

Diplomarbeit

Auswirkung einer systemischen Antibiose auf die
Patientenbefindlichkeit nach
Weisheitszahnentfernungen. Eine randomisierte,
kontrollierte klinische Pilotstudie.

eingereicht von

Dr. med. univ. Patricia Haberl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Depart-
ment für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. PD DDr. Michael Payer

OA Dr. Stephan Acham

Graz, 17.12.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.12.2015

Dr. Patricia Haberl eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei Ass. Prof. PD DDr. Michael Payer sowie OA Dr. Stephan Acham für die Vermittlung und die hervorragende Unterstützung beim Erstellen dieser Diplomarbeit bedanken. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dipl.-Ing. Irene Mischak für die Erstellung der statistischen Auswertung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während meines ganzen Studiums unterstützt hat.

Zusammenfassung

Einleitung: Fundierte Erkenntnisse über die Pharmakologie von Antibiotika, sowie deren therapeutischer Einsatz in der Zahnheilkunde sollen als Basis für die Zusammenhänge der geplanten Studie mit dem Titel „Auswirkungen einer systemischen Antibiose auf die Patientenbefindlichkeit nach Weisheitszahnentfernungen“ dienen.

Zielsetzung: Anhand einer aktuellen Literaturrecherche und der geplanten Pilotstudie soll die Hypothese, dass eine perioperative Antibiotikagabe keinen klinischen Vorteil hinsichtlich einer Reduktion postoperativer inflammatorischer Komplikationen bewirkt, untermauert werden.

Material und Methode: Im Zuge einer Literaturrecherche wurden mittels PubMed-Suche, Online Bibliotheken (Google Books), sowie aus der Fachliteratur verschiedener medizinischer und zahnmedizinischer Gesellschaften aktuelle Studien, Richtlinien und Empfehlungen in Bezug auf die Auswirkung einer systemischen Antibiose auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit nach Weisheitszahnextraktionen ermittelt. Darauf basierend soll eine zukünftige Studie am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz vorbereitet werden.

Ergebnisse: Die recherchierten Studien zeigen eine heterogene Datenlage im Studiendesign, in den Einschlusskriterien, der operativen Durchführung, der Erfahrung des Operateurs oder der Operateurin, als auch unterschiedliche Protokolle und Skalen zur Evaluierung der postoperativen Komplikationen. Die meisten Studien empfehlen dennoch keine prophylaktische Antibiotikagabe nach Weisheitszahnentfernungen.

Konklusion: Um klare Aussagen zur grundlegenden Fragestellung der „Auswirkungen einer systemischen Antibiose nach Weisheitszahnentfernungen auf die Patientenbefindlichkeit“ tätigen zu können, bedarf es Studien mit einheitlichen Studiendesigns, deren Ergebnisse als Basis für zukünftige Leitlinien herangezogen werden können.

Abstract

Introduction: Existing knowledge about the pharmacology of antibiotics, as well as their therapeutic use in dentistry should set the base for a future trial named „The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-centered outcomes of third molar extractions. A randomised controlled clinical trial.“

Aim of Study: On basis of a literature research and a future trial the hypothesis should be evaluated that there is no clinical benefit in regard to the efficacy of antibiotic prophylaxis preventing postoperative complications.

Materials and Method: Based on both a retrospective part including literature research and a prospective part in terms of preparatory work for a future study, information about the effect of antibiotics on patients after third molar extractions was found by using pub-med, google-books and official medical internet pages of medical associations.

Results: According to the heterogeneous literature available in study settings, case selection, surgical procedures, and surgeon experience, as well as different protocols for the evaluation of postoperative complications no definitive conclusion can be made. Nevertheless most of the research recommend no antibiotic prophylaxis after third molar removal.

Conclusion: This research was not able to find a comprehensive statement about the question if antibiotic prophylaxis after third molar extraction impact on patients wellbeing. Therefore more randomized controlled clinical trials with similar study designs have to be performed to get valid results.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Zusammenfassung	3
Abstract	4
Inhaltsverzeichnis	5
Glossar und Abkürzungen	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Ziel der Arbeit	10
2 Grundlagen	11
2.1 Pharmakologie	11
2.1.1 Orales Keimspektrum	11
2.1.2 Wirkmechanismus von Antibiotika	14
2.1.3 Antibiotikanebenwirkungen und Antibiotikaresistenz	16
2.1.4 Wirkstoff: Amoxicillin	22
2.2 Verwendung von Antibiotika in der Zahnheilkunde	26
2.2.1 Indikationen zur Verabreichung von Antibiotika in der Zahnheilkunde	29
2.2.2 Empfehlung bei zahnmedizinischen Eingriffen	32
2.2.3 Empfehlungen bei speziellen Grunderkrankungen	34
2.3 Klassifikation anhand der Retention	38
2.3.1 Klassifikation nach Winter und Pell/Gregory	38
3 Material und Methode	40
4 Ergebnisse	43
5 Diskussion	49
6 Konklusion	60
7 Literaturverzeichnis	61
8 Abbildungsnachweis	71
9 Tabellennachweis	72
10 Anhang: VAS	73

Glossar und Abkürzungen

AB: Antibiotika

AB-Gabe: Antibiotikagabe

AB-Indikation: Antibiotikaindikation

AB-Verabreichung: Antibiotikaverabreichung

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP: C-reaktives Protein

KHK: Koronare Herzkrankheit

MBK: minimale bakterizide Konzentration

MHK: minimale Hemmkonzentration

PAP: perioperative Antibiotikaphylaxe

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

PoSSe: postoperative symptom severity scale

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

VAS: visual analog scale

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Infektion & Entzündungszeichen allgemein

Abb.2: Zusammenspiel AB, Patient und Patientinnen, Erreger

Abb.3: Wirkort der Antibiotika

Abb.4: Mechanismen der Resistenzentwicklung

Abb.5: Resistenzübertragung: Konjugation, Transduktion, Transformation

Abb.6: charakteristischer 4-gliedriger, N-hältiger β -Lactamring

Abb.7: Eingriff der Penicilline in die bakterielle Zellwandsynthese durch Störung der Transpeptidase

Abb.8: Klassifikation nach Winter

Abb.9: Klassifikation nach Pell und Gregory

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Übersicht der Wirkungsschwerpunkte von Aminopenicillinen, Aminopenicillin/Clavulansäure

Tab.2: mögliche unerwünschte Wirkungen von Amoxicillin und deren Häufigkeiten

Tab.3: Antibiotische Therapie

Tab.4: AB-Indikation

Tab.5: Antibiotische Prophylaxe

Tab.6: Wundklassifikation bei chirurgischen Eingriffen

Tab.7: AB-Indikation in Abhängigkeit vom Risiko

Tab.8: Risikofaktoren

Tab.9: Mesiodistales Platzangebot und Kraniokaudale Lagebeziehung nach Pell und Gregory

Tab.10: Literaturrecherche

1 Einleitung

In der Zahnmedizin werden neben Analgetika Antibiotika als häufigste Arzneimittel verschrieben (1). Das ist durch eine Vielzahl von Studien belegt.

Definitionsgemäß werden heutzutage alle antibakteriell wirkenden, biosynthetisch oder chemisch hergestellten Pharmaka, als Antibiotika bezeichnet. Deren Stoffwechsel hemmende Einflüsse erzielen entweder *bakteriostatische* (Wachstum bzw. Vermehrung von Bakterien unterbindende) oder *bakterizide* (Bakterien abtötende) Wirkung (2).

In Abhängigkeit von der gestellten Indikation können antibakterielle Wirkstoffe in der Zahnheilkunde auf zwei Arten angewandt werden (3):

- *Therapeutische* Verabreichung von AB bei lokalen Infektionen mit möglicher Generalisierung (Fieber, Lymphknotenbeteiligung) (3);
- perioperative, *prophylaktische* Gabe durch Einmalverabreichung des Medikaments meist präoperativ, oder spätestens während des Eingriffs.

Bezug nehmend auf die Literatur wird die prophylaktische AB-Gabe des weiteren in *lokale* und *systemische* Indikationen unterteilt (4):

- Lokale Indikationen
 - Antiresorptive Therapie (Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie)
 - (St.p.) Radiatio im Mund-, Kieferbereich
 - chirurgische Risiken
- Systemische Indikationen
 - Erkrankungen mit erhöhtem Endokarditisrisiko
 - immunsupprimierte Patienten und Patientinnen
 - Gelenktotalendoprothesen

Ziel ist es, egal ob therapeutische oder prophylaktische AB-Gabe, postoperative Wundinfektionen in der Zahnheilkunde zu reduzieren bzw. gänzlich zu vermeiden (5).

Dies wird vor allem im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe angestrebt. Neben der Therapie von Abszessen oder Wurzelspitzenresektionen soll im Zuge dieser Diplomarbeit vor allem die AB-Gabe bei Weisheitszahnextraktionen näher erläutert werden (6).

Darüber hinaus wird in Zuge der Literaturrecherche auf epidemiologische Hintergründe hinsichtlich der AB-Verabreichung eingegangen, die trotz heutigen, auf Studien basierenden Wissensständen, unterschiedlich zum tragen kommen.

1.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die in der Zahnmedizin häufig fälschlich standardgemäß verordnete prophylaktische Antibiotikagabe nach Weisheitszahnentfernungen zu hinterfragen.

Sowohl fundierte Literaturrecherchen, als auch unsere randomisierte, kontrollierte Studie am Department für Oralchirurgie und Röntgenologie in Graz, sollen die Grenzen zwischen Notwendigkeit und Benefit hinsichtlich einer prophylaktischen AB-Gabe in Bezug auf Amoxicillin zeigen.

2 Grundlagen

Neben der Erläuterung des Kenntnisstandes über die Wirkmechanismen von Antibiotika sowie deren Nebenwirkungen wird im Speziellen auf den Wirkstoff Amoxicillin und dessen Anwendung in der Zahnmedizin eingegangen.

2.1 Pharmakologie

2.1.1 Orales Keimspektrum

Haut und Schleimhäute des Menschen sind von Mikroorganismen besiedelt, die sogenannte physiologische Bakterienflora. Diese bei jedem Menschen individual-spezifische Normalflora beträgt im Mundraum des Menschen $\approx 10^8$ Bakterien und umfasst über 1000 verschiedene Arten (7), darunter auch fakultativ pathogene Keime.

Solange diese miteinander im Gleichgewicht leben, herrscht eine physiologische Mundflora. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht allerdings, können sich die fakultativ pathogenen Keime zu Krankheitserregern entwickeln und in Folge Infektionen verursachen (8).

Grundlage vieler odontogenen Infektionen stellen Mischinfektionen dar, die ihren Ursprung beispielsweise in Zahnfleischtaschen, kariösen Läsionen oder devitalen Zähnen haben können und aus zahlreichen, vor allem anaeroben Erregern bestehen (9).

Diesen Infektionen liegt jedoch eine wesentlich bedeutendere gemeinsame ätiologische Komponente zu Grunde, nämlich die Entwicklung eines oralen Biofilms oder vielmehr Plaque genannt. Bakterien ist es mittels Adhäsinen (=spezielle Oberflächenmoleküle) möglich, sich als Pionierkeime an Pellikelrezeptoren des Schmelzhäutchens (=acquired Pellikel) anzuhaften (28). Diese Erstbesiedler sind typischerweise Streptokokken (*S.angius*, *S.oralis*) und Actinomyceten (*A.viscosus*), an die in weiterer Folge andere Mikroorganismen andocken können. Dazu bilden Streptokokken aus ihren eigenen Stoffwechselprodukten als Schutz-

funktion eine extrazelluläre Matrix aus Polysacchariden (EPS) (26), die eine Vermehrung ermöglicht (23). Durch Besiedelung von *F.nucleatum* und *P.intermedia* entwickeln sich daraufhin Mikrokolonien. Weitere Bakterienanhaftungen lassen die Plaque als Gesamtorganismus wirken, die Mikroorganismen können untereinander Stoffwechselprodukte, Resistenz- und Virulenzfaktoren austauschen und das Gleichgewicht verschiebt sich in Richtung Anaerobier. Zudem kommt es zu einer Dickenzunahme der Plaque und einem erhöhtem Säurebildungspotential (10).

Neben demineralisationsbedingter Kariesbildung, die zu endodontischen Erkrankungen (Pulpitis, periapikale Abszesse) führen kann, besteht auch die Gefahr durch bakterielles Ungleichgewicht hervorgerufener Erkrankungen des Parodonts (Gingivitis, Parodontitis, parodontale Abszesse). Folglich können sich jene Prozesse auch in das umliegende Gewebe ausbreiten und dort zu schweren destruirenden Infektionen beitragen (11).

Studien zufolge zählen Karies und Parodontitis zu den häufigsten bakteriellen Infektionen des Menschen (22). Dies belegt beispielsweise eine Studie aus den USA. Dabei wurden die Daten von 9689 bezahnten Patienten und Patientinnen im Alter von 30 bis 90 Jahren ausgewertet, an denen ein parodontaler Status durchgeführt worden ist. In 35% wurde erwiesen, dass Patienten und Patientinnen an Parodontitis leiden, mit 21,8% an einer milden und mit 12,6% an einer schweren Form der Erkrankung. Darüber hinaus wurde die Erkenntnis gewonnen, dass ein Attachmentverlust, sowie die Prävalenz von Parodontitis bis zum achtzigsten Lebensjahr steigt. Betroffen waren davon mehr männliche Patienten als weibliche Patientinnen und vor allem amerikanische Bürger und Bürgerinnen mit mexikanischer oder schwarzafrikanischer Abstammung (12).

Andere Studien zeigen weiters, wie spezifische in der Mundhöhle assoziierte Bakterienstämme Einfluss auf systemische Erkrankungen nehmen. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzinfarkt oder KHK (13,14,15,16), die bakterielle Endokarditis (17, 20), Lungenerkrankungen, wie COPD (18) oder Aspirationspneumonie (19), aber auch Schwangerschaft assoziierte Komplikationen (21).

Auch Studien mit dem Ziel präventiv gegen Karies bzw. dem zugrundeliegenden übermäßigen oralen Bakterienbefall vorzugehen, stellen mittels PCR fest, dass die häufigsten oralen kariogenen Bakterien *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*

sobrinus, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinomyces viscus* und *Bifidobacterium dentium* sind. Dabei wurden aus der oralen Plaque Bakterien isoliert und auf ihre Pathogenität hinsichtlich Karies getestet (22, 24). All diesen Bakterien zu Grunde liegend, ist ihre Säuretoleranz in stark saurem Milieu, was sie an der Zahnoberfläche überleben und eigene organische saure Produkte erzeugen lässt (25). Dies wiederum führt zu einem reduzierten pH-Wert und in weiterer Folge zu einer Demineralisation des Zahnschmelzes. Ungenügend Remineralisation aus Speichel oder durch häusliche Mundhygienemaßnahmen verursacht einen drastischen Anstieg der Bakterienanzahl, die sich später im Dentin und der Pulpa ausbreiten kann. Folglich kommt es unter anderem zu Schmerzen, Pulpennekrosen oder wie schon erwähnten systemischen Infektionen (22).

Um die Rolle von Bakterien hinsichtlich oralen Erkrankungen besser zu verstehen, haben Studien die vorherrschenden Keime der physiologischen Mundflora definiert (27). Lange bekannt, siedeln sich Bakterien mit ihren spezifischen Adhäsinen an unterschiedlich präferierten Stellen in der Mundhöhle an (29). In Abhängigkeit von der Lokalisation der Probeentnahme (sub- oder supragingival Plaque an der Zahnoberfläche, harter oder weicher Gaumen, Zungenrücken oder laterale Zungenseite, bukkales Epithelium oder Tonsillen) erweisen sich zwischen 20 bis 30 andersartige prädominierende Bakterien in einer gesunden Mundhöhle, die Keimanzahl variiert individuell von 34 bis 72 (27). Hauptsächlich vorkommend in der physiologischen Mundflora sind über 80% gram-positive Keime, wie Streptokokken und Aktinomyzeten und 15% gram-negative anaerobe Stäbchen (*Fusobakterien*, *Bakteroides*) (30). Es lassen sich keine Karies- oder Parodontitis assoziierten Bakterien nachweisen (27).

Erst bei einer chronischen Gingivitis lässt sich das Auftreten von gram-positiven fakultativ anaeroben Stäbchen und Kokken zu 60% und mit 30% gram-negative anaerobe Stäbchen nachweisen. Nachweislich mit 75% verlagert sich das Gleichgewicht bei einer chronischen Parodontitis immer mehr in Richtung gram-negativer anaerober Stäbchen, *Fusobakterien* und *Bakteroides*. Gram-positiv fakultative anaerobe Stäbchen und Kokken kommen nur noch zu 25% vor (30, 31).

2.1.2 Wirkmechanismus von Antibiotika

Bei immungesunden Patienten und Patientinnen stellen Haut und Schleimhäute gemeinsam mit verschiedensten Abwehrmechanismen eine natürliche Barriere dar und bieten somit Schutz gegen das Eindringen von potenziell pathogenen Erregern (8).

Infolge eines Traumas kann diese Barriere beispielsweise zerstört werden, wodurch in erster Linie als schnelle Abwehrreaktion das unspezifische Immunsystem durch die eindringenden Bakterien aktiviert wird.

Dabei reagiert das unspezifische Immunsystem mit einer Sofortantwort, indem es die eingedrungenen Bakterien abtötet. Gelingt dies nicht, kommt es zu einer Infektion im Wirt, die sich durch die klinischen Zeichen einer Entzündung (Calor, Rubor, Tumor, Dolor, Functio laesa) äußert.

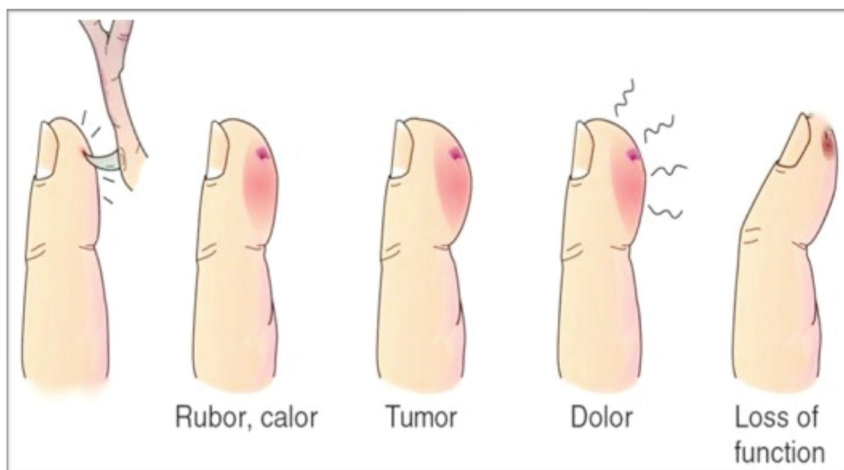


Abb. 1: Infektion & Entzündungszeichen allgemein

Um Krankheiten im menschlichen Organismus hervorzurufen, benötigt es nur eine geringe Anzahl an pathogenen Keimen, die im Vergleich zu apathogenen oder fakultativ pathogenen Keimen mittels einer Vielzahl von Virulenzfaktoren die Immunabwehr des Menschen umgehen können. So besitzen einige Bakterien die Fähigkeit sich mit Hilfe von sogenannten Adhäsinen an spezifische Rezeptoren des Wirts zu heften, die eine Infektion initiieren. Andere Erreger exprimieren an ihrer Oberfläche Invasine, die eine Aufnahme in die Wirtszelle fördern. Weiteren

intrazellulären Mechanismen können sich Bakterien durch Aggressine, Moduline, Impedine und Toxine entziehen. Dabei tragen Aggressine zur Schädigung der Zelle bei, Moduline induzieren die Zytokinbildung und Impedine besitzen eine Immunsystem hemmende Wirkung (8).

