

Diplomarbeit

**Zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation -
eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Dr. med. Raphael Stehrer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Dr. med. dent. et. scient. med. Petra Rugani

Univ. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner

Graz, am 27.07.2021

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 27.07.2021

Raphael Stehrer eh.

Für Katharina

Danksagungen

Frau Univ.-Ass. Dr. med. dent. et. scient. med. Petra Rugani sowie Frau Univ. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner danke ich für die Überlassung dieses hochinteressanten Themas. Ganz besonders bedanken möchte ich mich für die unkomplizierte, kompetente und zu jeder Zeit herzliche Betreuung.

Insbesondere danken möchte ich Frau Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Angela Horvath PhD für die statistische Beratung und die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit.

Mein großer Dank gilt meiner Familie für ihre liebevolle, fortwährende Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
ZUSAMMENFASSUNG	10
ABSTRACT	11
1 EINLEITUNG.....	12
1.1 IMMUNSUPPRESSION NACH LEBERTRANSPLANTATION	13
1.2 PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN VOR LEBERTRANSPLANTATION.....	15
1.3 HERDBEFUNDUNG UND HERDSANIERUNG AN DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ZAHNMEDIZIN UND MUNDGESUNDHEIT GRAZ	16
1.4 ZAHNÄRZTLICHE HERDSANIERUNG VOR LEBERTRANSPLANTATION	18
1.4.1 KOMPLIKATIONEN DER ZAHNÄRZTLICHEN HERDSANIERUNG BEI PATIENT*INNEN VOR LEBERTRANSPLANTATION	19
1.5 ZIEL DIESER ARBEIT.....	21
2 MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1 STUDIENDESIGN.....	22
2.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
2.1.2 ETHIKKOMMISSION	22
2.1.3 HERDBEFUNDUNG UND HERDSANIERUNG.....	22
2.1.4 OPERATIVER UND PERIOPERATIVER ABLAUF	23
2.1.5 DATENERHEBUNG.....	24
2.1.6 HAUPTZIELGRÖÙE UND NEBENZIELGRÖÙEN	26
2.1.7 STATISTISCHE ANALYSE.....	26

3	<u>ERGEBNISSE.....</u>	28
3.1	ALLGEMEINE PARAMETER UND OPERATIVER VERLAUF	28
3.2	ZAHNÄRZTLICHE HERDBEFUNDUNG VOR OPERATION	30
3.3	ZAHNÄRZTLICHER SANIERUNGSBEDARF.....	36
3.4	ZAHNÄRZTLICHE HERDSANIERUNG.....	37
3.5	INFEKTIONSGESCHEHEN	39
4	<u>DISKUSSION.....</u>	43
4.1	POSTOPERATIVE INFEKTIONEN NACH LEBERTRANSPLANTATION	43
4.2	ZAHNÄRZTLICHE HERDSANIERUNG VOR LEBERTRANSPLANTATION	44
4.3	ZUSAMMENHANG DER DENTALEN PRÄOPERATIVEN HERDSANIERUNG MIT POSTOPERATIVEN INFEKTIONEN NACH LEBERTRANSPLANTATION.....	48
4.4	EINSCHRÄNKUNGEN.....	53
4.5	SCHLUSSFOLGERUNG.....	55
	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	56

Abkürzungen und deren Erklärung

%	Prozent
ALD	Postäthylische Leberschädigung
ASA Status	American Society of Anesthesiologists Status zur Beurteilung des körperlichen Zustandes
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
dl	Deziliter
DMF-T	Decayed Missing Filled-Teeth
E.	Enterococcus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
i.v.	Intravenös
INR	International Normalized Ratio
ln	Natürlicher Logarithmus
MELD Score	Model for End-stage Liver Disease Score
mg	Milligramm
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Ätiologie der Leberschädigung.	28
Abbildung 2: Graphische Darstellung des ASA Status.	29
Abbildung 3: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils an Patient*innen bezüglich einer an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz durchgeführten Herdbefundung.	30
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Anzahl der Zähne der Patient*innen bezogen auf die Ätiologie der Leberschädigung.	31
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Anzahl der Zähne bezogen auf das Alter der Patient*innen mit eingezeichneter Regressionsgeraden.	32
Abbildung 6: Graphische Darstellung des DMF-T der Patient*innen bezogen auf die Ätiologie der Leberschädigung.	33
Abbildung 7: Graphische Darstellung des DMF-T bezogen auf das Alter der Patient*innen mit eingezeichneter Regressionsgeraden.	33
Abbildung 8: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils an wurzelkanalbehandelten Zähnen, deren Wurzelkanalbehandlung radiologisch suffizient oder insuffizient war.	35
Abbildung 9: Graphische Darstellung in Prozent des etwaig notwendigen Sanierungsbedarfs in Bezug auf alle untersuchten Zähne der begutachteten Patient*innen.	36
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Aufteilung an sanierten, fraglich sanierten sowie nicht sanierten Patient*innen.	37
Abbildung 11: Graphische Darstellung der prozentuellen Aufteilung an sanierten, fraglich sanierten sowie nicht sanierten Patient*innen.	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierung von Methylprednisolon	13
Tabelle 2: Dosierung von Mycophenolat Mofetil	14
Tabelle 3: Dosierung von Tacrolimus	14
Tabelle 4: Semiradikale Therapieempfehlung zur zahnärztlichen Herdsanierung bei mittlerem Risiko.	17
Tabelle 5: Überblick über den Zahnstatus aller Patient*innen.....	34
Tabelle 6: Klinischer Fokus und nachgewiesene Erreger mittels Blutkultur.	39
Tabelle 7: Anzahl der postoperativen Infektionen in Zusammenhang mit der präoperativen Zahnsanierung.	40
Tabelle 8: P-Werte möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion.	42

