ zum Prüfer**

10.1 Name: Univ.-Prof. DDr. N. Jakse

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 10.2 Krankenhaus/Institut/Abteilung: | Dep. f. zahnärztliche Chirurgie u. Röntgenologie,<br>Universitätsklinikum für ZMK, LKH<br>Universitätsklinikum Graz |
|--------------------------------------|---|

|               |                    |               |                              |
|---------------|--------------------|---------------|------------------------------|
| 10.3 Telefon  | 10.4 „Pieps“/Mobil | 10.5 Fax      | 10.6 e-mail-Adresse:         |
| 0316 385 3486 | 82921              | 0316 385 6858 | norbert.jakse@meduni-graz.at |

10.7 Jus practicandi:  ja  nein 10.8 Facharzt für: Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Kieferchirurgie10.9 Prüferkurs:  ja  nein

10.10 Sofern relevant: Präklinische Qualifikation (z.B. Labordiagnostik) bzw. Name der Verantwortlichen:

**11. Geplante Anzahl der einzuschließenden Patient/innen bzw. Proband/innen an dieser Prüfstelle**

16

**12. Verantwortliche Mitarbeiter/innen an der klinischen Studie (an Ihrer Prüfstelle)**

| Name                   | Institution  |
|------------------------|--|
| DA Dr. Stephan Acham   | Dep. f. zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie,<br>Universitätsklinikum für ZMK, LKH<br>Universitätsklinikum Graz |
| c.m.d. Christoph Hofer | Medizinische Universität Graz  |
|                        |  |
|                        |  |
|                        |  |
|                        |  |
|                        |  |

**13. Unterschrift der Prüferin/ des Prüfers**

Ich bestätige hiernit, dass die in diesem Antrag gemachten Angaben korrekt sind und dass ich der Meinung bin, dass die Durchführung der Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, nationalen Regelungen und mit den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis möglich sein wird.

|  |       |
|--|-------|
| Unterschrift der Prüferin/ des Prüfers | Datum |
|--|-------|

**!!! Achtung: Teil B ist in jedem Fall vollständig auszufüllen, bei multizentrischen klinischen Prüfungen nach AMG für jedes in Österreich teilnehmende Zentrum separat !!!**

*Bei multizentrischen AMG-Studien sind die Teile B von der Hauptprüferin/ dem Hauptprüfer des jeweiligen Zentrums zu unterschreiben.*

*Alternativ zur Unterschrift auf den Teilen B können die Unterschriften der Hauptprüferinnen auch auf den Unterschriftsseiten des Protokolls oder der Prüfungsverträge vorgelegt werden. Es muss jedenfalls eine eindeutige - durch Unterschrift dokumentierte - Zustimmung aller Hauptprüferinnen zum Protokoll vorliegen.*

## 8.2 PatientInnenaufklärung

### **Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie**

„Einfluss von peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die postoperative Morbidität nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer.“

Sehr geehrte(r) PatientIn!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Erklärung vorkommender Fremdwörter im Studientitel:

- „peroral“: durch den Mund
- „Morbidität“: Krankheitswahrscheinlichkeit

**Die Teilnahme an einer klinischen Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer dieser klinischen Studie im klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

## **1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?**

Der Zweck dieser klinischen Studie ist zu untersuchen, ob beziehungsweise in welchem Ausmaß die Gabe von Methylprednisolon die nach der operativen Entfernung von Weisheitszähnen auftretende eingeschränkte Mundöffnung, Schwellung und damit auch Schmerzen verringert.

Nach Auswertung der erhobenen Daten sollen die Ergebnisse dazu dienen, in Zukunft das Ausmaß und die Häufigkeit postoperativer Beschwerden auch bei anderen oralchirurgischen Eingriffen (Wurzelspitzenresektion, Implantation, u.a.) zu reduzieren.

## **2. Wie läuft die klinische Studie ab?**

Diese klinische Studie wird an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des LKH Graz durchgeführt und es werden insgesamt 16 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird 1 Woche pro operativ zu entfernendem Weisheitszahn, also insgesamt 2 Wochen dauern. Dies entspricht der ambulanten postoperativen Nachbehandlung wie sie an der Zahnklinik Graz routinemäßig nach einer Weisheitszahnoperation durchgeführt wird.

Zwischen den beiden operativen Eingriffen wird ein Zeitraum von mindestens 3 Wochen liegen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Vor der operativen Weisheitszahnentfernung, am 1., 3. und 7. Tag nach der operativen Weisheitszahnentfernung wird ihre Wange anhand fixer anatomischer Punkte und Ihre maximale Mundöffnung vermessen. Dies bedeutet, dass wir Sie bitten zusätzlich zur routinemäßigen Kontrolle, die am 1. und 7. postoperativen Tag stattfindet, ein Mal, am 3. postoperativen Tag, auf die Zahnklinik zu kommen. Durch diese Messungen entsteht für Sie ein zusätzlicher Zeitaufwand von ca. 5 Minuten je Besuch.