Prinzipiell erfolgt die Unterteilung von Antibiotika in eine bakteriostatisch und bakterizid wirkende Aktivität in vitro.

Dabei stellt die Bakteriostase eine reversibel antibiotische Hemmung des Wachstums bzw. der Vermehrung einer Bakterienpopulation dar. Im Gegensatz dazu impliziert der Begriff Bakterizide eine irreversible Schädigung und Abtötung einer Bakterienpopulation.

Welcher antimikrobielle Effekt erzielt wird, basiert wiederum auf der Abhängigkeit der Präsenz des Wirkstoffs am Ort der Infektion bzw. der Wechselbeziehung zwischen AB, Patient und Patientinnen und Erreger (Abb.2).

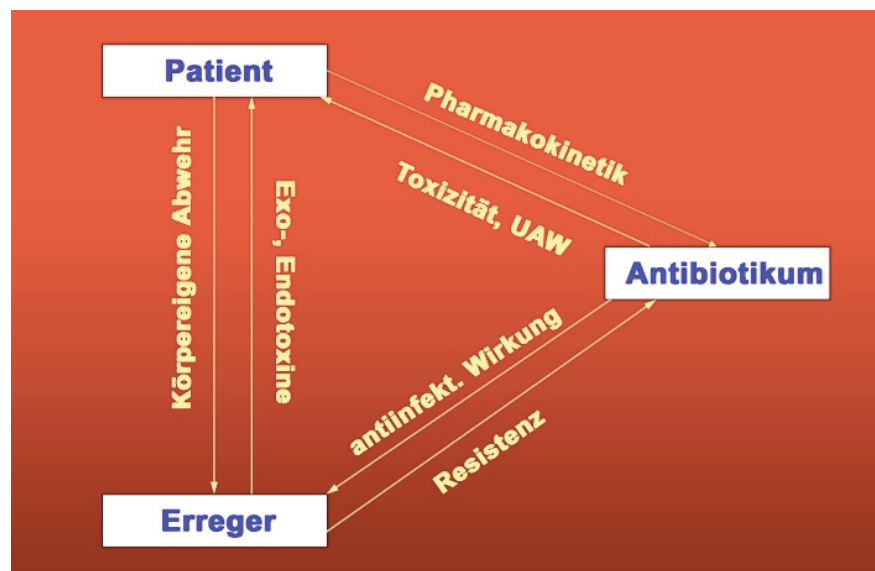


Abb.2: Zusammenspiel AB, Patient und Patientinnen, Erreger

Aus der Abbildung hervorgehend, soll ein AB antimikrobielle Wirkungen auf den Erreger haben, besitzt allerdings gleichzeitig in Abhängigkeit von Konzentration und Verweildauer eine toxische Wirkung auf den Patienten und die Patientinnen. Als Reaktion kann von Seiten des Erregers eine Resistenzentwicklung gegenüber des Wirkstoffs stattfinden. Hinzukommend korreliert die Ausprägung der Infektion mit der Abwehrreaktion des Immunsystems gegenüber des Erregers.

Damit Antibiotika im Allgemeinen überhaupt wirken können, besitzen sie verschiedene Angriffsorte am Bakterium (9, Abb.3).

Zum einen beeinflussen AB die Zellwandsynthese, indem sie mittels β -Laktam-Antibiotika und Glykopeptidantibiotika die bakterielle Transpeptidase hemmen, zum anderen können sie aber auch die Cytoplasmamembran schädigen.

Die ribosomale Proteinsynthese kann wiederum durch Tetrazykline, Chloramphenicol, Makrolide oder Lincosamide inhibiert werden.

Weitere hemmende Einflüsse werden im Bereich der RNA-Replikation durch Rifampicin und bei der DNA-Replikation mittels Chinolone, Nitrofurane oder Nitroimidazole festgestellt.

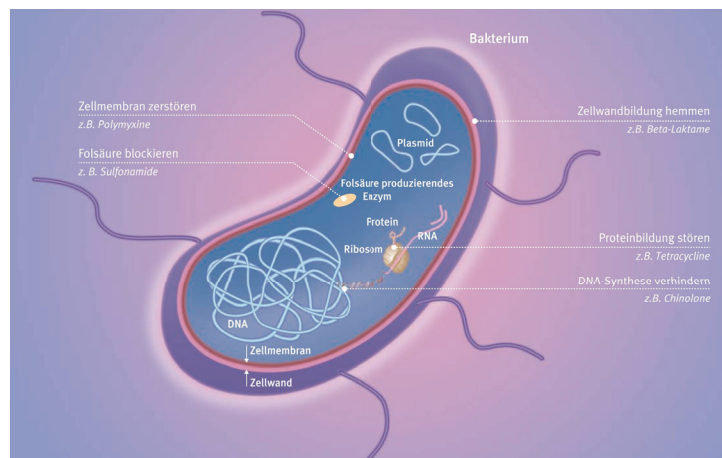


Abb.3: Wirkort der Antibiotika

2.1.3 Antibiotikanebenwirkungen und Antibiotikaresistenz

Als Nebenwirkung oder auch „unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)“ wird eine Wirkung bezeichnet, die von der allgemeinen Hauptwirkung von Antibiotika abweicht.

Obwohl Antibiotika generell gut verträglich sind, werden deutliche Diskrepanzen im Ausmaß der unerwünschten Effekte verzeichnet.

Daraus resultierend, werden toxische, allergische und biologische Nebenwirkungen unterschieden (10,11):

Toxische Nebenwirkungen:

Jene unerwünschte Arzneimittelwirkung kann sowohl durch AB mit geringer Toxizität (bspw. Penicilline, Cephalosporine), als auch durch AB mit potentieller Toxizität (Aminoglykoside) ausgelöst werden.

Vor allem bedingt durch eine Überdosierung oder Kumulierung des Antibiotikums aufgrund einer Ausscheidungsfunktionsstörung bei Herz- oder Niereninsuffizienz können toxische Nebenwirkungen reversible als auch irreversible Schäden implizieren.

Allergische Nebenwirkungen:

Als weitaus häufigste Nebenwirkungen werden allergische Reaktionen, insbesondere bei der Therapie mit Penicillinen, aber auch durch zusätzliche Hilfsstoffe (z.B.: Konservierungsmittel) in den Medikamenten, verzeichnet.

Ausgelöst durch eine IgE-vermittelte Typ I- Reaktion vom Soforttyp oder als Spätreaktion (9-11 Tage) nach einer AB-Anwendung treten erste Zeichen auf.

Das klinische Erscheinungsbild als solches ist sehr facettenreich. Es reicht von polymorphen Exanthenen, über Urtikaria, Eosinophilie, Ödeme, Fieber, Konjunktivitis, Photodermatosen, bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Biologische Nebenwirkungen:

Diese treten vorwiegend durch die Anwendung von Breitbandantibiotika (z.B.: Aminopenicilline) auf.

Dabei wird die physiologische Bakterienflora der Haut und Schleimhäute beeinträchtigt, was häufig zu gastrointestinalen Störungen führt, aber auch vermehrt Pilze (z.B. *Candida albicans*) oder resistente Bakterien (bspw. Staphylokokken, *Pseudomonas*) ansiedeln lässt und in weiterer Folge Sekundärinfektionen (bspw. *Candida-Stomatitis*) resultieren können.

Unter dem Begriff „Antibiotikaresistenz“ versteht man die Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber Chemotherapeutika. Diese werden in natürliche, erworbene oder übertragene Resistenzen unterteilt (13).

Dass es zu Resistenzentwicklungen kommt, wird verschiedenen Faktoren zugeschrieben (Abb.4):

Veränderte Zielstrukturen:

Der Wirkort (Target) für das AB wird durch eine Mutation modifiziert. Hierzu zählt beispielsweise die Beta-Laktam-AB-Resistenz durch die Veränderung der Penicillinbindungsproteine (PBP, Resistenzentwicklung gegen Penicilline, Cephalosporine).

Veränderte Permeabilität:

Das Eindringen des AB in die Bakterien wird durch die abgeänderte Durchlässigkeit der Zellmembran (Porine) verhindert.

Bypass:

Ersatz-Enzyme umgehen durch Chemotherapeutika gehemmte Stoffwechselforgänge (z.B.: Folsäureantagonisten).

Inaktivierung:

Jene Entwicklung stellt die häufigste Ursache für die Resistenz gegenüber Beta-Laktam-AB dar. Dabei ist die genetische Information zur Bildung von Beta-Laktamasen entweder im Bakteriengenom oder im Plasmid gespeichert, wodurch AB enzymatisch verändert oder gespalten werden können.

Effluxpumpen:

Aufgenommene AB können in resistenten Chemotherapeutika mittels Transporterenzymen aktiv aus der Zelle transportiert werden (z.B.: Tetracyclin-, oder Makrolidresistenz).

Basierend auf diesen Resistenzentwicklungen können in weiterer Folge drei verschiedene Resistenztypen in Erscheinung treten. Wie eingehend erwähnt, handelt es sich hierbei um eine natürliche, eine erworbene oder eine übertragbare Resistenz (13):

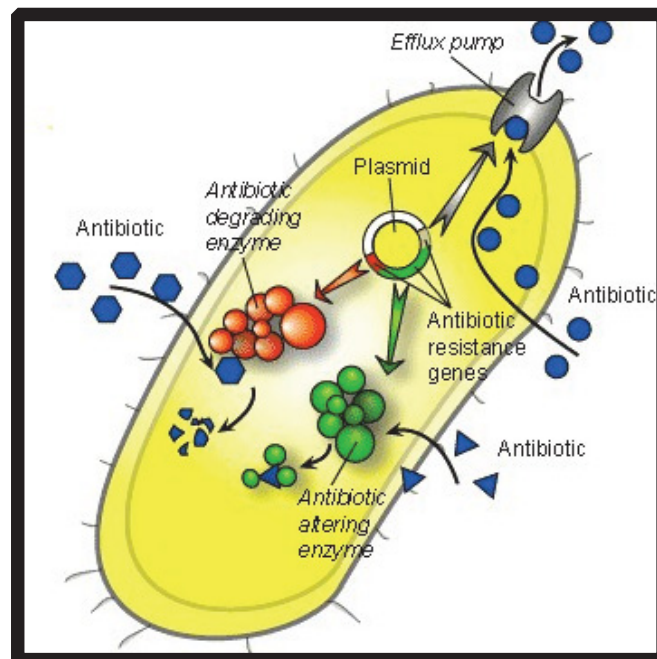


Abb.4: Mechanismen des Resistenzentwicklung

„Die natürliche Spezies- oder Gattungsresistenz“:

Diese Resistenz ist durch eine primäre Schwachstelle in der AB-Wirkung gekennzeichnet, die auf eine genetische Determination zurückzuführen ist. Der Erreger liegt nicht im Wirkspektrum des AB. Hierzu zählt beispielsweise die Ampicillin-Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa*.

„Die erworbene Resistenz durch Mutation“:

Unabhängig von der AB-Verabreichung kann es zu einer Spontanmutation in der Bakterien-DNA kommen, die zu einer Resistenz gegenüber AB führen kann.

Diese erworbene Resistenz kann bereits durch eine Mutation vor der AB-Gabe (=primäre Resistenz) oder auch erst während des AB-Kontakts (=sekundäre Resistenz) geschehen. Weiters entwickelt sie sich entweder aus einem Mutations-

schritt (=Einstufenresistenz) oder aus mehreren Mutationen (=Mehrstufenresistenz, bspw. Penicillintyp).

„Die übertragbare oder infektiöse Resistenz“:

Dieser Resistenztypus ist durch die Übertragung einer Resistenz gegenüber AB zwischen Bakterien charakterisiert. Die genetisch codierten Resistenzgene sind dabei chromosomalen oder extrachromosomalen (Plasmid) Ursprungs.

Die Möglichkeiten zu Übertragung erfolgen entweder durch Transformation (selten), Transduktion (Übertragung mittels Bakteriophagen) oder durch Konjugation. Dabei stellt die Konjugation den häufigsten, als sexuell auszulegenden Übertragungsweg dar. Plasmid-DNA wird über einen Sexpilus von einer Donorzelle („männlich“) auf eine Akzeptorzelle („weiblich“) übertragen. Relevanz erlangt dieser Übertragungsvorgang insofern, da mehrere verschiedene Resistenzgene auf den Plasmiden (=Resistenz-Plasmide bzw. R-Plasmide) codiert sein und in Folge Mehrfachresistenzen in Bakterien resultieren können (Abb.5).

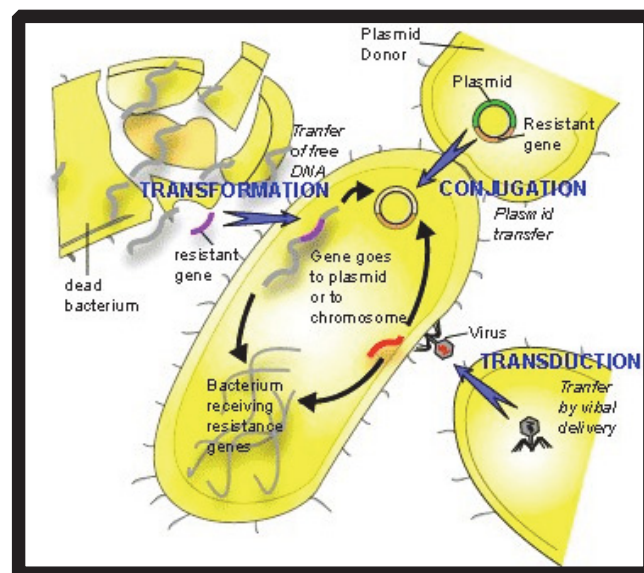


Abb.5: Resistenzübertragung: Konjugation, Transduktion, Transformation

Bedingt durch diese „Resistenzmechanismen“ zeichnen sich Bakterien durch die Fähigkeit maximaler Anpassungsfähigkeit, aber vor allem durch eine lange Überlebensfähigkeit aus. Ein Problem, das insbesondere in Krankenhäusern anzutref-

fen ist, wo jene epidemischen AB-Resistenzen als nosokomiale Infektionen (bspw. Verbreitung von MRSA-Stämme, Resistenzprogression bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa) bekannt sind.

Ob und wie sensibel ein Chemotherapeutikum nun auf bestimmte Bakterien wirkt, wird anhand einer Resistenzbestimmung überprüft und festgestellt (14).

Diese erfolgt in vitro mittels eines Reihenverdünnungstests, der signifikante Aussagen über die minimale Hemmkonzentration (MHK), sowie die minimale bakterizide Konzentration (MBK) von AB zulässt. Dabei werden die antibiotischen Wirkstoffe in unterschiedlich hoher Konzentration in flüssigen oder festen Nährmedien gelöst, weiters Bakterienstämme hinzugefügt und im Anschluss das Bakterienwachstum in Abhängigkeit von den differierenden Konzentrationen kontrolliert. Die MHK gibt jene AB-Konzentration an, die nötig ist, um nach 24 Stunden keine Vermehrung mehr festzustellen, wo hingegen die MBK als Indikator für die niedrigste Konzentration erachtet wird, bei der es nachweislich zu einem Wachstumsstop, sprich einer Abtötung des Bakteriums kommt.

2.1.4 Wirkstoff: Amoxicillin

Amoxicillin zählt neben Ampicillin und Bacampicillin zu den Aminopenicillinen, eine Gruppe der Penicilline, die zur Wirkstoffklasse der β -Lactam-Antibiotika gehören. Charakteristisch für Betalactamantibiotika ist die chemische Struktur eines sogenannten β -Lactamrings (Abb.6) (32).

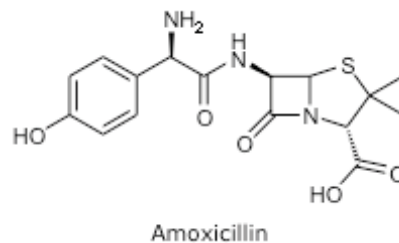


Abb.6: charakteristischer 4-gliedriger, N-hältiger β -Lactamring

Dieser stellt den zentralen Wirkungsmechanismus zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten dar. Aufgrund der Binefähigkeit von β -Lactamantibiotika an Penicillinbindeproteine (PBP) kann in die bakterielle Zellwandsynthese eingegriffen werden. Betalactamantibiotika binden an Transpeptidasen (PBP), die eine Quervernetzung von Aminosäuren im Peptidoglykan der Zellwand bewirken, inhibieren somit die Quervernetzung und führen letztendlich zu einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (Abb.7) (33).

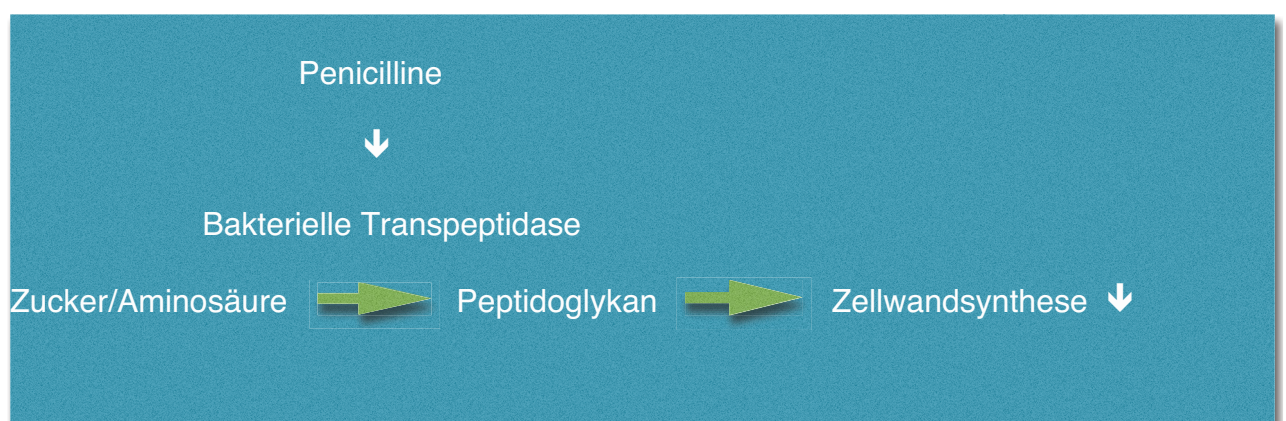


Abb.7: Eingriff der Penicilline in die bakterielle Zellwandsynthese durch Störung d. Transpeptidase

Bakterien besitzen die Fähigkeit mit speziellen Enzymen, den β -Lactamasen, die Wirkung von β -Lactamantibiotika aufzuheben. Amoxicillin wird daher häufig zur Erweiterung des Wirkspektrums in Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor Clavulansäure verabreicht. Diese verdrängt die β -Lactamasen und schützt somit vor etwaige Resistenzmechanismen der Bakterien dem AB gegenüber (39). Clavulansäure selbst hat nur eine geringe antibakterielle Aktivität (34,41).

Aufgrund der bakteriziden Eigenschaften gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien wird Amoxicillin für ein breites Spektrum an bakteriellen Infektionen angewandt (Tab.1).

Gruppe	Wirkungsschwerpunkt								
	Streptokokken	Pneumokokken	S. aureus	Haemophilus Influenzae	E.coli	Enterokokken	Proteus	P. aeruginosa	B. fragilis
Aminopenicilline	+++	+++	-	++	+-	++	-	-	-
Aminopenicillin/ Clavulansäure	+++	+++	+++	+++	++	++	+-	-	++

Tab.1: Übersicht der Wirkungsschwerpunkte von Aminopenicillinen, Aminopenicillin/Clavulansäure

Indikationen von Amoxicillin sind neben der Behandlung der unteren Harnwege (Zystitis), Infektionen der unteren Atemwege (akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie), einer akuten Otitis media oder akuten Sinusitis, Eradikation von Helicobacter pylori, vor allem die Verabreichung als Endocarditis-Prophylaxe (35, 38, 42).