Zusammenfassung

Einleitung: Die zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation stellt heutzutage eine gelebte Praxis dar. Auf Grund fehlender Leitlinien und fehlender wissenschaftlicher Evidenz differieren die Konzepte je nach Zentrum und Behandler*in. Zudem ist die Herdsanierung vor Lebertransplantation oft komplikationsbehaftet und schlicht nicht immer durchführbar. Im Rahmen dieser Studie wurde erfasst, ob, wo und in welchem Ausmaß eine präoperative Herdbefundung und Herdsanierung bei Patient*innen vor Lebertransplantation erfolgt ist und ob etwaige Unterschiede einen Einfluss auf Infektionsgeschehen in den ersten drei postoperativen Monaten hatten.

Material und Methoden: Inkludiert wurden alle Patient*innen, die an der Universitätsklinik Graz zwischen 11/2016 und 06/2019 eine Lebertransplantation erhalten haben. Exkludiert wurden all jene, die high-urgent oder innerhalb von 3 Monaten re-transplantiert wurden. Hauptzielgröße war die Häufigkeit von Blutkultur-positiven Infektionen in den ersten drei postoperativen Monaten nach Lebertransplantation. Nebenzielgrößen waren lokale Infektionen im Mund-Kieferbereich sowie das Auftreten allgemein infektiöser Geschehen mit und ohne klinischen Fokus.

Ergebnisse: Von 79 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen wurde an 52 Patient*innen ein dentaler Herdbefund an der Universitätsklinik Graz erhoben. Zum Zeitpunkt der Lebertransplantation waren 55 Patient*innen dental saniert, 21 fraglich und 3 nicht saniert. Bei 26 Patient*innen zeigte sich ein allgemein postoperatives infektiöses Geschehen, davon bei 6 Patienten eine Blutkultur-positive Infektion. Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der dentalen Herdsanierung und dem Auftreten postoperativer Infektionen gezeigt werden. Bei keinen Patient*innen konnte postoperativ eine symptomatische Infektionserkrankung im Mundbereich beobachtet werden.

Diskussion: Die Empfehlungen zur zahnärztlichen Herdsanierung vor Lebertransplantation beruhen nicht auf wissenschaftlicher Evidenz. Auf Grund möglicher Einflussfaktoren ist ein Zusammenhang zwischen der Herdsanierung und postoperativen Infektionen fraglich. Es gilt den möglichen Benefit gegenüber dem damit verbundenen Risiko in weiteren prospektiven Studien zu untersuchen.

Abstract

Introduction: Dental foci treatment prior to liver transplantation is a common practice nowadays. Due to the lack of guidelines and scientific evidence, concepts differ between centers and practitioners. In addition, dental foci treatment prior to liver transplantation is often associated with complications and therefore not always feasible. The aim of this study was to determine whether, where and to what extent preoperative foci diagnosis and foci treatment was performed in patients prior to liver transplantation and whether any differences had an influence on the occurrence of infections in the first three postoperative months.

Material and Methods: All patients who underwent liver transplantation at the University Hospital Graz between 11/2016 and 06/2019 were included. Excluded were all those who were high-urgent or re-transplanted within 3 months. Primary outcome variable was the incidence of blood culture-positive infections in the first three postoperative months after liver transplantation. Secondary outcome variables were local oral and maxillofacial infections and the incidence of general infectious events with and without clinical focus.

Results: Of 79 patients included in the study, dental foci findings were obtained in 52 patients at the University Hospital Graz. At the time of liver transplantation, 55 patients underwent dental foci treatment or were without dental foci, 21 were questionable, and 3 had no dental foci treatment. Postoperative infection occurred in 26 patients including 6 patients with blood culture-positive infection. No clear correlation could be shown between dental foci treatment and the occurrence of postoperative infections. No patients developed local oral or maxillofacial infections.

Discussion: The recommendations for dental foci treatment before liver transplantation are not based on scientific evidence. Due to possible influencing factors a correlation between foci treatment and postoperative infections is questionable. The possible benefit versus the associated risk should be investigated in further prospective studies.

1 Einleitung

1963 wurde von Thomas E. Starzl die weltweit erste orthotope Lebertransplantation an einem Menschen durchgeführt (Starzl et al., 1963). Starben jedoch alle drei von Starzl operierten Patient*innen 1963 innerhalb der ersten 22 postoperativen Tage, so konnte die Überlebenszeit 1967 bereits auf mehrere Monate erhöht werden und Anfang der 1980er Jahre zeigte sich weltweit eine 1-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation von über 25 Prozent (%) (Starzl et al., 1968, Wood et al., 1994).