Des weiteren bitten wir Sie einen Fragebogen zu Hause auszufüllen. In diesem halten Sie Ihr Schmerzempfinden 3 mal täglich und Ihren täglichen Schmerzmittelverbrauch fest.

1 Stunde vor jeder operativen Weisheitszahnentfernung erhalten sie 1 Kapsel zur Einnahme: In einem Fall ist diese mit 1mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht im anderen mit Lactose (Milchzucker) gefüllt. Zur Objektivierung der Studie sind diese Kapseln optisch nicht voneinander zu unterscheiden. Erst nach Beendigung ihrer Studienteilnahme können wir ihnen darüber Auskunft geben, bei welcher Weisheitszahnentfernung sie eine Kapsel mit Methylprednisolon und bei welcher sie eine mit Lactose zur Einnahme bekommen haben.

### **3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?**

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

Jedoch ist auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen, die durch klinische Studien aus dem EU-Raum bestätigt werden, zu erwarten, dass durch

die Gabe von Methylprednisolon Ihre postoperativen Beschwerden, insbesondere die Einschränkung der Mundöffnung und Schwellung, geringer ausfallen werden. Dadurch können Sie möglicherweise nach der Weisheitszahnoperation mit weniger Schmerztabletten das Auslangen finden.

#### **4. Was ist Methylprednisolon?**

Methylprednisolon ist der im Medikament Urbason® (Sanofi-Aventis) enthaltene Wirkstoff. Dieses wurde vor mehr als 40 Jahren in Österreich als Arzneimittel zugelassen.

Anwendung findet es zur Therapie von allergischen Erkrankungen (z.B. Asthma), rheumatischen Erkrankungen, zur Unterdrückung des Immunsystems nach Transplantationen oder auch bei Patienten die nicht ausreichend das Hormon Cortison produzieren können.

Zwar ist die Verwendung von Methylprednisolon nach Implantationen und anderen größeren oralchirurgischen Eingriffen unter Zahnärzten beziehungsweise Kieferchirurgen weltweit verbreitet um postoperative Beschwerden zu verringern, jedoch in Österreich auf Grund fehlender klinischer Untersuchungen für dieses Einsatzgebiet noch nicht zugelassen.

Beim Wirkstoff „Methylprednisolon“ handelt es sich um eine dem menschlichen Nebennierenrindenhormon Cortison ähnlichen Verbindung. Methylprednisolon wirkt in den von Ihnen eingenommen Dosen entzündungshemmend und schwächt Immunreaktionen des Körpers ab.

## 5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Bei einer Therapie mit hohen Dosen Methylprednisolon über einen längeren Zeitraum kann es zu Fettverteilungsstörungen, Muskelschwäche, Bluthochdruck, Osteoporose, Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit), Gewichtszunahme, Störungen der Sexualhormonausschüttung, Akne, Hautblutungen (Petechien), Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, Inaktivität bzw. Rückbildung der Nebennierenrinde, Gefäßentzündungen, Oberbauchbeschwerden, Magen- und Darmgeschwüre, Behinderung der Abwehrsystems des Körpers, Erhöhung des Augeninnendrucks (Glaukom), Trübung der Augenlinse, Erhöhung des Thromboserisikos und Entzündung der Bauchspeicheldrüse kommen.

Bei einmaliger hochdosierter Anwendung wie es bei dieser klinischen Prüfung der Fall ist, sind nach aktuellem Stand wissenschaftlicher Studien keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Die für diese Studie durchgeführten Kontrolluntersuchungen führen zu keinen zusätzlichen Beschwerden.

## 6. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Bekannte Wechselwirkungen bestehen mit Herzglykosiden, Blutzucker senkenden Medikamenten und blutgerinnungshemmenden Medikamenten.

Bei zusätzlicher Gabe von schmerz- und entzündungshemmenden Medikamenten ist die Gefahr von Magen-Darmblutungen erhöht. Darum verschreiben wir ihnen für die gesamte Studiendauer eine Magenschutzmedikation.

**7. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

Wir ersuchen Sie während der gesamten Studiendauer außer den vom Prüfarzt verschriebenen Medikamenten keine zusätzlichen einzunehmen.

Ausgenommen sind selbstverständlich Notfälle.

Da die Prüfsubstanz während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden darf können schwangere und stillende Frauen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen.