Das belegt auch eine Studie nach Wallace et al. Diese schließt 21 Patienten und Patientinnen, darunter 14 männliche und 7 weibliche, ein, Raucher und Rauche-

rinnen und an unteren Atemwegserkrankungen (Pneumonie, Exazerbationen bei chronischer Lungenerkrankung, Lungenempyeme) leidend. Bei allen Patienten und Patientinnen wurden entweder nur der Erreger *Haemophilus influenzae* oder *Branhamella catarrhalis* nachgewiesen, oder in Kombination. 19 der 21 isolierten Erreger waren laut mikrobiologischen Untersuchungen Beta-Lactamase positiv. In Abhängigkeit vom Erreger werden die Patienten und Patientinnen unterschiedlich lange mittels Amoxicillin zusammen mit Clavulansäure behandelt. Das Ergebnis zeigt in 18 von 19 Fällen ein exzellentes Ansprechen auf die Therapie. Als Nebenwirkungen werden Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö angegeben (40).

Die enterale Resorption von Amoxicillin beträgt 70-80% und kann daher neben der parenteralen Gabe (i.v., i.m.) auch oral appliziert werden (35). Die Dosierung bei oraler Verabreichung sollte bei Erwachsenen 3xtgl. 0,5-1g und bei Kindern 50-100mg/kg verteilt auf 3-4 Einzelgaben nicht überschritten werden. Eine Intervallverlängerung ist bei Nierenfunktionsstörungen indiziert (36).

Die Halbwertszeit von Amoxicillin beträgt 1-1,5 Stunden und wird dann überwiegend unverändert renal eliminiert (35).

Die ideale perorale Verabreichung von Amoxicillin ist während oder nach einer Mahlzeit empfohlen, um eine optimale Aufnahme und Verträglichkeit zu gewährleisten. Nichts desto trotz kann es zu diversen Nebenwirkungen von Penicillinen kommen. Am häufigsten werden Hautreaktionen wie Urticaria verzeichnet. Unerwünschte Wirkungen können sich aber auch in Form von gastrointestinalen Störungen, Candidainfektionen, bis hin zum eher seltenen, aber schwer lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock äußern (37) (Tab.2).

Jene Nebenwirkungen zeigen sich auch in einer wissenschaftlichen Arbeit von Garbutt J (43). Diese untersucht in einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie bei 166 Patienten und Patientinnen die therapeutische Wirkung von Amoxicillin bei akuter Rhinosinusitis. Als unerwünschte Wirkung geben 22% der mit Amoxicillin behandelten Patienten und Patientinnen und 23% der Kontrollgruppe Kopfschmerzen als Symptom an. Weiters werden mit 11% übermäßige Müdigkeit in der Wirkstoffgruppe und 21% in der Placebogruppe festgehalten. Ebenfalls stellen sich mit 7% Übelkeit, mit 9% Diarrhö, mit 5% allgemeine abdominelle Beschwerden und mit 6% Vaginitis als Nebenwirkungen dar.

Nebenwirkung	Häufig 1-10%	Gelegentlich 0,1-1%	Selten 0,01-0,1%	Sehr selten >0,01%
<u>Erkrankungen des GIT:</u>	Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Appetitlosigkeit, Geschmacksstörung		Oberflächliche Zahnverfärbungen	
<u>Erkrankungen der Haut:</u>	Exantheme, Juckreiz, Urticaria, morbilliformes Exanthem		Quincke-Ödem, Erythema exsudativum multiforme, Lyell-Syndrom, Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
<u>Infektionen u. parasitäre Erkrankungen</u>		Superinfektionen, Besiedelung mit resistenten Erregern oder Hefen: z.B.: Candidiasis		
<u>Erkrankungen der Niere u. Harnwege:</u>			Akute interstitielle Nephritis, Kristallurie	
<u>Erkrankungen des Blutes u. Lymphsystems:</u>			Eosinophilie, hämolytische Anämie	Leuko- u./o. Neutropenie, Verlängerte Blutungszeit

Tab.2: mögliche unerwünschte Wirkungen von Amoxicillin und deren Häufigkeiten

Kontraindikationen für die Gabe von Amoxicillin stellen Überempfindlichkeiten gegenüber Penicilline und Cephalosporine dar. Mit 10-15% können Kreuzallergien auftreten. Weiters ist bei Patienten und Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten. In Abhängigkeit vom Schweregrad ist es möglicherweise notwendig die Dosis anzupassen. Auch in Kombination mit Antikoagulantien kann eine Dosisanpassung von Amoxicillin erforderlich sein. Nachweislich kann eine verlängerte Blutungszeit bei Antikoagulantien vom Cumarin-Typ auftreten (37).

2.2 Verwendung von Antibiotika in der Zahnheilkunde

Wie bereits eingangs erwähnt, stützt sich die Verwendung von Antibiotika in der Zahnheilkunde auf zwei Indikationsmöglichkeiten:

- 1.) die **therapeutische Indikation** oder
- 2.) die **prophylaktische Indikation** (siehe Kapitel 2.2.1 ff).

Wie in der Allgemeinmedizin werden auch im zahnärztlichen Bereich mehrere therapeutische Möglichkeiten unterschieden (Tab.3, 49). Die häufigsten in der Zahnheilkunde angewandten Therapieformen davon sind die kalkulierte (empirische) oder die gezielte Antibiose (45).

Die kalkulierte AB-Therapie stellt dabei die auf Erfahrungen eines Krankheitsbildes basierende Wahl und Verabreichung eines Antibiotikums dar, ohne einen vorausgegangenen Erregernachweis.

Im Gegensatz dazu steht die gezielte Antibiose. Sie beruht auf mikrobiologischer Diagnostik mittels Antibiogramm, wodurch Keime exakt bestimmt werden können und eine gezielte antibakterielle Chemotherapie eingeleitet werden kann.

Mit Ausnahme der Parodontologie kommt in der Zahnheilkunde vorwiegend die kalkulierte Antibiose zum tragen (46). Vor allem akute Krankheitsbilder verlangen rasches Handeln, weshalb mikrobiologische Keimbestimmungen aufgrund des zeitlichen Faktors nicht angeordnet werden.

Tab.3 Antibiotische Therapie	
1.	<i>Kalkulierte Therapie:</i> orientiert sich an den wahrscheinlich zu erwartenden Erregern und deren Empfindlichkeit
2.	<i>Ungezielte Therapie:</i> nach Eintritt einer Infektion ohne Kulturergebnis bzw. Antibiogramm
3.	<i>Gezielte Therapie:</i> nach Infektionseintritt mit bakteriologischem Befund und Antibiogramm-Ergebnis
4.	Systemische Therapie: a) oral b) parenteral (intravenös)
5.	Lokale Therapie

Bezüglich oralchirurgischer Eingriffe ist die Indikationsstellung für Antibiotika nicht eindeutig und einheitlich definiert.

Angesichts des zahnärztlichen Wunsches nach postoperativer Komplikationslosigkeit und möglichen bestehenden Risikofaktoren von Seitens des Patienten und der Patientinnen (beispielsweise reduzierte Immunabwehr, parodontale Erkrankungen) werden häufig unnötig Antibiotika verordnet.

Lehrmeinungen zufolge gibt es allerdings generelle Empfehlungen in puncto Antibiotikagabe in Abhängigkeit von zahnmedizinischer Intervention (Tab.4, 52, 84).

Tab.4 AB-Indikation	
Eingriffe ohne Indikation für AB	Anlegen von Kofferdam, Matrizen, KFO-Bändern Wurzelkanalbehandlungen kleine PA-Chirurgie, Entnahme von Schleimhautproben Abformungen Subgingivales Beschleifen von Zahnkronen Zahnextraktionen
Eingriffe mit fakultativer Indikation für AB	Oralchirurgische Eingriffe (chirurgische Zahnfreilegung oder -entfernung, Zystenoperation, Wurzelspitzenresektion) Parodontale Lappenoperation Zahntransplantation Einfache Implantation <ul style="list-style-type: none"> - ausgedehnte Osteotomie oder freie Wundflächen - lange OP-Dauer - mehrfache OP-Situs - akzidentelle Kieferhöhleneröffnung - Nervenfreilegung oder -verletzung - starkes Blutungsgeschehen, Schwellung, Hämatom
Eingriffe mit Indikation für AB	Knochentransplantation, Hartgewebsaugmentation Komplexe Implantation Kieferhöhlenrevision

Entsprechend der Vielfalt der oralen Mikroflora sind in der Regel Antibiotika mit einem breitem Wirkspektrum indiziert (53). Neben den Wirkstoffen Clindamycin, Metronidazol, Tetrazyklin oder Erythromycin kommen in erster Linie Penicilline zur Anwendung (54).

In Hinblick auf die am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz geplante Studie wird hier auf Amoxicillin ein ganz besonderes Augenmerk gelegt. Als Breitbandantibiotikum hat es den großen Vorteil, dass ein weites Keimspektrum im Operationsgebiet erreicht wird, wenngleich neben unerwünschten Wirkungen, wie allergischen Reaktionen oder gastrointestinalen Beschwerden, Resistenzentwicklungen nicht vermieden werden können (55).

Was die Verabreichungsdauer anbelangt, gibt es mehrere Ansätze. Fundierte Literaturrecherchen, als auch die Lehrmeinungen und Erfahrungsberichte an der Grazer Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde empfehlen in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation folgende in der Tabelle angeführte perioperative AB-Dosierungen (Tab.5, 52).

Grundsätzlich beschränkt sich die therapeutische Indikation auf die effiziente Behandlung eines lokalen Infektgeschehens, wo sich hingegen die prophylaktische Indikation nach möglichen lokalen oder sekundären systemischen Generalisierungen richtet und daher eine AB-Gabe auf die perioperative Zeitspanne ausgelegt ist (57).

Für die Verabreichung von Amoxicillin wird als Applikationszeitpunkt eine 60-minütige präoperative Gabe in oraler Form eines „Single-Shots“ empfohlen.

Die Dosierung dabei beträgt bei Erwachsenen unter 70kg Körpergewicht 2g per os und über 70kg Körpergewicht 3g per os. Bei Kindern beläuft sich die Dosierung bei unter 15kg Körpergewicht auf 0,75g per os, bei 15-30kg Körpergewicht auf 1,5g per os und bei über 30kg Körpergewicht auf 2g per os (56).

Tab.5 Antibiotische Prophylaxe		
	Indikation	Dosierung/Einnahmedauer
Single-Shot-AB-Gabe	Systemisches Risiko bei bakterieller Streuung	Doppelte Einzeldosis 1 Stunde vor dem Eingriff
1x Wiederholungsdosis	Lange OP-Dauer (>3 Stunden, >2,5 Wirkstoffhalbwertszeiten)	Zweitdosis nach circa 3-4 Stunden
Kurzzeit-AB-Gabe	Besondere eingriffsbezogene Risikosituationen, diverse perioperative Komplikationen	Normale Tageswirkdosis für 4-5 Tage (oder länger)
Langzeit-AB-Gabe	Besondere lokale Risikosituationen	Normale Tageswirkdosis bis über die Nahtentfernung hinaus (14 Tage oder länger)

2.2.1 Indikationen zur Verabreichung von Antibiotika in der Zahnheilkunde

Um potentielle Infektionen im Rahmen der Zahnmedizin abzuwehren, werden Antibiotika je nach zu Grunde liegender Diagnose auf zwei Arten indiziert.

1.) Therapeutische Indikation:

Die therapeutische Indikation von AB beschränkt sich auf eine effektive Behandlung der Ursache lokaler Infektionen. Dabei stellen folgende Erscheinungsbilder einen unerlässlichen Handlungsbedarf mit Antibiotikaverordnung dar: nekrotisierende ulzerative Gingivitis beziehungsweise Parodontitis, Parodontalabszesse mit Tendenz zur Ausbreitung in Nachbarstrukturen, Osteomyelitis oder infektiöse Ostitis, sowie hochakute Zustände mit deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (45).

2.) Prophylaktische Indikation:

Dem therapeutischen AB-Einsatz gegenüber steht die *perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP)*.

Aufgrund unzureichender gültiger Studien, mit Ausnahme der Endokarditisprophylaxe, können diesbezüglich keine allgemein belegten Leitlinien hinsichtlich der AB-Verordnung gestellt werden.

Grundlegend macht man die Indikation der perioperativen Antibiotikaprophylaxe allerdings von mehreren Faktoren abhängig. Je nach *Eingriffs- und Wundklassifikation* (Tab.6, 48), sowie der *Operationsdauer* und der *Allgemeinbefindlichkeit*, sowie den anamnestisch erhobenen *Risikofaktoren* des Patienten und der Patientinnen wird diese individuell gestellt (47, 50).

Tab.6 Wundklassifikation bei chirurgischen Eingriffen	
saubere (aseptische)	Bsp.: primär sterile Eingriffe, aseptisches OP-Gebiet, atraumatische OP, Primärnaht, kein Drainage
sauber-kontaminierte (bedingt aseptische)	Bsp.: kleine chirurgische Fehler, Eingriffe ohne wesentliche Kontamination, keine Drainage
kontaminierte	Bsp.: intraoperative Fehler, Eingriffe mit signifikanter Kontamination, akute eitrige Entzündungen im OP-Gebiet
schmutzige oder infizierte (septische)	Bsp.: Infektion, Perforation, Abszess, traumatische Wunde mit devitalisiertem Gewebe, Fremdkörperentfernung, traumatische Eingriffe

Angelehnt an jene Klassifikation stellen saubere Wunden per se keine Prophylaxeindikation dar. Die intraoralen Wunden der Zahnmedizin zählen zu den sauber-kontaminierten Wunden. Dies bedeutet, dass Operationen in einem semisterilen Gebiet, also von Bakterien besiedelt, unter kontrollierten Voraussetzung und ohne zusätzliche Kontamination durchgeführt werden. In lediglich 3,3% der Fälle kommt es zu einer postoperativen Infektion (47).

Hinsichtlich der Operationsdauer ist grundlegend eine AB-Prophylaxe indiziert, wenn es zu länger dauernden Eingriffen oder Operationen mit erhöhtem Kontaminationsrisiko kommen könnte, sowie bei internistischen Risikopatienten und Risikopatientinnen. Dabei wird zwischen „hohem“ und „mäßigem“ Risiko differenziert (Tab.7, 51, 49).

Tab.7 AB-Indikation in Abhängigkeit vom Risiko	
Hohes Risiko	Klappenprothesen, St.p. bakterieller Endokarditis, St.p. Radiatio, Bisphosphonattherapie
Mäßiges Risiko	Kongenitale Herzvitien (Ausnahme: Vorhofseptumdefekt), palliativ od. provisorisch operierte Vitien, Rheumatische Klappenvitien, Mitralklappenprolaps mit Mitralsuffizienz, Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Weiters stellt eine Studie von Garibaldi, R.A. auch einen Zusammenhang zwischen postoperativen Wundinfektionen und Risikofaktoren fest. Dieser zur Folge findet man gehäuft postoperative Wundinfektionen beim zeitgleichem Auftreten von mehreren Risikofaktoren (Tab.8, 50)

Tab.8 Risikofaktoren

Alter >70
Diabetes Mellitus
Reduzierter Allgemeinzustand
Immunsuppression
Übergewicht oder Mangelernährung
Dialysepatient
Kardiologische Erkrankungen
Nephrologische Erkrankungen
Alkoholabusus

Im Allgemeinen wird bei der prophylaktischen Indikation neben den bereits erwähnten Faktoren (Eingriffs- und Wundklassifikation, Operationsdauer, Allgemeinzustand, Risikofaktoren) grundlegend zwischen einer *lokalen und systemischen Prophylaxe* unterschieden (58):

a) Indikationen der **lokalen AB-Prophylaxe:**

- Antiresorptive Therapie (Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie)
- (St.p.) Radiatio im Mund-, Kieferbereich
- chirurgische Risiken.

b) Indikationen der **systemischen AB-Prophylaxe:**

- Erkrankungen mit erhöhtem Endokarditisrisiko
- immunsupprimierte Patienten und Patientinnen
- Gelenktotalendoprothesen
- Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus
- schwangere und stillende Patientinnen

2.2.2 Empfehlung bei zahnmedizinischen Eingriffen

Laut aktueller Literatur im Speziellen in Bezug auf häufig durchgeführte oralchirurgische Eingriffe werden Durchführungen mit erhöhter postoperativer Infektionsgefahr von Eingriffen mit konventionellen Risiken unterschieden.

In Abhängigkeit von der anamnestisch erhobenen Patienten- und Patientinnengeschichte und der daraus resultierenden Diagnose werden die im Folgenden beschriebenen Krankheitsbilder laut Empfehlungen antibiotisch oder ohne AB-Gabe behandelt (59).

- Abszesse:

Abszesse stellen eine Indikation zur Incision dar, die im Falle einer Pusentleerung die Ursache behoben hat und somit keine Verschreibungspflicht von Antibiotika verlangt. Besteht allerdings die Gefahr einer übergreifenden Infektion in angrenzende Nachbarstrukturen, so wird eine antibiotische Abschirmung zur Vermeidung einer Superinfektion laut Literatur empfohlen.

- Dentitio difficilis:

Das Erscheinungsbild der Dentitio difficilis wird in erster Linie lokal behandelt. Treten zusätzliche Symptome wie Schluckbeschwerden, eine Kieferklemme oder auch Fieber auf, so sind dies Zeichen einer Superinfektion, die eine antimikrobielle Therapie erfordern.

In weiterer Folge ist zu einem späteren Zeitpunkt, nach Abklingen der Symptomatik, die Ursachenbehebung indiziert (beispielsweise Weisheitszahnentfernung bei Dentitio difficilis).

- Zystenoperation:

Prinzipiell kann bei einer Zystenoperation von einer antibiotischen Abdeckung abgesehen werden.

Ausnahmen stellen unvorhergesehene intraoperative Ereignisse wie zum Beispiel das Freilegen des Nervus alveolaris inferior dar. In diesem Fall empfiehlt die Literatur eine AB-Verabreichung in Form eines prophylaktischen „Single-Shots“ (60).

- Eröffnung Kieferhöhlen:

Kommt es zu einer Eröffnung der Kieferhöhle im Zuge eines oralchirurgischen Eingriffs (beispielsweise Extraktion eines Oberkiefermolarens) ist vordergründig keine AB-Therapie notwendig. Voraussetzung dafür stellt eine plastische Deckung binnen wenigen Stunden dar.

Liegt jedoch eine entzündete Kieferhöhle vor, sprich die Kieferhöhlenspülung zeigt kein klares Sekret sondern klare Zeichen einer Infektion, sind konservative Maßnahmen und eine antimikrobielle Therapie Mittel der Wahl (61).

- Ambulante zahnärztlich-oralchirurgische Eingriffe:

Grundsätzlich werden alltägliche unkomplizierte oralchirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen, operative Zahnentfernungen oder Wurzelspitzenresektionen nicht als antibiotisch therapiebedürftig erachtet, sofern keine entzündlichen Begleiterscheinungen ersichtlich sind.

Hingegen im Bereich der Implantologie, bei Knochenaugmentationen mit Knochenersatzmaterial oder autologem Knochen, sowie Sinusbodenaugmentationen ist eine AB-Verabreichung sehrwohl indiziert. Nicht zuletzt aufgrund der notwendigen Infektionskontrolle, sondern auch durch die hohen Ansprüche von Seitens des Patienten und der Patientinnen zeigen unterschiedliche Studien eine Befürwortung einer AB-Gabe (62, 63, 64, 65).

In Hinblick auf die antibiotischen Maßnahmen bei Entfernungen von Weisheitszähnen wird auf die Diskussion verwiesen, wo im Speziellen auf jede Form der Therapie sowie Resultate und Empfehlungen der verschiedensten Studien eingegangen wird.

2.2.3 Empfehlungen bei speziellen Grunderkrankungen

Wie bereits unter Punkt 2.2.1 erwähnt, beinhaltet die antibiotische Therapie bei der Prophylaktischen Indikation besondere Situationen.

Das Endokarditisrisiko ist als Indikation für eine systemische AB-Prophylaxe neben den oftmals konfrontierten Bisphosphonattherapien oder „Radiatiopatienten und -patientinnen“ als Indikationen für eine lokale AB-Prophylaxe ein häufig diskutiertes Thema.

Unter anderem basierend auf „Grazer Empfehlungen“ wird im Folgenden auf die antibiotische Therapie für Patienten und Patientinnen mit speziellen Grunderkrankungen eingegangen, für die in der Zahnmedizin besondere Vorsicht gilt (66):

1.) Indikationen einer lokalen AB-Prophylaxe:

Antiresorptive Therapie: Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie:

Aus Studien hervorgehend wird die Bisphosphonattherapie als ossäre Risikosituation erachtet (85).

Grundlegend stellen Erkrankungen wie Osteoporose und ossär metastasierende Tumore Indikationen für Bisphosphonate dar. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Knochenresorption, was zu einer langen Halbwertszeit derselbigen führt. Der Abbau erfolgt ausschließlich über Osteoklasten im Zuge des Bone remodeling, auf die sie gleichzeitig eine toxische Wirkung haben (86).

Die immer häufiger nachgewiesenen Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen des Kiefers (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-BRONJ) werden von verschiedenen Kriterien beeinflusst (87). Sowohl die Grunderkrankung, als auch die Applikationsform (oral, i.v.), orale Erkrankungen oder andere zusätzliche Therapien werden als Risikofaktoren von Kiefernekrosen erachtet.

In Bezug auf oralchirurgische Interventionen wird bei Patienten und Patientinnen unter Bisphosphonattherapie ein perioperatives AB-Schema verfolgt, beginnend mit einem Tag präoperativ bis zum primären Wundverschluss und in Ausnahmen auch über einen längeren Zeitraum (88).

(St.p.) Radiatio im Mund-, Kieferbereich:

Die Gefahr einer Osteoradionekrose bei Patienten und Patientinnen nach Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich besteht zeitlebens. Vor allem die nachteilige Vaskularisation, erschwert die Abwehr gegenüber einer Keimbesiedelung.

Daher verlangt eine beim Patienten und bei Patientinnen anamnestisch erhobene vorausgegangene Strahlentherapie eine absolut strikte Indikation bezüglich oral-chirurgischer Eingriffe, sowie eine verpflichtende perioperative systemische Antibiotikaprophylaxe (89).

Chirurgische Risiken (siehe Kapitel 2.2.2 ff):

Je nach Operation, Ausmaß des OP-Gebiets und Dauer eines elektiven zahnärztlichen Eingriffs wird eine perioperative antibiotische Prophylaxe verordnet. Grundgedanke dazu besteht in einer effektiven Dosierung, die während der gesamten Operation einen ausreichenden antiinfektiven Wirkspiegel (MHK 90) im Wundgebiet gewährleistet.

Dies gilt auch für Operationen mit zu erwartender Hämatombildung oder Schwellung. Bei etwaigen Zeichen einer bakteriellen Infektion des Wundgebiets ist neben lokalen Behandlungsmaßnahmen und der prophylaktischen Antibiose auch eine längere AB-Therapie anzudenken (84).

2.) Indikationen einer systemischen AB-Prophylaxe:

Endokarditisprophylaxe:

Bei Patienten und Patientinnen mit bestehendem Endokarditisrisiko kommen die standardisierten, international anerkannten Richtlinien der American Heart Association (AHA) für die AB-Therapie zur Endokarditisprophylaxe zum tragen (67).

Sobald zahnärztliche Eingriffe mit einer Blutung einhergehen, stellt dies eine potentielle Gefahrenquelle als Eintrittspforte für Keime dar, die über die Blutbahn zum Herzen fortschreiten können. Sowohl bei simplen Tätigkeiten wie Zähneputzen oder das Anlegen eines Kofferdams, aber auch Zahnextraktionen und parodontalchirurgischen Eingriffen besteht das Risiko einer Bakteriämie (77, 83). Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, werden Patienten und Patientinnen mit voraus-

gegangener infektiöser Endokarditis in der Krankengeschichte, Herzklappenersatz, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, hypertrophen Kardiomyopathien, alloprothetischen Herzklappenrekonstruktionen (bis 6 Monate postoperativ) oder Patienten und Patientinnen nach Herztransplantationen mit Valvulopathie mit einer prophylaktischen Antibiose abgeschirmt (78).

Die Endokarditisprophylaxe wird in Form einer hohen antibiotischen Single-Shot-Dosierung kurz vor der Operation verabreicht, um zum Zeitpunkt des Eingriffs eine hinreichende bakterizide Konzentration im Operationsgebiet zu gewährleisten, die eine Keimverschleppung verhindert (68). Immer unter Berücksichtigung der tatsächlichen Operationsdauer kann die AB-Gabe auch variieren und über eine Single-Shot-Prophylaxe hinausgehen (Tab.5, S.30).

Gelenktotalendoprothetik (TEP):

Basierend auf einer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie, die sowohl Literaturrecherche als auch direkte Erfahrungsberichte beinhaltet, werden Richtlinien laut American Dental Association Council on Scientific Affairs bezüglich der Anwendung einer prophylaktischen Antibiose bei Patienten und Patientinnen mit Gelenkersatz vor zahnärztlichen Eingriffen neu beschrieben (80, 81, 82).

Generell spielen Infektionen odontogenen Ursprungs eine untergeordnete Rolle hinsichtlich TEP-Patienten. Daher ergeben sich für zahnmedizinische Handlungen bei Patienten und Patientinnen mit Gelenkersatz primär keine Indikation zur prophylaktischen AB-Therapie. In Absprache mit dem verantwortlichen Internisten sollte dennoch der zum Zeitpunkt des zahnärztlichen Eingriffs bestehende Gesundheitssitus, sowie mögliche daraus resultierende gesundheitliche Risiken besprochen werden (80).

Obwohl folglich keine perioperative Antibiotikaprophylaxe von Seitens der ADA/AAOS (American Dental Association/ American Academy of Orthopaedic Surgeons) indiziert ist, legen diese eindeutige Empfehlungen für eine Infektionsprophylaxe dar:

- Zahnsanierungen vor TEP-Operationen, sowie das Beibehalten einer optimalen Mundhygiene
- Keine allgemeine AB-Prophylaxe bei TEP-Patienten und TEP-Patientinnen

- Umgehende antibiotische Therapie bei Infektionen mit bedeutender Gefahr einer Bakteriämie
- Eliminierung etwaiger Gefahrenquellen (z.B: Blasenkatheter), die Bakteriämien auslösen
- grundsätzlich selbiges Vorgehen in Indikation und Anwendung der Medikamente wie bei der Endokarditisprophylaxe.

- Immunsupprimierte Patienten und Patientinnen:

Erworbene oder angeborene Immundefekte verursachen unweigerlich eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Betroffenen. Obwohl keine validen Studien als Basis zur Behandlung jenes Patientenguts bestehen, zeigen unterschiedlichste Meinungen und Umfragen, dass bei abwehrgeschwächten Patienten mit Grunderkrankungen wie Leukämie, HIV/AIDS, Immunsuppression durch Chemotherapie oder nach Organtransplantation eine prophylaktische AB-Gabe vor invasiven, zahnärztlichen Eingriffen befürwortet wird (69, 70, 71, 72, 73, 74).

Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus:

Bei Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus stellt vor allem die reduzierte Wundheilung aufgrund der Makro- und Mikroangiopathie ein wesentliches Problem dar. Daher wird neben einer optimalen präoperativen Einstellung des HbA1c-Werts (<7) die Indikation zur prophylaktischen Antibiotikaverabreichung empfohlen (75, 76).

2.3 Klassifikation anhand der Retention

Bei einem Zahn mit abgeschlossenem Wurzelwachstum, der nicht die Okklusionsebene erreicht hat, spricht man von einer Retention (144). Es werden dabei drei Formen der Retention unterschieden (145). Teilweise oder partiell retinierte Zähne, komplett retinierte Zähne und impaktierte Zähne. Ein partiell retinierter Zahn bricht nur teilweise mit seinem Kronenanteil durch die Mundschleimhaut durch. Ein vollständig retinierter Zahn weist keine Verbindung zur Mundhöhle auf. Der Begriff Impaktierung bezeichnet einen komplett knöchern eingebetteten Zahn. Hinsichtlich der Retention von Weisheitszähnen wird in der Literatur auf verschiedene Klassifikationen eingegangen, die eine Abschätzung hinsichtlich des Schwierigkeitsgrades einer operativen Weisheitszahnextraktion bieten.

2.3.1 Klassifikation nach Winter und Pell/Gregory

Klassifikation nach Winter:

Die radiologische Einteilung der Verlagerungsformen nach Winter wird durch die Position der Längsachse des Weisheitszahnes in Relation zur Längsachse des zweiten Molarens im Orthopantomogramm beschrieben (146) (Abb.8).

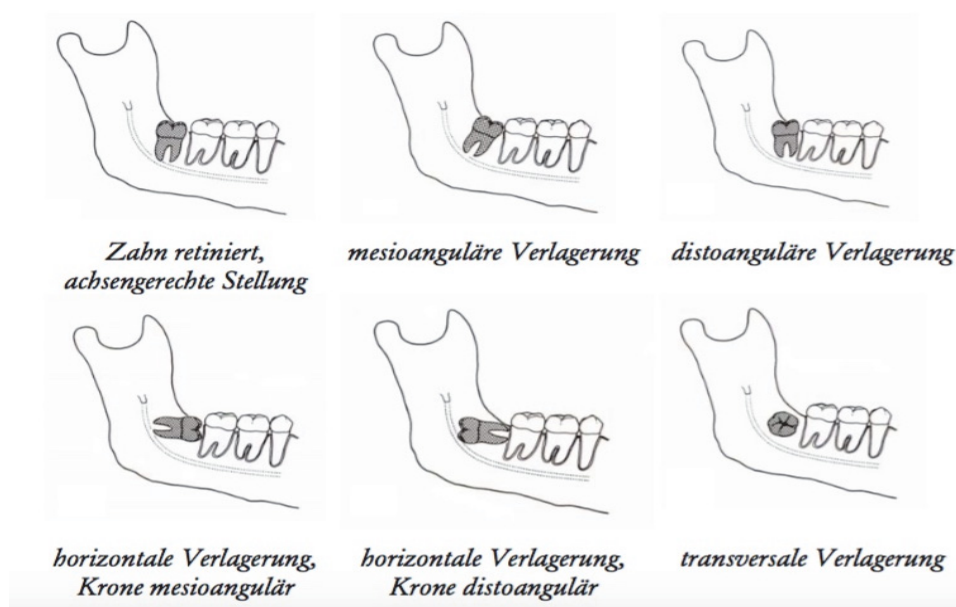


Abb.8: Klassifikation nach Winter

Klassifikation nach Pell und Gregory:

Eine weitere Einteilung erfolgt nach Pell und Gregory durch zwei Möglichkeiten. Einerseits wird das mesiodistale Platzangebot zwischen dem zweiten Molaren und dem aufsteigenden Unterkieferast für die Zahnkrone des Weisheitszahnes herangezogen (Klasse I-III) und andererseits betrachtet man die kraniokaudale Lagebeziehung von Weisheitszahn und zweitem durchgebrochenen Molaren (Position A-C) (147, Abb.9, Tab.9).

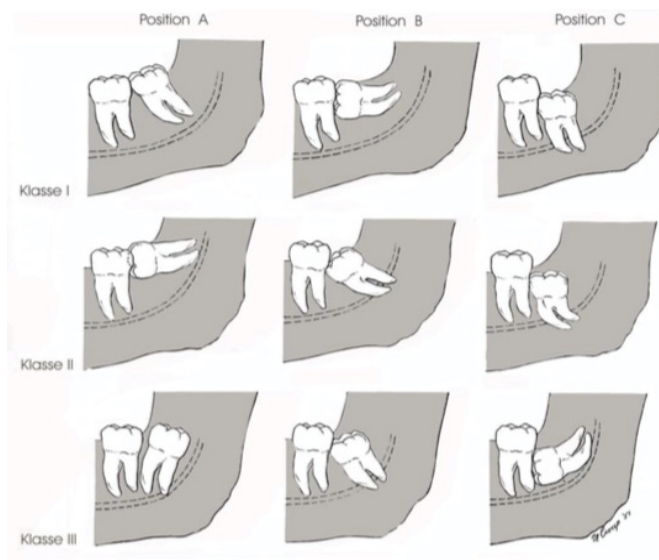


Abb.9: Klassifikation nach Pell und Gregory

Mesiodistales Platzangebot		Kraniokaudale Lagebeziehung	
Klasse I	Größer als die Krone des Weisheitszahnes	Position A	Erreicht die Höhe der Okklusalebene
Klasse II	Kleiner als die Krone des Weisheitszahnes	Position B	Zwischen Zahnhals des 2. Molarens und Okklusalebene
Klasse III	Verlagerung des Weisheitszahnes in den aufsteigenden Ast	Position C	Kaudal des Zahnhalses des 2. Molarens

Tab.9: Mesiodistales Platzangebot und Kranio-kaudale Lagebeziehung nach Pell und Gregory

3 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit basiert auf einer retrospektiven Literaturrecherche und dem praktischen Teil der Vorbereitungsarbeiten für eine zukünftige Studie unter der Leitung von Assoz.-Prof. DDr. Michael Payer am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie in Graz.

Aktuelle Literatur bezüglich einer systemischen Antibiose nach Weisheitszahnextraktionen in Zusammenhang mit der postoperativen Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit wurde mittels PubMed, Online Bibliotheken (Google Books), sowie der Fachliteratur verschiedener medizinischer und zahnmedizinischer Gesellschaften ermittelt.

Die Suche über PubMed erfolgte verschieden kombiniert anhand themenrelevanter Schlagwörter wie antibiotics, normal bacterial flora, oral cavity, cell adhesion, Streptococcus mutans, drug resistance, periodontal diseases, dental caries, mouth mucosa, bacteremia, prevention of infective endocarditis, prosthetic joint infection, dental treatment, antibiotic prophylaxis.

Nach aktuell gültigen internationalen Richtlinien verschiedener Fachgesellschaften wurde entsprechend der auszuarbeitenden Themengebiete Pharmakologie von Antibiotika, Orales Keimspektrum und Antibiotikaprophylaxe geforscht. Hierbei spielten unter anderem die „deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“, die „American Dental Association“, die „American Academy of Orthopedic Surgeons“, die „American Heart Association (AHA)“, sowie die „Schweizer Gesellschaft für Zahnmedizin“ eine wesentliche Rolle.

Ziel der im Anschluss an diese Diplomarbeit durchgeführten randomisierten, kontrollierten Pilotstudie ist es, die Auswirkungen einer systemischen Antibiose auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit nach Weisheitszahnextraktionen zu eruieren. Sie soll vor allem die wichtige klinische Frage nach der Notwendigkeit einer Antibiotikaverabreichung im Rahmen der Weisheitszahnentfernungen aufzeigen.

Die primäre Hypothese zu dieser Pilotstudie besteht in der Annahme, dass eine perioperative AB-Gabe über 4 Tage keinen klinischen Vorteil hinsichtlich einer Reduktion von postoperativen inflammatorischen Komplikationen bewirkt.

Das Studienmodell umfasst eine Gesamtzahl von 50 Patienten und Patientinnen, die aus dem allgemeinen täglichen Patienten- und Patientinnengut am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie in Graz für eine Weisheitszahnentfernung vorstellig wurden, sich einer Operation unterziehen möchten und darüber hinaus potentielle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen darstellen. Einschlusskriterien sind medizinisch gesunde Patienten und Patientinnen, sowohl weiblich als auch männlich, mit einem Mindestalter von 16 Jahren, vorzugsweise Nichtraucher und Nichtraucherinnen, ehemalige Raucher und Raucherinnen (mehr als 5 Jahre Nicht-Raucher oder Nicht-Raucherinnen), leichte Raucher und Raucherinnen (< 20 Zigaretten täglich), keine Allergien auf Amoxicillin oder Penicillin und/oder Amylum solani PHE (Kartoffelstärke) und therapeutische oder strategische Indikationen.

Im Rahmen dieser Studie werden die Patienten und Patientinnen zufällig einer von 2 Behandlungsgruppen, bestehend aus einer Test- und einer Kontrollgruppe, zugeteilt. Die Studie per se wird mittels Split-Mouth-Technik durchgeführt. Dies bedeutet, dass sich jeder Patient und jede Patientin zwei Mal einer Weisheitszahnentfernung unterziehen muss (ein Mal 1. und 4. Quadrant, ein Mal 2. und 3. Quadrant) und dabei beim ersten Eingriff in der Test- oder Kontrollgruppe und das zweite Mal in der gegenteiligen Gruppe zugeordnet wird.

Das zu testende Medikament ist das registrierte Arzneimittel Amoxicillin. Dieses wird in einer Dosierung von 500mg 3xtäglich verabreicht. Als Kontrollpräparat wird ein aus Maisstärke hergestelltes Placebo gegeben. Die Dosierung erfolgt am Eingriffstag 2 Stunden präoperativ mit einem Single Shot von 2g (Amoxicillin oder Placebo) und an den 3 darauffolgenden postoperativen Tagen in Einzeldosen zu je 500mg (Amoxicillin oder Placebo). Weitere verabreichte Wirkstoffe sind Dexibuprofen 400mg per os 3x täglich und Methylprednisolon 40mg per os 1x präoperativ. Zusätzlich soll vonseiten des Patienten und der Patientin eine sogenannte „visuelle Analogskala (visual analogue scale - VAS)“ ausgefüllt werden, die eine Skala von 0-10 für Schmerzen, Schwellungen und Blutungen darstellt.

Der für Patienten und Patientinnen kalkulierte Aufwand bezieht sich auf eine Dauer von einer Woche. Dies entspricht genau dem klinischen Procedere bezüglich der Nachkontrollen, die am ersten und siebten postoperativen Tag durchgeführt werden. Weiters werden noch am Eingriffstag einmalige Bildgebungen wie ein Orthopantomogramm und in speziellen Fällen eine Digitale Volumentomographie gemacht.

Aufgrund der unzureichenden Evidenz gibt es auf internationaler Ebene keine standardisierten Richtlinien hinsichtlich der Antibiose im Zuge von Weisheitszahnextraktionen. Daher verspricht man sich von den Ergebnissen der geplanten Studie die Widerlegung von korrekt erachteten routinemäßig eingesetzten Antibiotikaverschreibungen in der Praxis. Weiters resultierend, würden Vorteile wie ausbleibende Resistenzentwicklungen oder Antibiotikanebenwirkungen (Allergie, Diarrhö) gegenüber den Risiken postoperativer Komplikationen des Operationsgebiets dominieren.

Prinzipiell ist zu erwähnen, dass im Rahmen dieser Pilotstudie keine postoperativen Komplikationen, auch bei Nichtverabreichung von Amoxicillin, zu erwarten sind. Die postoperative Nachsorge inkludiert Schmerz- und Kryotherapie, sowie eine adäquate Wundreinigung und Mundhygiene, genauso wie Kontrollen in kurzen Zeitintervallen. Sollten dennoch zunehmende Beschwerden auftreten, ist eine Wiedervorstellung jederzeit indiziert, wodurch infolge raschen Handelns Akutsituationen gelindert werden können.