Als gebärfähige Frau dürfen Sie an dieser Studie nur teilnehmen,

- wenn ein Arzt vor der Behandlung das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft mittels Schwangerschaftstest feststellt.
- wenn Sie sich verpflichten für 3 Tage ab dem Operationstag eine zuverlässige Art der Empfängnisverhütung (Pille, Kondom oder Spirale) durchzuführen.

Sollten Sie dennoch während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

**8. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Studie nicht auf die operative Weisheitszahnentfernung zurückführbare Symptome, Begleiterscheinungen oder sonstige Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

## 9. Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 32 Arzneimittelgesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmateriale in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der Wiener Städtische, Allgemeine Versicherungs-AG, HF 2 Haftpflicht Fachabteilung, Argentinienstrasse 22, 1040 Wien, Tel.: 050 350 unter der Polizzennummer 08-N811957 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanzwaltschaft oder Patientenvertretung wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt, unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten.
- müssen Sie sich dem behandelnden Prüfarzt - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.

**10. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet ?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;
- Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist.

**11. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet ?**

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt.

Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

**12. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Leider ist es uns nicht möglich Ihnen Ihren zusätzlichen Zeitaufwand zu vergüten.

**13. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ.Prof.DDr .Norbert Jakse  
Ständig erreichbar unter: 0316 385 3486

Name der Kontaktperson: OA Dr. Stephan Acham  
Ständig erreichbar unter: 0316 385 2936

bzw. Mo-Mi 0316 385 81987

Name der Kontaktperson: cand.med.dent. Christoph Hofer

**14. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?**

Eine Information ist nur in Notfällen notwendig.

**15. Einwilligungserklärung**

Name des Patienten in Druckbuchstaben:.....

Geb.Datum: ..... Code:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Einfluss von peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die postoperative Morbidität nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ..... ausführlich und verständlich über den Wirkstoff Methylprednisolon, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen in mir verständlicher Form aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst gelesen und hinlänglich verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die

Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.


Beim Umgang mit Ihren Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes befolgt.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

### 8.3 Votum Ethikkommission



**Medizinische Universität Graz**

**Ethikkommission**  
 Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
 ethikkommission@meduni-graz.at  
 Tel.: +43 / 316 / 385-3928  
 Fax: +43 / 316 / 385-4348

**VOTUM**  
gültig bis 27.03.2009

**EK-Nummer:** 19-086 ex 07/08      **EudraCT Nr.:** 2007-006252-19

**Studientitel:** Einfluss peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die postoperative Morbidität nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer

**Prüfer: \*)** Prof.DDr. Norbert Jakse  
Univ.Klinik für Zahn- Mund- u. Kieferheilkunde

**Sponsor:** (Prüfer)

**CRO:** -

\*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 04-07/08 am 07.01.2008 behandelt.  
Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

**Zur Beurteilung eingereichte Dokumente:**

Dokumente eingegangen am 14.12.2007, begutachtet in der Sitzung 04-07/08 am 07.01.2008

|   |     |            |
|---|-----|------------|
| ✓ Antragsformular mit Kurzfassung   |     | 14.12.2007 |
| ✓ EudraCT-Formular  |     | 14.12.2007 |
| ✓ Protokoll   | 1.0 | 03.12.2007 |
| ✓ Patienteninformation/Einverständniserklärung                                | 1.0 | 19.10.2007 |
| ✓ Prüfbogen (Case Report Form, CRF)   | 1.0 | 23.10.2007 |
| ✓ Präoperativer Fragebogen Version 1.0 datiert mit 19.10.2007                 |     |            |
| ✓ Dokumentierte Patientenaufklärung: Operative Entfernung von Weisheitszähnen |     |            |

**Nachgereichte Dokumente:**

Dokumente eingegangen am 27.03.2008, begutachtet im 'expedited Review' am 27.03.2008

|  |             |            |
|--|-------------|------------|
| ✓ Patienteninformation/Einverständniserklärung | 1.1         | 20.01.2008 |
| ✓ Versicherungsbestätigung (Wiener Städtische) | 08-N811.957 | 26.02.2008 |

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um eine klinische Prüfung nach AMG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie

wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)  
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

**Begründung:**

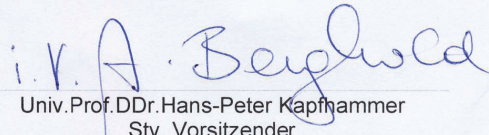
Es handelt sich um eine relevante Fragestellung, die mit geeigneter Methodik beantwortet werden soll. Die vom Antragsteller vorgenommene Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses ist plausibel.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 27. März 2008



Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak  
Vorsitzender



Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



Medizinische Universität Graz

**Ethikkommission**

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

ethikkommission@meduni-graz.at

Tel.: +43 / 316 / 385-3928

Fax: +43 / 316 / 385-4348

**Liste der stimmberechtigten bzw. anwesenden Mitglieder**


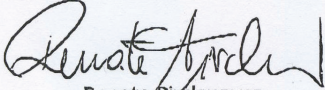
am 7. Jänner 2008

Univ.Prof.DI Dr.Andrea Berghold  
Univ.Prof.Dr.Harald Döbnig  
Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas  
Univ.Prof.Dr.Akos Heinemann  
Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer  
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Kröll  
Univ.Prof.Dr.Barbara Plecko-Startinig  
Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak  
Mag.Renate Skledar  
Univ.Prof.Dr.Rudolf Stauber  
Ass.Prof.Dr.Silvia Ulrich  
Ursula Vennemann  
OSr.DGKS Marianne Wilfling  
Univ.Prof.Dr.Andreas Zimmer  
Ing.Franz Deutschmann  
OA Dr.Christian Fazekas  
Univ.Prof.DDr.Walter Schaupp

**Beigezogene Fachärzte**

OA Dr.Peter Lercher  
Univ.Prof.Dr.Gerhard Schuhmann  
Univ.Prof.Dr.Josef Smolle  
Univ.Prof.Dr.André Wasler  
Univ.Prof.Dr.Walther Wegscheider

## 8.4. Vollständigkeitsbestätigung AGES

|  |   |
|--|---|
|  Bundesamt für Sicherheit<br>im Gesundheitswesen  | AGES PharmMed<br>Institut Wissenschaft & Information<br>Schnirchgasse 9, A-1030 Wien  |
| Universitätszahnklinik Graz,<br>Abt. f. Orale Chirurgie u Röntgenologie<br>z.Hdn. Herrn Dr. Christoph Hofer<br>Auenbruggerplatz 12<br>AT-8036 Graz<br>Fax: <b>+43 316 385 65 58</b>  | Datum: 08.07.2008<br>Kontakt: Renate Pirckmayer<br>Abteilung: Nationale Angelegenheiten<br>Tel. / Fax: +43(0)5 0555 36823 / Fax DW 36809<br>E-Mail: renata.pirckmayer@ages.at<br>Unser Zeichen: <b>GZ: 716.172/1-08-WIN</b> |
| <b>Betreff/RE:</b> Vollständigkeitsbestätigung, <i>Confirmation of Formal Completeness</i><br>EudraCT Nr.: <b>2007-006252-19</b>   |   |
| Sehr geehrter Herr Dr. Hofer!  |   |
| Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen bestätigt hiermit die formale Vollständigkeit des oben genannten Genehmigungsantrages zur Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung mit <b>04.06.2008</b> . Die formale Vollständigkeit schließt inhaltliche Nachforderungen nicht aus. |   |
| Ihr Antrag gilt als genehmigt, wenn innerhalb von 35 Kalendertagen kein Einwand seitens der Behörde erhoben wird. Die Frist beginnt am Stichtag der Vollständigkeit.   |   |
| Die klinische Arzneimittelprüfung kann nur begonnen werden, wenn seitens des Bundesamtes keine Einwände erhoben wurden sowie ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vorliegt.   |   |
| <i>The Austrian Competent Authority herewith confirms the formal completeness of the submitted Clinical Trial Application mentioned above on <b>04.06.2008</b>. Formal completeness does not preclude later requests for content.</i>  |   |
| <i>Your application will be considered approved, if no objections are raised within 35 calendar days, starting with the date of formal completeness.</i>   |   |
| <i>The Clinical Trial can only be initiated if no objections have been raised by the Authority and the concerned ethics committee reached a positive opinion regarding the trial.</i>  |   |
| Für das Bundesamt:   | <i>On behalf of the Competent Authority:</i>  |
| <br>Renate Pirckmayer   |   |
| 1 von 1  |   |
| <small>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Schnirchgasse 9, A-1030 Wien<br/>www.ages.at, DVR: 2112611, Registergericht: Handelsgericht Wien, Konto Nr.: 50670 871 619<br/>BLZ: 12000, IBAN: AT971200050670871619, BIC/SWIFT: BKAUATWW</small>  |   |

## IX. Lebenslauf

**Name:** Hofer

**Vorname:** Christoph

**Geburtsdatum:** 26.09.1981

**Eltern:** Mag. Helga Hofer, AHS-Lehrerin  
Dr. Franz Hofer, FA für ZMK

**Staatsangehörigkeit:** Österreich

**Konfession:** römisch-katholisch

**Familienstand:** ledig

**Ausbildung:** 1987-1990 Volksschule Dürergasse Graz  
1990-1993 Österreichische Schule in  
Guatemala, Guatemala City  
1993-2000 Pestalozzigymnasium Graz  
Juni 2000 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg  
2000-2001 Zivildienst beim ÖRK  
ab 2001 Diplomstudium Zahnmedizin

Graz, September 2008