4 Ergebnisse

Basierend auf dem in Punkt 3 „Material und Methoden“ angeführten Studienmodell, dessen Aufbau und Kriterien wurde in der Literatur nach ähnlichen aktuellen Studien gesucht.

Es wurden verschiedene Online Datenbanken durchforstet und etliche Studien mit den Schlüsselwörtern „perioperative Antibiose nach Weisheitszahnextraktionen und Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit“ gefunden.

In Bezug auf die vorgegebenen Kriterien erwiesen sich aus den Ergebnissen 26 Studien als annähernd vergleichbar. 8 aus diesen 27 evaluierten Studien wurden zur kritischen Analyse herangezogen, wenn gleich nur eine einzige Studie mit identem Studiendesign eruiert werden konnte (Tab.10).

Tab.10 Literaturrecherche			
	Autoren/ Autorinnen & Studientitel	Studiendesign (n=Patienten- und Patientinnenanzahl)	Ergebnisse
1	Xue et al. 2015 (104) <i>„Efficacy of antibiotic prophylaxis on post-operative inflammatory complications in Chinese patients having impacted mandibular third molars removed: a split-mouth, double-blind, self-controlled, clinical trial.“</i>	n=207, Split-mouth-Technik 2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 2g Amoxicillin (oder Clindamycin) als Single-Shot 60min präoperativ, selbige Dosierung postoperativ für weitere 3 Tage Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos weitere Parameter: Schmerz, Wundinfektion, Schwellung, Alveolitis sicca, Fieber, GIT-Beschwerden, unerwünschte AB-Wirkung, OP-Dauer	Eine prophylaktische AB-Gabe zeigt keine effektive Prävention oder Reduktion hinsichtlich postoperativen inflammatorischen Komplikationen nach Weisheitszahnextraktionen

Tab.10 Literaturrecherche			
2	<p>Calvo et al. 2012 (89) <i>„Are antibiotics necessary after lower third molar removal“</i></p>	<p>n=110, keine AB, 3 Operateure oder Operateurinnen</p> <p>perioperativ erhobene Parameter: Schmerz, Infektion, Schwellung, Kieferklemme, Körpertemperatur, CRP, neutrophile Granulozyten im Speichel; intraoperativ erhobene Parameter: Systole, Diastole, mittlerer arterieller Blutdruck, Oximetrie, Puls, Anästhesiebedarf/ u. -qualität, Blutung, OP-Schwierigkeit, OP-Dauer</p>	<p>Unterschiede in OP-Dauer, Anästhesiebedarf/ u. -qualität, Blutung, Schmerz, Kieferklemme, CRP, neutrophile Granulozyten im Speichel;</p> <p>keine Unterschiede in den hämodynamischen Parametern, helfenden analgetischen Medikamenten, Wundheilung, Schwellung, Körpertemperatur, Infektion</p>
3	<p>Bulut et al. 2001 (90) <i>„The value of routine antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery: acute-phase protein levels as indicators of infection“</i></p>	<p>n=30, ein Operateur oder eine Operateurin, Split-Mouth-Technik</p> <p>2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 1g Amoxicillin als Single-Shot 60min präoperativ, 1g Amoxicillin zu je 2 Einzeldosen postoperativ für weitere 4 Tage Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos</p> <p>erhobene präoperative und postoperative Parameter: CRP, Alpha-1 Antitrypsin mittels Blutabnahmen</p>	<p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen AB- und Kontrollgruppe hinsichtlich postoperativen Komplikationen</p>

Tab.10 Literaturrecherche			
4	<p>Ataoglu et al. 2008 (91) <i>„Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars“</i></p>	<p>n=150, 2 Operateure oder Operateurinnen</p> <p>3 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 2g Amoxicillin+Clavulansäure für 5 Tage postoperativ Gruppe 2: Einnahme von 2g Amoxicillin+Clavulansäure für 5 Tage präoperativ; Gruppe 3: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe</p> <p>weitere Parameter: Schmerz, Infektion, Schwellung, Alveolitis sicca, Trismus</p>	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen hinsichtlich der Inzidenz von Komplikationen
5	<p>Grossi et al. 2007 (92) <i>„Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study“</i></p>	<p>n=255, 3 Operateure oder Operateurinnen</p> <p>2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 1g Amoxicillin+Clavulansäure als Single-Shot 60min präoperativ Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos</p> <p>weitere Parameter: „PoSSe“-Skala (postoperative symptom severity scale) Schmerz Trismus</p>	In Bezug auf die PoSSe-Skala Unterschiede im postoperativen Ausmaß der Beschwerden

Tab.10 Literaturrecherche			
6	<p>Arteagoitia et al. 2005 (93) <i>„Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction“</i></p>	<p>n=490 randomisierte, kontrollierte klinische Studie: Placebo-kontrolliert, doppel-blind</p> <p>2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 500/125 mg Amoxicillin/Clavulansäure 3x täglich für 4 Tage postoperativ Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos</p> <p>weitere Parameter: VAS („Visual Analog Scale“)-Skala für Infektion, Erythem, Schmerz, Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, OP-Dauer, Osteotomie, Zahnteilung, Zahnlage und Angulation</p>	<p>Die Inzidenz wird durch die Verabreichung von Antibiotika hinsichtlich der Verminderung von entzündlichen Komplikationen reduziert. Dennoch sollte nicht in jedem Fall ein AB verschrieben werden.</p>
7	<p>Luaces-Rey et al. 2010 (94) <i>„Efficacy and safety comparison of two amoxicillin administration schedules after third molar removal. A randomized, double-blind and controlled clinical trial“</i></p>	<p>n=160 randomisierte, kontrollierte klinische Studie: Placebo-kontrolliert, doppel-blind</p> <p>2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 2g Amoxicillin als Single-Shot 60min präoperativ und 1g Amoxicillin 6 Stunden postoperativ. Zusätzlich 1g Amoxicillin alle 8 Stunden für 4 Tage Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos</p> <p>weitere Parameter: Alveolitis, Infektion, Schmerzen, postoperative Entzündungszeichen, Körpertemperatur, Mundöffnung</p>	<p>Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Parameteranalyse. Eine postoperative AB-Therapie über 4 Tage ist nicht gerechtfertigt.</p>

Tab.10 Literaturrecherche			
8	Monaco et al. 2009 (95) <i>„Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients“</i>	n=59 2 Gruppen: Gruppe 1: Einnahme von 2g Amoxicillin als Single-Shot 60min präoperativ Gruppe 2: Kontrollgruppe, keine AB-Gabe, gleicher Einnahmeablauf in Form von Placebos weitere Parameter: postoperative Komplikationen wie Schmerzen, Schwellung, Wundinfektion, Fieber	Statistisch signifikante Unterschiede wurden zwischen der Test- und Kontrollgruppe festgestellt: Die Testgruppe benötigte weniger analgetische Medikamente aufgrund reduzierten Schmerzempfindens als die Kontrollgruppe. Weiters zeigten Patienten und Patientinnen der Testgruppe weniger massive Schwellungen, sowie nur ein Patient oder eine Patientin eine postoperative Wundinfektion.

In Abgleich mit den ausgewählten Studien finden bis auf eine Ausnahme immer nur einzelne Kriterien Übereinstimmung mit der geplanten Studie am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie in Graz.

Zwar deckt sich bei allen Studien die zugrunde liegende Themenstellung nach der Auswirkung einer perioperativen systemischen Antibiose auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit nach Weisheitszahnentfernungen und die daraus berechnete Frage nach der Notwendigkeit einer AB-Gabe, so findet man Unterschiede in den Studiendesigns in puncto Patienten- und Patientinnenalter und Patienten- und Patientinnenanzahl, Operateur-/Operateurinnen- und Gruppenanzahl, Split-Mouth-Technik, AB-Art und -Verabreichung und miteinbezogene Parameter (siehe Tab.9).

Aus den eruierten Studien hervorgehend, beträgt die minimalste Teilnehmeranzahl 30 Patienten und Patientinnen (90) und das maximale Patienten- und Patientinnengut 800 (96). In den 7 näher beschriebenen Arbeiten werden zwischen 30 und 490 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen einbezogen. Die meisten Studien umfassen 100 bis 250 Patienten und Patientinnen (97, 98, 99, 100).

Weiters zeigen sich Unterschiede in den Einschlusskriterien hinsichtlich des Patienten- und Patientinnenalters. Sowohl ein Mindestalter von 18 Jahren (101), als auch Studien ohne Altersbeschränkungen werden ermittelt (102).

Ungleichheiten werden auch in Bezug auf die Operateur- und Operateurinnenanzahl und Erfahrung festgestellt. Diese reicht von einem bis zu drei Operateuren oder Operateurinnen, sowie vom Zahnmedizinstudenten oder Zahnmedizinstudentinnen bis hin zum langjährig praktizierenden Zahnarzt oder Zahnärztin oder Kieferchirurgen oder Kieferchirurgin (89, 90).

Auch die Gruppenanzahl variiert häufig. So findet man beispielsweise Studien mit nur einer Gruppe (89), aber auch Projekte bis zu vier Gruppen (103).

Was die verwendeten AB und die Verabreichung betrifft, werden auch vielfältige Studiendesigns recherchiert (siehe Tab.9 und Punkt 5 „Diskussion“).

Selten ermittelt werden Studien, die als Studienmodell ausschließlich die Split-Mouth-Technik wählen und darüber hinaus aufgrund der Patienten- und Patientinnenanzahl valide Ergebnisse erzielen (96).

Obwohl die einzelnen Studien zusätzlich verschiedene Parameter beinhalten, werden als häufigste Variablen Schmerz, Schwellung, oder Trismus herangezogen. Im Vergleich wird deutlich, dass nicht bei allen Arbeiten dieselben Variablen als Kriterien fungieren (siehe Punkt 5 „Diskussion“).

Je nachdem welches Kriterium als Schwerpunkt herangezogen wird, geht dennoch aus den Studien hervor, dass trotz unterschiedlichem Augenmerk und hinzukommenden Aktualitätswert, die meisten Ergebnisse und Konklusionen seit Jahren bestehen und im Vergleich mit kürzlich veröffentlichten Studien (104) konform gehen.

Resultierend stimmt also die Mehrzahl der Studien in der Hypothese, mittels perioperativer AB-Verabreichung keinen klinischen Vorteil hinsichtlich einer Reduktion postoperativer inflammatorischer Komplikationen zu bewirken, überein.

5 Diskussion

Bezugnehmend auf die verschiedenen Literaturrecherchen zwischen den Jahren 2001 bis 2015 wird im folgenden Punkt vergleichend in Abhängigkeit von den Faktoren Patienten-/Patientinnenalter und Patienten-/Patientinnenanzahl, Operateur- und Operateurinnenanzahl und Gruppenanzahl, Split-Mouth-Technik, AB-Art und -Verabreichung, sowie den unterschiedlichen Parametern auf die Fragestellung nach der Auswirkung einer systemischen perioperativen Antibiose auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit nach Weisheitszahnentfernungen eingegangen. Es soll im Speziellen diskutiert werden, ob es mittels perioperativer AB-Verabreichung einen klinischen Vorteil hinsichtlich einer Reduktion postoperativer inflammatorischer Komplikationen gibt.

Wie bereits im Abschnitt „Ergebnisse“ erwähnt, stellt das Kriterium „Patienten- und Patientinnenanzahl“ eine wesentliche Voraussetzung für valide Ergebnisse dar.

Eine Studie von Bulut et al im Jahr 2001 verzeichnet mit der geringsten Teilnehmeranzahl 30 Patienten und Patientinnen (90). Dem gegenüber findet man Studien von Arteagoitia et al mit 490 Teilnehmern und Teilnehmerinnen (93), Iglesias-Martin et al mit 546 Probanden und Probandinnen (105) oder von Bezerra et al mit 800 Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen (96). Die meisten der speziell analysierten Studien umfassen 100 bis circa 300 Probanden und Probandinnen (97, 99, 100, 102).

Nur zwei Studien werden mit derselben beziehungsweise annähernd gleichen Patienten- und Patientinnenanzahl wie der geplanten Studie mit 50 Teilnehmern und Teilnehmerinnen eruiert (95, 103).

Aus den Recherchen ersichtlich, liegt die Schwierigkeit bei Studien mit einer größeren Teilnehmer- und Teilnehmerinnenanzahl darin, primär herauszulesen, ob sich die Anzahl auf die tatsächliche Patienten- und Patientinnenanzahl oder die durchgeführten Weisheitszahnextraktionen bezieht (89). Beispielsweise werden manchen Patienten oder Patientinnen bei Studien mit Split-Mouth-Technik Design in 2 unabhängigen Sitzungen auf beiden Seiten die Weisheitszähne entfernt, diese dann aber zwei Mal als separate Studienteilnehmer oder Studienteilnehmerinnen

angeführt (n=2). Im Ergebnisteil werden sie dann mit Patienten und Patientinnen, die sich nur einmal einem Eingriff unterziehen, zusammengefasst (92).

Bezugnehmend auf die Anzahl an weiblichen oder männlichen Teilnehmern und Teilnehmerinnen findet man in der Literatur Unterschiede in der Geschlechtsverteilung.

Die Studie von Monaco et al ist beispielsweise mit 32 weiblichen und 27 männlichen Patienten und Patientinnen relativ ausbalanciert (95). Wo hingegen die Arbeit von Ataoglu et al eine große Differenz in der Geschlechtsverteilung mit 124 Frauen und nur 26 Männern dokumentiert.

Weiters aus einer Studie nach Grossi et al hervorgehend, geben weibliche Teilnehmerinnen im Vergleich zu den männlichen Probanden in der postoperativen Dokumentation mehr Beschwerden an. In dem dabei angewandten Fragebogen (PoSSe scale= postoperative Symptom severity scale) wird die Patienten- und Patientinnenwahrnehmung von postoperativen Unannehmlichkeiten erfasst, die von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen selber für eine Woche lang nach der Operation eingetragen werden müssen. Speziell auf Weisheitszahnentfernungen ausgerichtet, werden die Empfindungen für sieben Themenbereiche, nämlich Essen, Sprechen, Sensibilität, Aussehen, Übelkeit, Beeinträchtigung in täglichen Aktivitäten und Schmerz erhoben (114). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Frauen insgesamt doppelt so häufig unter postoperativen Beschwerden leiden wie Männer. Vor allem in Bezug auf Übelkeit geben Frauen sechs Mal öfters an, betroffen zu sein. Auch eine „Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten“ werden zweieinhalb Mal häufiger beklagt. Zusätzlich fühlen sich Frauen beim „Essen und Sprechen“, sowie im „Aussehen“ unwohl (92).

Hinsichtlich des Schmerzempfindens gibt es generelle Zustimmungen, dass Frauen und Männer unterschiedlich Schmerz empfinden (107, 108). Nicht zuletzt sind biologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern der Grund für ein anderes Ansprechen auf analgetische Medikamente (109). Laut Studien leiden Frauen öfters unter postoperativen Schmerzen bei Weisheitszahnextraktionen als Männer (110, 111, 112). Obwohl Capuzzi et al Gegenteiliges, also keine Geschlechter spezifische Schmerzempfindung feststellt (113), sollte dennoch die Variable „männlich oder weiblich“ im Studiendesign beachtet werden.

Hinsichtlich des Patienten- und Patientinnenalters werden auch Unterschiede eruiert. Es gibt Studien, die ein Mindestalter von 18 Jahren festlegen (96, 101), ande-

re ohne Altersbeschränkung (102) und Arbeiten, die das Patienten- und Patientinnengut eines bestimmten Alters analysieren (95). Letztere legt ihren Fokus auf 12 bis 19-Jährige, um eine bessere Normierung des Fragebogens bezüglich postoperativer Komplikationen bei AB-Gabe zu erhalten. Diese Studie verwendet ident zu der geplanten Studie am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie in Graz die Dokumentation mittels „Visuellen Analog Skala (VAS=visual analog scale)“. Dabei sollen Patienten und Patientinnen auf einer horizontalen Tabelle mit Markierungen von 0 bis 10cm zwei Mal täglich, morgens und abends, für sieben Tage die Intensität ihres Schmerzempfindens ankreuzen. Resultierend aus der Fragebogenanalyse, zeigt sich bei der spezifischen Alterszielgruppe eine Verbesserung des postoperativen Schmerzempfindens, sowie eine reduzierte Einnahme schmerzstillender Medikamente durch eine prophylaktische AB-Verabreichung.

Dieser Studie gegenüber stehen Arbeiten, die eine postoperative Komplikationsrate in Korrelation mit einem höheren Patienten- und Patientinnenalter aufweisen. Kim et al dokumentiert, dass Patienten und Patientinnen über oder gleich 30 Jahren eine signifikant höhere VAS-Rate in Bezug auf den Schweregrad der postoperativen Schwellung angeben (115). Auch Al-Asfour stellt eine steigende postoperative Infektion bei Patienten und Patientinnen über 30 Jahre fest (106). Bui et al weist darauf hin, sowohl das Patienten- und Patientinnenalter, als auch eine vorausgegangene Krankengeschichte sind begünstigende Kriterien für postoperative Komplikationen (116). Eine weitere Studie von Chuang et al untersucht das Auftreten von Komplikationen nach Weisheitszahnextraktionen mit dem Alter als Hauptrisikofaktor. Er stellt fest, dass Teilnehmer und Teilnehmerinnen über 25 Jahre in Assoziation mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen stehen (117).

Weiters beeinflusst die Auswahl der Operateure und Operateurinnen die Resultate. Neben der Anzahl ist vor allem die Erfahrung der Operateure oder Operateurinnen ausschlaggebend für valide Ergebnisse (93, 120). Calvo et al (89) beschreibt in seiner 2012 veröffentlichten Arbeit, dass die Erfahrung eines Chirurgen oder einer Chirugin zu postoperativen Komplikationen beitragen kann. Drei Operateure oder Operateurinnen mit unterschiedlichem Erfahrungsstand führen die Eingriffe durch. Dabei handelt es sich um einen Oralchirurgen oder eine Oralchirugin mit zehn Jahren Erfahrung, einen PhD Studenten oder Studentin mit 5-jähriger Praxis und einen höhersemestrigen Studenten oder eine höhersemestrige

Studentin mit wenig Routine in der Extraktion von Weisheitszähnen. Wesentliche Unterschiede zwischen den Operateuren oder Operateurinnen betreffen die OP-Dauer, die Qualität der Anästhesie, das CRP-Level am zweiten postoperativen Tag, die Anzahl der neutrophilen Granulozyten und die Schwellungen. Obwohl eine signifikante Differenz in der OP-Dauer unter den Operateuren oder Operateurinnen festzustellen ist, steht diese in keinem Zusammenhang mit postoperativen Infektionen. Bezüglich der Dosierung des Lokalanästhetikums benötigt der Zahnmedizinstudent oder die Zahnmedizinstudentin im Vergleich zum Oralchirurgen oder Oralchirurgin beinahe die doppelte Dosis. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Patienten und Patientinnen des Zahnmedizinstudentens oder der Zahnmedizinstudentin am zweiten postoperativen Tag signifikant weniger Schwellungen aufweisen, als die der anderen Operateure oder Operateurinnen. Auch der PhD-Student oder die PhD-Studentin ist seinen Kollegen oder Kolleginnen hinsichtlich des reduzierten CRP-Levels eindeutig überlegen, was vermutlich auf die kleinere Inzision zurückzuführen ist. Zusammenfassend werden jedoch trotz unterschiedlichem Erfahrungsstandes der drei Operateure oder Operateurinnen keine systemischen Infektionen nach Weisheitszahnentfernungen festgestellt. Dass dies auch negativ korrelieren kann, dokumentieren andere Studien von Jerjes et al (118, 119). Er führt die höhere postoperative Komplikationsrate der Assistenzärzte oder Assistenzärztinnen auf den möglichen Zusammenhang mit der verminderten chirurgischen Erfahrung zurück.

Wiederum in einer anderen Studie basiert die Durchführung von Weisheitszahnentfernungen auf nur einem einzigen Chirurgen oder einer einzigen Chirurgin mit 15-jähriger Erfahrung (95). Für einen langen Erfahrungswert spricht auch die Studie von Capuzzi et al (113). Er dokumentiert ein reduziertes postoperatives Schmerzempfinden seitens der Patienten und Patientinnen bei durchgeführten Eingriffen von erfahrenen Chirurgen oder Chirurginnen. Ataoglu et al findet mit zwei Operateuren oder Operateurinnen mit über zwei Jähriger Erfahrung heraus, dass aufgrund der unzureichend signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen keine antibiotische Prophylaxe nach Weisheitszahnentfernungen als Routine verordnet werden soll (91).

Das Studiendesign der geplanten Studie an der Grazer Klinik mit dem Kriterium „Split-Mouth-Technik“ wird von vier Arbeiten erfüllt (90, 96, 97, 104). In diesen Studien fungieren die Patienten und Patientinnen sowohl als Test-, als auch als

Kontrollperson. Die Teilnehmer- und Teilnehmerinnenanzahl dieser Arbeiten variieren von 30 bis 207 Probanden und Probandinnen, somit stellt das angedachte Patienten- und Patientinnengut mit 50 Leuten der geplanten „Grazer-Studie“ eine gute Ausgangssituation dar.

Bezerra et al (96) gibt als Grund für das gewählte Studiendesign „Split-Mouth-Technik“ die oft nicht beachtete Komponente der biologischen Abweichungen der einzelnen Patienten und Patientinnen an. In anderen Arbeiten werden Teilnehmer und Teilnehmerinnen randomisiert der Test- oder Kontrollgruppe zugeteilt, ohne dabei dieses Detail zu berücksichtigen (95, 100). Bezerra et al möchte mittels dieser Methode so viele Störfaktoren wie möglich von Beginn an umgehen, um eine standardisierte Studie zu erhalten. Resultierend ergeben die Auswertungen keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit im Auftreten von postoperativen Infektionen zwischen der Test- und Kontrollgruppe. Auch die Studienergebnisse von Siddiqi et al (97) zeigen mittels angewandter Split-Mouth-Technik keine signifikanten Differenzen der zwei Vergleichsgruppen. Leichte Abweichungen finden sich hauptsächlich hinsichtlich der klinischen Zahnposition im Knochen und der damit verbundenen Schwierigkeit in der Entfernung des Weisheitszahns.

Weiters zu erwähnen, ist der Zeitabstand zwischen den beiden Eingriffen. In den ausgewählten Studien finden sich Abstände zur zweiten Operation mit zehn bis 14 Tagen (104), aber auch drei (97) und vier Wochen (90, 92). Andere Studien befürworten einen Zeitraum von zwei Monaten zur zweiten Weisheitszahnoperation (89). Meechan et al. begründet dies mit der Feststellung, dass sich Patienten und Patientinnen bei einer Dauer von zwei Monaten zwischen den Extraktionsterminen nur vage an die operativen Details und das Schmerzempfinden erinnern können (121). In Zusammenhang mit der Split-Mouth-Technik soll schließlich die Vorgehensweise der zu extrahierenden Weisheitszähne erwähnt werden. In zwei Studien werden in der ersten Sitzung unilateral der dritte Molar des Unterkiefers und der des Oberkiefers entfernt (96, 97). In anderen Studien werden ausschließlich die Weisheitszähne des Unterkiefers extrahiert (90, 95, 99, 104).

Als nächstes soll auf das Kriterium der prophylaktischen Antibiotikagabe eingegangen werden. Mitunter beinhaltet dieses Thema die Dosierung, den verabreichten antibiotischen Wirkstoff, die Auswirkung auf die Patienten- und Patientinnen-

befindlichkeit und nicht zuletzt den Nutzen beziehungsweise die Frage nach der Notwendigkeit einer prophylaktischen Antibiose.

Die Debatte hinsichtlich der Anwendung einer prophylaktischen Antibiose besteht bereits seit 1950, als Altemeier et al (122) als einer der ersten die Notwendigkeit zur Festlegung von konkreten Indikationen für die Verschreibung einer prophylaktischen AB-Therapie betont. 2007 veröffentlicht die „AHA“ (American Heart Association) neue Richtlinien bezüglich einer prophylaktischen Antibiose bei einer infektiösen Endokarditis, die auf den überwiegenden Vorteilen gegenüber den Risiken präventiver AB-Einnahmen basieren (123). Risiken als solches werden mit unerwünschten AB-Reaktionen und Resistenzentwicklungen in Verbindung gebracht. Im Jahr 2008 veröffentlicht dann das Britische Institut für Gesundheit den „NICE-Leitfaden“ (National Institute for Health and Clinical Excellence) für die antibiotische Prophylaxe gegen eine infektiöse Endokarditis (124). Jene Richtlinien empfehlen, dass eine prophylaktische Antibiose weder bei erwachsenen Patienten und Patientinnen noch bei Kindern mit strukturellen Herzfehlern im Zuge einer zahnärztlichen Behandlung benötigt wird.

Die heutige Verwendung einer prophylaktischen AB-Verabreichung zur Reduktion postoperativer Komplikationen bei Weisheitszahnentfernungen wird dennoch kontroversiell diskutiert. Aufgrund der Tragweite an übersteigerten Verabreichungen von Antibiotika speziell in Hinblick auf jenes Thema, wird dieses nach wie vor wegen unzureichender einheitlicher Leitlinien in vielen Studien aufgegriffen. Um einen Fortschritt bezüglich der Resistenzentwicklungen zu machen, ist eine genaue Abwägung von prophylaktischen Antibiosen im Vorfeld durch den Operateur oder die Operateurin anzuraten. So sollen Antibiotika nur dann angewandt werden, um bakterielle Infektionen zu behandeln, immungeschwächte Patienten und Patientinnen vor bakteriellen Infektionen zu schützen oder bei Patienten und Patientinnen mit hohem Risiko für eine postoperative Infektion (131).

Diese Vorgehensweise impliziert die grundlegende Frage, ob eine AB-Therapie überhaupt vor postoperativen Komplikationen schützen beziehungsweise die Inzidenz reduzieren kann. Es finden sich sowohl Studien, die eine Routine-Prophylaxe gutheißen (75, 125, 126, 137), als auch jene, die gar keine Vorteile daraus ziehen (99, 127, 135, 136). Letzteres zeigt eine Studie von Peterson (129), der zur Folge die Inzidenz von postoperativen Infektionen nach oralchirurgischen Eingriffen nur zwischen 1% und 6 % beträgt. Aus dieser niedrigen Komplikationsrate ableitend,

ist eine routinemäßige Verabreichung einer antibiotischen Prophylaxe obsolet. Dies bestätigen zusätzlich andere Studien, die in ihren Vergleichsgruppen (Test- und Kontrollgruppe) keine Unterschiede hinsichtlich einer Minderung der Infektionen ermitteln, egal ob Antibiotika verabreicht werden oder nicht (99, 102, 104, 120). Generell ist zu betonen, dass im Falle einer prophylaktischen AB-Therapie ein gewisses Dosislevel zum Zeitpunkt der bakteriellen Kontamination gegeben sein muss, damit ein adäquater Schutz vorhanden ist (128).

Das ideale Antibiotikum für die klinische Anwendung soll nicht toxisch und einfach in der Handhabung sein, weshalb sich Amoxicillin und andere Penicillin-Derivate mit breitem Schutzmechanismus gut eignen (94, 95, 97, 138). Am häufigsten werden primär Amoxicillin, gefolgt von Metronidazol, Clindamycin, Clavulansäure und Doxycyclin gegeben (92, 99, 101, 103, 130). Amoxicillin wird allein und auch in Kombination mit Clavulansäure verabreicht (92, 93). In der vorliegenden Literaturrecherche finden sich häufiger „rein Amoxicillin-angewandte Studien“ (90, 94, 95, 104), was dem Konzept der geplanten Studie an der Grazer Zahnklinik entspricht. Hinsichtlich der Dosierung werden unterschiedliche Modelle verfolgt. Laut der Studie nach Bulut et al (90) wird den Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Testgruppe eine Stunde präoperativ 1g Amoxicillin in Form eines Single-Shots verabreicht und dieselbe Dosierung für vier weitere Tage zu je zwei Einzeldosen von 500mg beibehalten. Luaces-Rey verordnet in seiner Studie 2g Amoxicillin präoperativ und 1g Amoxicillin sechs Stunden postoperativ. 3g Amoxicillin werden täglich für vier weitere Tage zu je 1g alle acht Stunden verschrieben (94). Monaco et al hingegen verwendet ausschließlich eine Single-Shot-Prophylaxe von 2g Amoxicillin 60 Minuten präoperativ (95).

Es gibt nur eine ermittelte Arbeit von Xue et al, die in vielen Bereichen und auch der AB-Verabreichung mit dem Studiendesign der geplanten Grazer Studie übereinstimmt (104). Sie beinhaltet einen 60-minütigen präoperativen Single-Shot von 2g Amoxicillin und 2g Amoxicillin für drei weitere Tage. Die Dauer und präoperative AB-Gabe decken sich somit mit jener AB-Verordnung der Grazer Studie. Postoperativ wird in Graz allerdings eine Dosis von 1,5g täglich über drei Tage angestrebt.

Hinsichtlich der kombinierten Präparate mit Clavulansäure zeigen sich unterschiedliche Dosierungsformen. Ataoglu et al (91) unterteilt seine Studie in drei Gruppen (2 Testgruppen und 1 Kontrollgruppe). Eine der zwei Testgruppen nimmt

2g Amoxicillin mit Clavulansäure für fünf Tage postoperativ ein, die zweite Gruppe erhält das Kombinationspräparat in selbiger Dosierung fünf Tage präoperativ. Grossi et al (92) verordnet Amoxicillin mit Clavulansäure nur als Single-Shot-Dosis von 1g eine Stunde präoperativ und Arteagoitia et al (93) verschreibt das Antibiotikum mit 625mg 3x täglich für vier Tage postoperativ.

Zwar ist bekannt, dass eine Mindestdosierung von 2g für eine antibakterielle Wirkung erforderlich und ein präoperativer Single-Shot oftmals ausreichend ist (132, 133), jedoch zeigen die Studienmodelle nach Calvo et al (89) und Al-Asfour (106), dass diese auch ohne Antibiotikaaanwendung die gleichen Ergebnisse erzielen können. Beinahe alle Studien zeigen, dass unabhängig von einer perioperativen oder einer postoperativen prophylaktischen AB-Gabe keine Signifikanz hinsichtlich der postoperativen Komplikationen wie Wundheilung, Schmerzen, eingeschränkte Mundöffnung oder Infektion feststellbar ist (89, 90, 91, 92, 94, 104, 106). Vielmehr tragen die übermäßig verschriebenen Antibiotika zur Entwicklung von resistenten Bakterien und von anderen Nebenwirkungen bei. Die Studie von Iglesias-Martin et al (105) demonstriert, dass im Vergleich der zwei Testgruppen (1. Gruppe: 1g Amoxicillin, 2. Gruppe: 1g Amoxicillin und Clavulansäure) die Therapie mit Amoxicillin allein zwar signifikant weniger gastrointestinale Beschwerden verursacht, allerdings mehr Schwellungen, Trismus und Schmerzen gegenüber dem Kombinationspräparat ergibt.

Ein weiteres Kriterium stellen zusätzlich verschriebene Medikamente dar. In der geplanten Grazer Studie wird ein Analgetikum mit dem Wirkstoff Dexibuprofen 3 Mal täglich zu je 400mg bei erhöhtem Schmerzempfinden empfohlen.

Neben Studien mit Analgetikaverabreichung (90, 106) untersucht die Studie von Bortoluzzi et al die postoperative Infektionsrate bei Gabe eines entzündungshemmenden Kortikoids (103). Auch in der geplanten Grazer Studie werden einmalig präoperativ 40mg Methylprednisolon gegeben. Laut Kang et al (134) erzielt die präoperative Kortikoidgabe keinen signifikanten Effekt hinsichtlich postoperativer Symptome wie Schmerzen, Schwellung, Gesichtsödem oder Trismus.

Abschließend soll auf die verschiedenen in der Literatur evaluierten Parameter, die eine Optimierung der Standardisierung anstreben, eingegangen werden. Ob und wie sehr diese in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Antibiose, postoperativen Komplikationen und einer Auswirkung auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit stehen, zeigen die Studien im Vergleich.

Die recherchierten Parameter wie Wundinfektion und Alveolitis sicca (104), Schwellung (95), Trismus (91), Schmerzen, Fieber (98), Angulation (94), entzündungsbestimmende Parameter (CRP, Alpha-Antitrypsin) (89, 90), sowie präoperative Risikofaktoren wie Alterseinfluss (106) , Geschlecht oder Raucher und Raucherinnen (92) werden anhand verschiedener Skalen, Blutuntersuchungen oder Befragungen bestimmt. Am häufigsten findet man in den vorliegenden Studien die VAS-Skala (Visual Analog Scale) (89, 91, 93, 94, 103). Monaco et al (95) verwendet diese Skala zur intra- und postoperativen Beurteilung des Patienten- und Patientinnenwohlbefindens in Form einer Schmerzanalyse. Dabei sollen die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen auf einer 10cm horizontalen Skala von „0-kein Schmerz“ bis „10-unerträglicher Schmerz“ ihr Schmerzempfinden zwei Mal täglich in der Früh und am Abend eintragen. Basierend auf dieser Skala wird ein Wert ab 4 oder mehr als schmerzhaft eingestuft. Für zu hohe Schmerzen werden Patienten und Patientinnen im Vorfeld Analgetika empfohlen. Persistiert jene Schmerzstufe länger als drei Tage postoperativ, so wird der Parameter Schmerz als postoperative Komplikation erachtet. Weiters kann auf dieser Skala auch die Variable „Schwellung“ dokumentiert werden (97, 100, 104). Bezogen auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit besteht durch eine Schwellung ein ästhetisches und funktionelles Unwohlsein, was ab einem durchgehenden Bestehen von zwei Tagen von Monaco et al (95) als postoperative Komplikation angesehen wird. Zusätzlich zur VAS-Skala verwendet Grossi et al (92) eine sogenannte PoSSe-Skala (Postoperative symptom severity scale), die einen speziellen Fragebogen darstellt, der die Patienten- und Patientinnenwahrnehmung nach Extraktionen der mandibulären Weisheitszähne in Bezug auf sieben Faktoren misst. Diese umfassen Essen, Sprechen, Sensibilität, Unwohlsein und Interaktion mit täglichen Aktivitäten, Aussehen und Schmerz. Die Auswertungen der PoSSe-Skala zeigen, dass es bei Patienten und Patientinnen durchaus zu signifikanten Korrelationen zwischen den sieben Untergruppen und den Variablen Mundöffnung und analgetischer Medikamentenbedarf kommt. Vor allem die eingeschränkte Mundöffnung wird stark mit dem Faktor „Essen“, sowie die Schmerzmedikation mit dem Faktor „Schmerz“ in Verbindung gebracht.

Viel zu selten in Studien aufgegriffene Skalen stellen die Klassifikationen nach Pell und Gregory, sowie nach Winter dar (91, 92, 94, 97, 103, 104). Erstere beschreibt die impaktierte Zahnposition eines dritten Molaren in Bezug zur Vordergrenze des

aufsteigenden Ramus und zum benachbarten Vorderzahn, was die Schwierigkeit des Eingriffs einschätzen lässt (139). Die Unterteilung erfolgt dabei in drei Klassen (I, II, und III) und drei Gruppen (A, B und C). Die erste Klasse nach Pell und Gregory bezeichnet eine anteriore Zahnposition zur Vordergrenze des aufsteigenden Kieferasts. Bei der Klasse II ist die Zahnkrone zur Hälfte und bei der Klasse III zur Gänze von der Vordergrenze des Ramus bedeckt. Die Gruppenzuteilung erfolgt anhand der Relation der Okklusionsebene des impaktierten Molarens zum angrenzenden Nachbarzahn (142). Winter (140) beschreibt die röntgenologische Einteilung der Verlagerung des Weisheitszahns anhand des Verhältnisses der Längsachse des dritten Molaren zum Vorderzahn. Diese können in 6 „Verlagerungskategorien“ unterteilt werden: achsengerecht, mesioangulär, distoangulär, horizontal mit Krone nach mesioangulär, horizontal mit Krone nach distoangulär oder transversal (143). Grossi et al (92) weist darauf hin, dass diese Klassifikationen gute Indikatoren zur Abschätzung der Schwierigkeit der Weisheitszahnentfernungen sind. Seiner Studie zur Folge stellt er ein höheres Risiko für Trismus bei tief impaktierten Zähnen fest, genauso wie eine vermehrte postoperative Schmerzrate bei einer im Vorfeld als schwierig indizierte Operation.

Auch Bui et al (116) dokumentiert ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen bei mesioangulär impaktierten Weisheitszähnen. Yuasa et al (141) belegt selbiges, dass die Tiefe des Zahnes und die Ramusbeziehung mit einer erschwerten Extraktion verbunden ist. Aus der Studie von Bortoluzzi et al (103) geht hervor, dass vom Eingriffstag bis zum vierten postoperativen Tag die Pell und Gregory, sowie Winter Klassifikationen mit einem gesteigerten Schmerzempfinden korrelieren. Siddiqi et al (97) hingegen kann keine signifikanten Unterschiede zwischen der Test- und Kontrollgruppe seiner Studie bezüglich der klinischen Position des impaktierten Zahns oder der Schwierigkeit beim Extrahieren des Weisheitszahns feststellen. All diese Studien vermerken in Bezug auf die Zahnangulation zur Okklusionsebene, zum Nachbarzahn und zum aufsteigenden Kieferast postoperative Zusammenhänge auf das Patienten- und Patientinnenwohlbefinden. Zur Standardisierung einer Studie und Verifizierung der Daten stellen diese Klassifikation eine wesentliche Komponente dar.

Weitere Studien untersuchen zusätzlich das Rauchen, Schwellungen oder die OP-Dauer als Parameter. Obwohl Grossi et al (92) bezüglich der OP-Dauer keinen signifikanten Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen nachweist, stellt

er fest, dass das Rauchverhalten einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Wohlbefinden von Patienten und Patientinnen hat. Das Kriterium „Schwellung“ ist in allen recherchierten Studien miteinbezogen und wird im Zuge der VAS-Skala dokumentiert. Ausnahmslos alle Studien stellen Schwellungen fest, die allerdings keine Konsequenz für die postoperativen Komplikationen ergeben. Auch die Bestimmung von CRP und Alpha1-Antitrypsin werden in Studien als Kriterien verwendet (89, 90). Diese Werte fungieren als exakte objektive Dokumentation einer frühen postoperativen Infektion. Sie werden sowohl prä- als auch postoperativ bestimmt. CRP erreicht sein Maximum binnen 24 Stunden und Alpha1-Antitrypsin nach 72 Stunden postoperativ. Wenn keine Infektion vorliegt, kehren CRP und Alpha1-Antitrypsin wieder zu einem Normalwert zurück. Im Falle einer postoperativen bakteriellen Infektion wird ein verbleibender hoher Serumwert festgestellt (90).

Die verschieden angewandten Skalen, Datenerhebungen aus Befragungen und Blutuntersuchungen werden abschließend in einer Endkontrolluntersuchung ausgewertet und verglichen. Diese ist in manchen Studien mit sieben bis zehn Tagen belegt (101), bei anderen wiederum findet die letzte Nachkontrolle erst nach einem Monat statt (106).

Feststeht, dass die vorliegende Literaturrecherche vielen verschiedenen Studiendesigns zugrunde liegt. Nicht alle Studien wenden dieselben Skalen, oder Parameter an, weshalb es schwierig ist, diese mit nur manchen übereinstimmenden Kriterien exakt zu vergleichen. Dennoch wäre es empfehlenswert, gewisse Skalen (beispielsweise Pell und Gregory-Skala, sowie Winter Skala und PoSSe-Skala in Verbindung mit der VAS-Skala) ins Studiendesign miteinzubeziehen, um eine gute Standardisierung zu gewährleisten und resultierend valide Daten zu erhalten.

Neben den Skalen ist auch die Überlegung bezüglich der zu erforschenden Parameter anzustellen. Vor allem soll auf die Einschlusskriterien (Alter, Rauchverhalten), aber auch auf das Studiendesign hinsichtlich der Operateure und Operateurinnen, einer Split-Mouth-Technik oder der zu extrahierenden Zähne (Oberkiefer und Unterkiefer, oder nur Unterkiefer) geachtet werden.

6 Konklusion

Der geplanten Pilotstudie an der Grazer Zahnklinik am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie zu Grunde liegend ist diese Literaturrecherche entstanden.

Die primäre Hypothese besteht in der Annahme, dass eine systemische perioperative Antibiotikaverabreichung über vier Tage keinen klinischen Vorteil hinsichtlich einer Reduktion postoperativer inflammatorischer Komplikationen nach Weisheitszahnextraktionen bewirkt. Demnach würden routinemäßig angewandte Antibiotikatherapien widerlegt und mögliche unerwünschte Wirkungen oder Resistenzentwicklungen vermieden werden.

Bezugnehmend auf die recherchierten Studien zeigen sich starke Diskrepanzen im Studiendesign, in den Einschlusskriterien, der operativen Durchführung, der Erfahrung des Operateurs oder der Operateurin, als auch unterschiedliche Protokolle zur Evaluierung der postoperativen Komplikationen. Aufgrund der sehr heterogenen vorherrschenden Datenlage, was aus den unterschiedlich gelegten Schwerpunkten hinsichtlich der Parameter hervorgeht, kann man keine einheitlichen Schlüsse ziehen. Dies impliziert gleichzeitig keine definitive fundierte Aussagekraft bezüglich der angestellten Hypothese.

Festzuhalten ist dennoch, dass viele Studienergebnisse und Empfehlungen seit Jahren bestehen und auch mit einer 2015 veröffentlichten Studie nach Xue et al konform gehen. Wie die meisten Studien empfiehlt diese keine prophylaktische Antibiotikagabe nach Weisheitszahnentfernungen, angesichts der Tatsache, dass es keine signifikante Unterschiede in der Wundheilung, dem Schmerzempfinden, der Mundöffnungseinschränkung oder postoperativen Infektionen im Vergleich zu nicht antibiotisch abgeschirmten Patienten und Patientinnen gibt.

Um folglich eine eindeutige Aussage zur grundlegenden Fragestellung „Auswirkungen einer systemischen Antibiose nach Weisheitszahnentfernungen auf die Patienten- und Patientinnenbefindlichkeit“ tätigen zu können, bedarf es Studien mit einheitlichen Studiendesigns, deren Ergebnisse als Basis für zukünftige Leitlinien herangezogen werden können.

7 Literaturverzeichnis

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. München: Urban & Fischer bei Elsevier; 2005.
2. Reichl, F. Atlas Der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner. Stuttgart: Thieme; 2014.
3. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. Springer-Verlag; 2006.
4. Groß, U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Stuttgart: Thieme; 2013.
5. Halling F. Zahnärztliche Pharmakologie. Spitta; 2008.
6. <http://link.springer.com/article/10.1007%2FPL00010788>.
7. user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XVII.1.htm.
8. Schwenger, N. Spezielle Chirurgie Bd 2: Zahn-Mund-und Kiefer-Heilkunde. Stuttgart: Thieme; 2002.
9. Hausamen, J, Schliephake, H. Traumatologie Des Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereichs. Springer; 2014.
10. Brodt, H, Stille, W. Antibiotika-Therapie Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung; Der "neue Stille" ;Mit 240 Tabellen. Stuttgart: Schattauer; 2013.
11. Hahn, H, Falke, D, Klein, P. Medizinische Mikrobiologie. Springer; 1991.
12. Albandar, J M, Brunelle, J A, Kingman, A. "Destructive Periodontal Disease in Adults 30 Years of Age and Older in the United States, 1988-1994." Journal of periodontology 70, no. 1 (1999): doi:10.1902/jop.1999.70.1.13.
13. Velsko, Irina M, Sasanka S Chukkapalli, Mercedes F Rivera-Kweh, Donghang Zheng, Ikramuddin Aukhil, Alexandra R Lucas, Hannu Larjava, Lakshmya Kesavalu. "Periodontal Pathogens Invade Gingiva and Aortic Adventitia and Elicit Inflammasome Activation in Av β 6 Integrin-deficient Mice." Infection and immunity (2015) doi:10.1128/IAI.01077-15.
14. Hof, H, Dörries, R. Medizinische Mikrobiologie: [Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, Klinische Infektiologie, Hygiene]. Stuttgart: Thieme, 2014.
15. Beck, J, Garcia, R, Heiss, G, Vokonas, P S, Offenbacher, S. "Periodontal Disease and Cardiovascular Disease." Journal of periodontology 67, no. 10 Suppl (1996): doi:10.1902/jop.1996.67.10s.1123.
16. Cotti, E, Mercurio, G. "Apical Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Previous Findings and Ongoing Research." International endodontic journal 48, no. 10 (2015): doi:10.1111/iej.12506.
17. Barbari, E F, Cockerill, F R, Steckelberg, J M. "Infective Endocarditis Due to Unusual or Fastidious Microorganisms." Mayo Clinic proceedings 72, no. 6 (1997): doi:10.1016/S0025-6196(11)63302-8.
18. Przybyłowska, D, Rubinsztajn, R, Chazan, R, Swoboda-Kopeć, E, Kostrzewa-Janicka, J, Mierzwińska-Nastalska, E. "The Prevalence of Oral Inflammation

- Among Denture Wearing Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Advances in experimental medicine and biology* 858 (2015): doi:10.1007/5584_2015_128.
19. Scannapieco, F A. "Role of Oral Bacteria in Respiratory Infection." *Journal of periodontology* 70, no. 7 (1999): doi:10.1902/jop.1999.70.7.793.
 20. Debelian, G J, Olsen, I, Tronstad, L. "Systemic Diseases Caused by Oral Microorganisms." *Endodontics & dental traumatology* 10, no. 2 (1994): 57-65.
 21. Offenbacher, S, Jared, H L, O'Reilly, P G, Wells, S R, Salvi, G E, Lawrence, H P, Socransky, S S, Beck, J D. "Potential Pathogenic Mechanisms of Periodontitis Associated Pregnancy Complications." *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 3, no. 1 (1998): doi:10.1902/annals.1998.3.1.233.
 22. Cura, F, Palmieri, A, Girardi, A, Martinelli, M, Scapoli, L, Carinci, F. "Lab-Test(®) 4: Dental Caries and Bacteriological Analysis." *Dental research journal* 9, no. Suppl 2 (2012): doi:10.4103/1735-3327.
 23. Russel M W, Lehner T. „Characterisation of antigens extracted from cells and culture fluids of *Streptococcus mutans* serotype c.“ *Arch Oral Biol* 23:1, 7-15 (1978).
 24. Marsh, P D. "Dental Plaque As a Biofilm: The Significance of PH in Health and Caries." *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)* 30, no. 2 (2009): 76-8, 80, 83-7; quiz 88, 90.
 25. Featherstone, J D B. "The Caries Balance: The Basis for Caries Management by Risk Assessment." *Oral health & preventive dentistry* 2 Suppl 1 (2004): 259-64.
 26. Cury, J A, Rebelo, M A, Del Bel Cury, A A, Derbyshire, M T, Tabchoury, C P. "Biochemical Composition and Cariogenicity of Dental Plaque Formed in the Presence of Sucrose or Glucose and Fructose." *Caries research* 34, no. 6 (2000): doi:16629.
 27. Aas, J A, Paster, B J, Stokes, L N, Olsen, I, Dewhirst, F E. "Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity." *Journal of clinical microbiology* 43, no. 11 (2005): doi:10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.
 28. Gibbons, R J. "Bacterial Adhesion to Oral Tissues: A Model for Infectious Diseases." *Journal of dental research* 68, no. 5 (1989): 750-60.
 29. Gibbons, R J. et al. „Selective adherence as a determinant of the host tropisms of certain indigenous and pathogenic bacteria.“ *Infection and Immunity* 13:1, 238-46 (1976).
 30. Wolf, E H, Rateitschak, E M, Rateitschak, K H. *Parodontologie, Farbatlanten der Zahnmedizin*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
 31. Reinthaler, F F, Feierl, G. *Hygiene, Mikrobiologie und Risikomanagement in der Zahnarztpraxis*. Graz: Verlag Classic; 2004.
 32. Gaudelli, N, Darcie, M, Long, H, Townsend, C A. "B-Lactam Formation by a Non-ribosomal Peptide Synthetase During Antibiotic Biosynthesis." *Nature* 520, no. 7547 (2015): doi:10.1038/nature14100.
 33. Galletti, P, Giacomini, D. "Monocyclic B-lactams: New Structures for New Biological Activities." *Current medicinal chemistry* 18, no. 28 (2011): 4265-83.
 34. Salvo, F, De Sarro, A, Caputi, A, P, Polimeni, G. "Amoxicillin and Amoxicillin Plus Clavulanate: A Safety Review." *Expert Opin Drug Saf* 8, no. 1 (2009): doi:10.1517/14740330802527984.

35. Aktories, K, Förstermann, U, Hofmann, F, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. München: Urban & Fischer bei Elsevier; 2005.
36. Arzneimittel-Fachinformation; <http://www.pharmazie.com/graphic/A/93/1-28793.pdf>.
37. Arzneimittel-Fachinformation; <http://www.pharmazie.com/graphic/A/93/1-28793.pdf>.
38. Ball, P. "The Clinical Development and Launch of Amoxicillin/clavulanate for the Treatment of a Range of Community-acquired Infections." *Int J Antimicrob Agents* 30 Suppl 2 (2007): doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.037.
39. Geddes, A M, Klugman, K P, Rolinson, G N. "Introduction: Historical Perspective and Development of Amoxicillin/clavulanate." *Int J Antimicrob Agents* 30 Suppl 2 (2007): doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.015.
40. Wallace, R J, Steele, L C, Brooks, D L, Luman, J I, Wilson, R W, McLarty, J W. "Amoxicillin-clavulanic Acid in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections Caused by Beta-lactamase-positive Haemophilus Influenzae and Branhamella Catarrhalis." *Antimicrob Agents Chemother* 27, no. 6 (1985): 912-5.
41. Brown, A G, Butterworth, D, Cole, M, Hanscomb, G, Hood, J D, Reading, C, Rolinson, G N. "Naturally-occurring Beta-lactamase Inhibitors with Antibacterial Activity." *J Antibiot (Tokyo)* 29, no. 6 (1976): 668-9.
42. Havard, C W, Fernando, A, Brumfitt, W, Hamilton-Miller, J. "A Pilot Study of 'Augmentin' in Lower Respiratory Tract Infections: Pharmacokinetic and Clinical Results." *Br J Dis Chest* 76, no. 3 (1982): 255-60.
43. Garbutt, J M, Banister, C, Spitznagel, E, Piccirillo, J F. "Amoxicillin for Acute Rhinosinusitis: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 307, no. 7 (2012): doi:10.1001/jama.2012.138.
44. Björnsson, E S. "Drug-induced Liver Injury: An Overview Over the Most Critical Compounds." *Arch Toxicol* 89, no. 3 (2015): doi:10.1007/s00204-015-1456-2.
45. Zahnheilkunde in Checklisten. Balingen: Spitta-Verl., 2002.
46. Al-Nawas, B, Ziegler, A. Die Antibiotika in der Zahnmedizin; Quintessenz 60(12):1425-1437; 2009a.
47. Schwenger, N, Becker, T. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde : Lehrbuch Zur Aus- und Fortbildung: Fortsetzung Des Standardwerkes von Hofer, Reichenbach, Spreter von Kreudenstein, Wannenmacher 1 1. Stuttgart: Thieme, 2000.
48. <http://www.drfeil.at/assets/Uploads/PDFs/42.02-Vortrag-Antibiotikaphylaxe-Chirurgie-Feil.pdf>.
49. https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SMfZ_2004/SMfZ_06_2004/smfz-04-06-praxis-2.pdf.
50. Garibaldi, R A, Cushing, D, Lerer, T. „Risk factors for post-operative infection.“ *Am J Med* 91 (Suppl 3B), 158-163 (1991).
51. https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_zahnmedizin/Antibiotika_Zahnmedizin_up2date_2014_1.pdf.
52. Acham, S, Payer, M, Roza, G. „Die umfassende Schmerzbehandlung und die Antibiotikagabe im Rahmen der zahnärztlichen Implantation Was darf – was nicht?“ *Z Oral Implant.* 2015. 11: 2-12.
53. Fine, D H, Hammond, B F, Loesche, W J. "Clinical Use of Antibiotics in Dental Practice." *International journal of antimicrobial agents* 9, no. 4 (1998): 235-8.
54. Pendrill, K, and J Reddy. "The Use of Prophylactic Penicillin in Periodontal Surgery." *Journal of periodontology* 51, no. 1 (1980): doi:10.1902/jop.1980.51.1.44.

55. Agúndez, J A G, Mayorga, C, García-Martin, E. "Drug Metabolism and Hypersensitivity Reactions to Drugs." *Current opinion in allergy and clinical immunology* 15, no. 4 (2015): doi:10.1097/ACI.0000000000000174
56. https://www.zahnheilkunde.de/beitragpdf/pdf_5599.pdf.
57. http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/systemische_antibiotikaprophylaxe_7-09_literatur_enc.pdf.
58. Acham, S, Jakse, N. „Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.“ *Quintessenz* 2012; 63(7): 917-929.
59. https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SMfZ_2004/SMfZ_06_2004/smfz-04-06-praxis-2.pdf.
60. Schroll, K. „Zahnärztliche Chirurgie für Studierende der Zahnheilkunde und Zahnärzte.“ Stuttgart, 1980; 65ff.
61. Brodt, H, Stille, W. *Antibiotika-Therapie Klinik Und Praxis Der Antiinfektiösen Behandlung; Der "neue Stille" ; Mit 240 Tabellen.* Stuttgart: Schattauer, 2013; 664-665.
62. Abu-Ta'a, M, Quirynen, M, Teughels, W, van Steenberghe, D. Asepsis during peri-odontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35:58–63.
63. Esposito, M, Cannizzaro, G, Bozoli, P, Consolo, U, Felice, P, Ferri, V, et al.: Efficacy of prophylactic antibiotic for dental implants. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2008; 1:23–31.
64. Esposito, M, Grusovin, M G, Talati, M, Coulthard, P, Oliver, R, Worthington, H V. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004152.
65. Al-Nawas, B, Stein, K. Systematischer Review zur Frage der Indikation einer routinemäßigen präoperativen antibiotischen Prophylaxe bei Insertion endossaler Implantaten. *Z Zahnärztl Implantol in preparation.*
66. Acham, S, Jakse, N. „Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.“ *Quintessenz* 2012; 63(7): 917-929.
67. Dajani, A S, Taubert, K A, Wilson, W, Bolger, A F, Bayer, A, Ferrieri, P, Gewitz, M H. "Prevention of Bacterial Endocarditis: Recommendations by the American Heart Association." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 25, no. 6 (1997): 1448-58.
68. Wray, D, Ruiz, F, Richey, R, Stokes, T. Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis for dental procedures – summary of the NICE guideline. *Br Dent J* 2008; 204:555-557.
69. Pankhurst, C L, Lewis, D A, Clark, D T. "Prophylactic Application of an Intra-alveolar Socket Medicament to Reduce Postextraction Complications in HIV-seropositive Patients." *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 77, no. 4 (1994): 331-4.
70. Lockhart, P B. EAOM – Diagnostic and therapeutic protocols antibiotic prophylaxis for dental procedures to prevent distant site infections. Draft 8 October 2011.
71. Williford, S K, Salisbury, P L 3rd, Peacock, J E Jr et al. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989; 7:798-802.
72. Waltimo, T, Christen, S, Meurman, J H, Filippi, A. Zahnärztliche Betreuung von Leukämiepatienten. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005;115: 308-315.

73. Stevenson, G C, Riano, P C, Moretti, A J, Nichols, C M, Engelmeier, R L, Flaitz, C M. Short-term success of osseointegrated dental implants in HIV-positive individuals: a prospective study. *J Contemp Dent Pract* 2007;8: 1-10.
74. Shetty, K. "Bacterial endocarditis and antibiotic prophylaxis in HIV dentistry." *HIV Clin*, 2007.
75. Zeitler, D L. "Prophylactic Antibiotics for Third Molar Surgery: A Dissenting Opinion." *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 53, no. 1 (1995): 61-4.
76. Azodo, C C, Ojehanon, P I. "Antibiotics Prescription in Nigerian Dental Healthcare Services." *Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal* 37, no. 147 (2014): 34-42.
77. Malinverni, R, Overholser, C D, Bille, J, Glauser, M P. "Antibiotic Prophylaxis of Experimental Endocarditis After Dental Extractions." *Circulation* 77, no. 1 (1988): 182-7.
78. Wilson, W, Taubert, K A, Gewitz, M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association (AHA). *Circulation* 2007;116: 1736-1754.
79. Kotzé, M J. "Prosthetic Joint Infection, Dental Treatment and Antibiotic Prophylaxis." *Orthopedic reviews* 1, no. 1 (2009): doi:10.4081/or.2009.e7.
80. [http://jada.ada.org/article/S0002-8177\(14\)00019-1/fulltext](http://jada.ada.org/article/S0002-8177(14)00019-1/fulltext).
81. Sollecito, T P, Abt, E, Lockhart, P B, Truelove, E, Paumier, T M, Tracy, S L, Tampi, M, Beltrán-Aguilar, E D, Frantsve-Hawley, J. "The Use of Prophylactic Antibiotics Prior to Dental Procedures in Patients with Prosthetic Joints." *Journal of the American Dental Association* (1939) 146, no. 1 (2015): doi:10.1016/j.adaj.2014.11.012.
82. Watters, W, Rethman, M P, Buck Hanson, N, Abt, E, Anderson, P A, Carroll, K C, Futrell, H C. "Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Patients Undergoing Dental Procedures." *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 21, no. 3 (2013): doi:10.5435/JAAOS-21-03-180.
83. Lockhart, P B, Brennan, M T, Sasser, H C, Fox, P C, Paster, B J, Bahrani-Mougeot, F K. "Bacteremia Associated with Toothbrushing and Dental Extraction." *Circulation* 117, no. 24 (2008): doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524.
84. Nkenke, E. Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). *Dtsch Zahnärztl Z* 2008;63: 140-142.
85. Rugani, P, Kirnbauer, B, Acham, S, Truschneegg, A, Jakse, N. Implant Placement Adjacent to Successfully Treated Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Journal of Oral Implantology*: July 2015, Vol. 41, No. S1, pp. 377-381.
86. Bezerra, R, Robson, N, De Freitas Silva, L, Santana, D M, Nogueira, R L M. "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Tooth Extraction." *The Journal of craniofacial surgery* 26, no. 7 (2015): doi:10.1097/SCS.0000000000002051.
87. Nisi, M, La Ferla, F, Karapetsa, D, Gennai, S, Miccoli, M, Baggiani, A, Graziani, F, Gabriele, M. "Risk Factors Influencing BRONJ Staging in Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates: A Multivariate Analysis." *International journal of oral and maxillofacial surgery* 44, no. 5 (2015): doi:10.1016/j.ijom.2015.01.014.

88. Yamachika, E, Matsubara, M, Ikeda, A, Matsumura, T, Moritani, N, Iida, S. "Treatment of Osteonecrosis of the Jaw." *The Journal of craniofacial surgery* 26, no. 7 (2015): doi:10.1097/SCS.0000000000002127.
89. Calvo, A M, Brozoski, D T, Giglio, F P M, Gonçalves, P Z, Sant'ana, E, Dionísio, T J, Lauris, J R P, Santos, C F. "Are Antibiotics Necessary After Lower Third Molar Removal?" *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 114, no. 5 Suppl (2012): doi:10.1016/j.oooo.2011.10.022.
90. Bulut, E, Bulut, S, Etikan, I, Koseoglu, O. "The Value of Routine Antibiotic Prophylaxis in Mandibular Third Molar Surgery: Acute-phase Protein Levels As Indicators of Infection." *Journal of oral science* 43, no. 2 (2001): 117-22.
91. Ataoğlu, H, Oz, G Y, Candirli, C, Kiziloğlu, D. "Routine Antibiotic Prophylaxis Is Not Necessary During Operations to Remove Third Molars." *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 46, no. 2 (2008): doi:10.1016/j.bjoms.2006.11.005.
92. Grossi, G B, Maiorana, C, Garramone, R A, Borgonovo, A, Creminelli, L, Santoro, F. "Assessing Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery: A Prospective Study." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65, no. 5 (2007): doi:10.1016/j.joms.2005.12.046.
93. Arteagoitia, I, Diez, A, Barbier, L, Santamaría, G, Santamaría, J. "Efficacy of Amoxicillin/clavulanic Acid in Preventing Infectious and Inflammatory Complications Following Impacted Mandibular Third Molar Extraction." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 100, no. 1 (2005): doi:10.1016/j.tripleo.2005.03.025.
94. Luaces-Rey, R, Arenaz-Búa, J, Lopez-Cedrun-Cembranos, J, Martínez-Roca, C, Pértega-Díaz, S, Sironvalle-Soliva, S. "Efficacy and Safety Comparison of Two Amoxicillin Administration Schedules After Third Molar Removal. A Randomized, Double-blind and Controlled Clinical Trial." *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 15, no. 4 (2010): e633-8.
95. Monaco, G, Tavernese, L, Agostini, R, Marchetti, C. "Evaluation of Antibiotic Prophylaxis in Reducing Postoperative Infection After Mandibular Third Molar Extraction in Young Patients." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 67, no. 7 (2009): doi:10.1016/j.joms.2008.12.066.
96. Bezerra, T P, Studart-Soares, E C, Scaparo, H C, Pita-Neto, I C, Batista, S H B, Sá Roriz Fonteles, C. "Prophylaxis Versus Placebo Treatment for Infective and Inflammatory Complications of Surgical Third Molar Removal: A Split-Mouth, Double-Blind, Controlled, Clinical Trial with Amoxicillin (500 Mg)." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 69, no. 11 (2011): doi:10.1016/j.joms.2011.03.055.
97. Siddiqi, A, Morkel, A J, Zafar, S. "Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial Using Split-mouth Technique." *International journal of oral and maxillofacial surgery* 39, no. 2 (2010): doi:10.1016/j.ijom.2009.12.014.
98. López-Cedrún, J L, Pijoan, J I, Fernández, S, Santamaria, J, Hernandez, G. "Efficacy of Amoxicillin Treatment in Preventing Postoperative Complications in Patients Undergoing Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-blind Controlled Study." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 69, no. 6 (2011): doi:10.1016/j.joms.2011.01.019.

99. Sekhar, C H, Narayanan, V, Baig, M F. "Role of Antimicrobials in Third Molar Surgery: Prospective, Double Blind, randomized, Placebo-controlled Clinical Study." *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 39, no. 2 (2001): doi:10.1054/bjom.2000.0557.
100. Lacasa, J M, Jiménez, J A, Ferrás, V, Bossom, M, Sóla-Morales, O, García-Rey, C, Aguilar, L, Garau, J. "Prophylaxis Versus Pre-emptive Treatment for Infective and Inflammatory Complications of Surgical Third Molar Removal: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial with Sustained Release Amoxicillin/clavulanic Acid (1000/62.5 Mg)." *International journal of oral and maxillofacial surgery* 36, no. 4 (2007): doi:10.1016/j.ijom.2006.11.007.
101. Rohit, S, Praveen Reddy B. "Efficacy of Postoperative Prophylactic Antibiotic Therapy in Third Molar Surgery." *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 8, no. 5 (2014): doi:10.7860/JCDR/2014/7441.4325.
102. Poeschl, P W, Eckel, D, Poeschl, E. „Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery-a necessity?“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62:1, 3-8 (2004): 10.1016/j.joms.2003.05.004.
103. Bortoluzzi, M C, Capella, D L, Barbieri, T, Pagliarini, M, Cavalieri, T, Manfro, R. "A Single Dose of Amoxicillin and Dexamethasone for Prevention of Postoperative Complications in Third Molar Surgery: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Clinical Trial." *Journal of clinical medicine research* 5, no. 1 (2013): doi:10.4021/jocmr1160w.
104. Xue, P, Wang, J, Wu, B, Ma, Y, Wu, F, Hou, R. „Efficacy of antibiotic prophylaxis on postoperative inflammatory complications in Chinese patients having impacted mandibular third molars removed: a split-mouth, double-blind, self-controlled, clinical trial.“ *Br J Oral Maxillofac Surg* 53:5, 416-20 (2015): 10.1016/j.bjoms.2015.02.001.
105. Iglesias-Martín, F, García-Perla-García, A, Yañez-Vico, R, Aced-Jiménez, E, Arjona-Gerveno, E, González-Padilla, J D, Gutierrez-Pérez, J L, Torres-Lagares, D. "Comparative Trial Between the Use of Amoxicillin and Amoxicillin Clavulanate in the Removal of Third Molars." *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 19, no. 6 (2014): e612-5.
106. Al-Asfour, A. "Postoperative Infection After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars: An Analysis of 110 Consecutive Procedures." *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 18, no. 1 (2009): doi:10.1159/000163046.
107. King, C D D, Ribeiro-Dasilva, M C, Rahim-Williams, B, Riley, J L III. "Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings." *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 10, no. 5 (2009): doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001.
108. Berkley, K J, Zalcman, S S, Simon, V R. "Sex and Gender Differences in Pain and Inflammation: A Rapidly Maturing Field." *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 291, no. 2 (2006): doi:10.1152/ajpregu.00287.2006.
109. Rasakham, K, Liu-Chen, L Y. "Sex Differences in Kappa Opioid Pharmacology." *Life sciences* 88, no. 1-2 (2011): doi:10.1016/j.lfs.2010.10.007.
110. Benediktsdóttir, I S, Wenzel, A, Petersen, J K, Hintze, H. "Mandibular Third Molar Removal: Risk Indicators for Extended Operation Time, Postoperative Pain, and Complications." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 97, no. 4 (2004): doi:10.1016/S1079210403006383.
111. Phillips, C, White, R P, Shugars, D A, Zhou, X. "Risk Factors Associated with Prolonged Recovery and Delayed Healing After Third Molar Surgery."

- Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 61, no. 12 (2003): 1436-48.
112. Fisher, S E, Frame, J W, Rout, P G, McEntegart, D J. "Factors Affecting the Onset and Severity of Pain Following the Surgical Removal of Unilateral Impacted Mandibular Third Molar Teeth." *British dental journal* 164, no. 11 (1988): 351-4
 113. Capuzzi, P, Montebugnoli, L, Vaccaro, M A. "Extraction of Impacted Third Molars. A Longitudinal Prospective Study on Factors That Affect Postoperative Recovery." *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 77, no. 4 (1994): 341-3.
 114. Ruta, D A, Bissias, E, Ogston, S, Ogden, G R. "Assessing Health Outcomes After Extraction of Third Molars: The Postoperative Symptom Severity (PoSSe) Scale." *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 38, no. 5 (2000): doi:10.1054/bjom.2000.0339.
 115. Kim, J C, Choi, S S, Wang, S J, Kim, S G. "Minor Complications After Mandibular Third Molar Surgery: Type, Incidence, and Possible Prevention." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 102, no. 2 (2006): doi:10.1016/j.tripleo.2005.10.050.
 116. Bui, C H, Seldin, E B, Dodson, T B. "Types, Frequencies, and Risk Factors for Complications After Third Molar Extraction." *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 61, no. 12 (2003): 1379-89.
 117. Chuang, S K, Perrott, D H, Susarla, S M, Dodson, T B. "Age as a Risk Factor for Third Molar Surgery Complications." *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65, no. 9 (2007): doi:10.1016/j.joms.2007.04.019.
 118. Jerjes, W, El-Maaytah, M, Swinson, B, Banu, B, Upile, T, D'Sa, S, Al-Khawalde, M, Chaib, B, Hopper, C. "Experience Versus Complication Rate in Third Molar Surgery." *Head & face medicine* 2 (2006): doi:10.1186/1746-160X-2-14.
 119. Jerjes, W, Swinson, B, Moles, D R, El-Maaytah, M, Banu, B, Upile, T, Kumar, M. "Permanent Sensory Nerve Impairment Following Third Molar Surgery: A Prospective Study." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 102, no. 4 (2006): doi:10.1016/j.tripleo.2006.01.016.
 120. Monaco, G, Staffolani, C, Gatto, M R, Checchi, L. "Antibiotic Therapy in Impacted Third Molar Surgery." *European journal of oral sciences* 107, no. 6 (1999): 437-41.
 121. Meechan, J G, Cole, B, Welbury, R R. "The Influence of Two Different Dental Local Anaesthetic Solutions on the Haemodynamic Responses of Children Undergoing Restorative Dentistry: A Randomised, Single-blind, Split-mouth Study." *British dental journal* 190, no. 9 (2001): doi:10.1038/sj.bdj.4801015a.
 122. Altmeier, W A, Culbertson, W R, Veto, M. "Prophylactic Antibiotic Therapy." *A.M.A. archives of surgery* 71, no. 1 (1955): 2-6.
 123. Wilson, W, Taubert, K A, Gewitz, M, Lockhart, P B, Baddour, L M, Levison, M, Bolger, A. "Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group." *Circulation* 116, no. 15 (2007): doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.

124. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), March, 2008.
125. Burke, J F. "The Effective Period of Preventive Antibiotic Action in Experimental Incisions and Dermal Lesions." *Surgery* 50 (1961): 161-8.
126. Curran, J B, Kennett, S, Young, A R. "An Assessment of the Use of Prophylactic Antibiotics in Third Molar Surgery." *International journal of oral surgery* 3, no. 1 (1974): 1-6.
127. Goldberg, M H, Nemarich, A N, Marco, W P. "Complications After Mandibular Third Molar Surgery: A Statistical Analysis of 500 Consecutive Procedures in Private Practice." *Journal of the American Dental Association* (1939) 111, no. 2 (1985): 277-9.
128. Stone, H H, Haney, B B, Kolb, L D, Geheber, C E, Hooper, C A. "Prophylactic and Preventive Antibiotic Therapy: Timing, Duration and Economics." *Annals of surgery* 189, no. 6 (1979): 691-9.
129. Peterson, L J. "Antibiotic Prophylaxis Against Wound Infections in Oral and Maxillofacial Surgery." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 48, no. 6 (1990): doi:10.1016/S0278-2391(10)80477-X.
130. Middlehurst, R J, Rood, J P. "Cephadrine (Velosef) Penetration of Mandibular Bone." *International journal of oral and maxillofacial surgery* 19, no. 2 (1990): 120-1.
131. Ishihama, K, Kimura, T, Yasui, Y, Komaki, M, Ota, Y. "Azithromycin as Prophylaxis for the Prevention of Postoperative Infection in Impacted Mandibular Third-molar Surgery." *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 12, no. 1 (2006): doi:10.1007/s10156-005-0419-6.
132. Classen, D C, Evans, R S, Pestotnik, S L, Horn, S D, Menlove, R L, Burke, J P. "The Timing of Prophylactic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-wound Infection." *The New England journal of medicine* 326, no. 5 (1992): doi:10.1056/NEJM19920130326050.
133. Stone, H H, Hooper, C A, Kolb, L D, Geheber, C E, Dawkins, E J. "Antibiotic Prophylaxis in Gastric, Biliary and Colonic Surgery." *Annals of surgery* 184, no. 4 (1976): 443-52.
134. Kang, S-H, Choi, Y-S, Byun, I-Y, Kim, M-K. "Effect of Preoperative Prednisolone on Clinical Postoperative Symptoms After Surgical Extractions of Mandibular Third Molars." *Australian dental journal* 55, no. 4 (2010): 462-7.
135. Adde, C A., Soares, M S, Romano, M M, Carnaval, T G, Sampaio, R M, Aldarvis, F P, de Aguiar Federico, L R T. "Clinical and Surgical Evaluation of the Indication of Postoperative Antibiotic Prescription in Third Molar Surgery." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 114, no. 5 Suppl (2012): doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.018.
136. Pasupathy, S, Mohan, A. "Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery." *The Journal of craniofacial surgery* 22, no. 2 (2011): doi:10.1097/SCS.0b013e31820745c7.
137. Ren, Y-F, Malmstrom, H S. "Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Asso-*

- ciation of Oral and Maxillofacial Surgeons 65, no. 10 (2007): doi:10.1016/j.joms.2007.03.004.
138. López-Cedrún, J L, Pijoan, J I, Fernández, S, Santamaria, J, Hernandez, G. "Efficacy of Amoxicillin Treatment in Preventing Postoperative Complications in Patients Undergoing Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-blind Controlled Study." *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 69, no. 6 (2011): doi:10.1016/j.joms.2011.01.019.
 139. Pell, G J, Gregory, B T. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *Dent Digest* 1933;39:330–8.
 140. Winter, G B. Impacted mandibular third molars. St. Louis: American Medical Book Co.; 1926. p. 241–79.
 141. Yuasa, H, Kawai, T, Sugiura, M. "Classification of Surgical Difficulty in Extracting Impacted Third Molars." *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 40, no. 1 (2002): doi:10.1054/bjom.2001.0684.
 142. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1e/PELL_Y_GREGORY.JPG.png.
 143. <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/GreuerEikaChristiane/diss.pdf>, S.19
 144. Tetsch P, Schramm-Scherer B: Zahnextraktion und ihre Komplikationen. In: Horch H (Hrsg): Zahnärztliche Chirurgie. Praxis der Zahnheilkunde, Bd 9. Urban&Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1989:171-196
 145. Welch JT, Graves RW: Klassifizierung, Diagnostik und Lokalisierung impaktierter Zähne. In: Slaughter TW, Boucher LJ (Hrsg): Impaktierte Zähne – okklusale Artikulation. Dental Report 1980/II. Medica, Stuttgart Wien Zürich Amsterdam 1980
 146. Neumann, F. (2003). Der Einfluss des chirurgischen Vorgehens zum Schutz des Nervus lingualis bei der Entfernung unterer Weisheitszähne - Eine prospektive Studie. Medizinische Dissertation. Greifswald
 147. Pell, G.J., Gregory, G. (1942). Report on a ten year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. *Am J O.* 28 (11), 660- 666

8 Abbildungsnachweis

Abb.1: Infektion & Entzündungszeichen allgemein

<http://hubpages.com/education/The-A-Z-of-Medical-Terminology>

Abb.2: Zusammenspiel AB, Patient und Patientinnen, Erreger

<http://slideplayer.org/slide/633472/>, S.4

Abb.3: Wirkort der Antibiotika

<http://biotechlerncenter.interpharma.ch/lerncenter/4738-3-einteilung-der-antibiotika>

Abb.4: Mechanismen der Resistenzentwicklung

<http://centraldat.blogspot.co.at/2011/07/antibiotic-in-medical-terminology.html>

Abb.5: Resistenzübertragung: Konjugation, Transduktion, Transformation

<http://mrsatopic.com/wp-content/uploads/2014/01/Gene-Transfer.jpg>

Abb.6: charakteristischer 4-gliedriger, N-hältiger β -Lactamring

<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Amoxicillin>

Abb.7: Eingriff der Penicilline in die bakterielle Zellwandsynthese durch Störung der Transpeptidase

Abb.8: Klassifikation nach Winter

Frenkel,G.(1989). Klinik und Therapie retinierter Zähne.

Frenkel, G., Aderhold, L., Leilich, G., Raetzke, P. (Hrsg). Die ambulante Chirurgie des Zahnarztes. Hanser, München Wien, 149-192

Abb.9: Klassifikation nach Pell und Gregory

Pell, G.J., Gregory, G. (1942). Report on a ten year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. Am J O. 28 (11), 660- 666

9 Tabellennachweis

- Tab.1: Übersicht der Wirkungsschwerpunkte von Aminopenicillinen, Aminopenicillin/Clavulansäure
Aktories, K, Förstermann, U, Hofmann, F, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl. München: Urban & Fischer bei Elsevier; 2005.
- Tab.2: mögliche unerwünschte Wirkungen von Amoxicillin und deren Häufigkeiten
Garbutt, J M, Banister, C, Spitznagel, E, Piccirillo, J F. "Amoxicillin for Acute Rhinosinusitis: A Randomized Controlled Trial." JAMA 307, no. 7 (2012): doi:10.1001/jama.2012.138.
Arzneimittel-Fachinformation; <http://www.pharmazie.com/graphic/A/93/1-28793.pdf>.
- Tab.3: Antibiotische Therapie
https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SMfZ_2004/SMfZ_06_2004/smfz-04-06-praxis-2.pdf.
- Tab.4: AB-Indikation
Acham, S, Payer, M, Roza, G. „Die umfassende Schmerzbehandlung und die Antibiotikagabe im Rahmen der zahnärztlichen Implantation Was darf – was nicht?“ Z Oral Implant. 2015. 11: 2-12.
- Tab.5: Antibiotische Prophylaxe
Acham, S, Payer, M, Roza, G. „Die umfassende Schmerzbehandlung und die Antibiotikagabe im Rahmen der zahnärztlichen Implantation Was darf – was nicht?“ Z Oral Implant. 2015. 11: 2-12.
- Tab.6: Wundklassifikation bei chirurgischen Eingriffen
www.drfeil.at/assets/Uploads/PDFs/42.02-Vortrag-Antibiotikaprohylaxe-Chirurgie-Feil.pdf
- Tab.7: AB-Indikation in Abhängigkeit vom Risiko
https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_zahnmedizin/Antibiotika_Zahnmedizin_up2date_2014_1.pdf.
- Tab.8: Risikofaktoren
Garibaldi, R A, Cushing, D, Lerer, T. „Risk factors for post-operative infection.“ Am J Med 91 (Suppl 3B), 158-163 (1991).
- Tab.9: Kraniokaudale Position und mesiodistales Platzangebot bei der Klassifikation nach Pell und Gregory
Pell, G.J., Gregory, G. (1942). Report on a ten year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. Am J O. 28 (11), 660- 666
- Tab.10: Literaturrecherche

10 Anhang: VAS

Fragebogen B: VAS (Tage 0-7)

**PROTOKOLL TITEL: Auswirkung einer systemischen Antibiotikagabe auf die Ergebnisse von unteren Weisheitszahnextraktionen.
Eine randomisierte, kontrollierte klinische Pilotstudie.**

Patienten/~~innen~~initialen:

Patienten/~~innen~~nr.:

Geschlecht/Alter:

Unterschrift:

Datum: _____

(Tag 0)

Haben Sie zusätzliche Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, geben Sie bitte den Namen des Schmerzmittels an: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 1 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 1 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10