Limitierende Faktoren waren einerseits die noch wenig entwickelten Operationstechniken sowie die anfangs wenig ausgereifte, zwingend erforderliche Immunsuppression (Schmidt et al., 2008). Die Notwendigkeit der Unterbrechung des venösen Blutstromes zum Herzen, bei der klassischen von Starzl beschriebenen Technik, führte zu schwerwiegenden hämodynamischen Komplikationen: Blutungen, thromboembolische Ereignisse, renale Hypoperfusion mit akutem Nierenversagen oder akute Pulmonalklappeninsuffizienz führten zu einer anfangs stark erhöhten Mortalität, die nach Einführung von Bypass-Systemen gebessert werden konnte (Starzl et al., 1982, Griffith et al., 1985). Doch erst die konsequente Weiterentwicklung chirurgischer Techniken, die eine Operation ohne Unterbrechung des venösen Blutstromes und ohne Anwendung von Bypass-Systemen ermöglichte, sowie die Einführung von Cyclosporin A im Jahr 1978 erhöhte die Überlebensrate nach Lebertransplantation erheblich (Tzakis et al., 1989, Belghiti et al., 1992, Starzl et al., 1981). Heutzutage stellt die chirurgische Lebertransplantation den Behandlungsstandard von Patient*innen mit unheilbaren Lebererkrankungen dar. Im Jahr 2020 wurden nach Angaben des „Global Observatory on Donation and Transplantation“ weltweit mehr als 23.900 Lebertransplantationen durchgeführt, in Österreich davon 150 Eingriffe (GODT, 2021).

1.1 Immunsuppression nach Lebertransplantation

Nach einer orthotopen Lebertransplantation wird die Spenderleber physiologischerweise durch den*die Empfänger*in als Fremdgewebe erkannt und es findet eine Abstoßungsreaktion statt. Um dies zu verhindern und somit erst das Überleben des Transplantates und in Folge der Patient*innen zu ermöglichen, werden Patient*innen nach Lebertransplantation mittels einer lebenslangen immunsupprimierenden Therapie behandelt, die bereits intraoperativ beginnt.

Hierbei wird zwischen einer Basisimmunsuppression und einer Induktionstherapie unterschieden (Schrem et al., 2009). Die Basisimmunsuppression muss lebenslang angewandt werden, während im Rahmen der Induktionstherapie eine verstärkte Immunsuppression für die ersten postoperativen Tage erfolgt.

Je nach Zentrum werden Präparate unterschiedlicher Wirkgruppen verwendet, wobei bei den meisten immunsuppressiven Protokollen ein Calcineurininhibitor wie Tacrolimus oder Ciclosporin gemeinsam mit einem Kortikosteroid wie Prednisolon Anwendung finden (Schrem et al., 2009). Der Purinsynthesehemmer Mycophenolat Mofetil wird ebenso in Kombination eingesetzt. Kortikosteroide werden anfangs in hoher Dosierung begonnen und in absteigender Dosierung reduziert, wobei auch ein Absetzen der Steroide und somit eine steroidfreie Basisimmunsuppression heutzutage möglich ist (Taylor et al., 2005).

An der Universitätsklinik Graz wird Methylprednisolon, Mycophenolat Mofetil sowie Tacrolimus in Kombination nach folgendem Schema angewandt (Kniepeiss et al., 2021):

Tabelle 1: Dosierung von Methylprednisolon

Zeitpunkt	Dosierung
Am Tag der Operation	2 x 125 Milligramm (mg) intravenös (i.v.)
Erster postoperativer Tag	2 x 80 mg i.v.
Zweiter postoperativer Tag	2 x 40 mg. i.v.
Dritter postoperativer Tag	2 x 20 mg i.v.
Vierter postoperativer Tag	1 x 40 mg i.v. oder per os

Danach erfolgt eine gewichtsadaptierte, über einen Zeitraum von circa zwei Monaten ausschleichende, orale Einnahme von Methylprednisolon. Die lebenslange Basisimmunsuppression wird dann, wenn möglich, ohne Steroide durchgeführt.

Tabelle 2: Dosierung von Mycophenolat Mofetil

Zeitpunkt	Dosierung
Erster postoperativer Tag	500 mg 0-0-1
Zweiter postoperativer Tag	500-1000 mg 1-0-1
Ab dem dritten postoperativen Tag	1000 mg 1-0-1

Tabelle 3: Dosierung von Tacrolimus

Zeitpunkt	Dosierung
Erster postoperativer Tag	5 mg/24 Stunden i.v.
Zweiter postoperativer Tag	3-5 mg 2 x/Tag per os nach Spiegel

Danach erfolgt eine stufenweise Reduktion der Tacrolimusdosierung bis auf eine nach einem Jahr erreichte, lebenslang eingenommene Erhaltungsdosis von circa 2-5 mg/Tag. Bei den Angaben zur Dosierung ist zu berücksichtigen, dass die genaue Zusammenstellung der immunsuppressiven Therapie sowie deren Dosierung auf die Patient*innen individuell abgestimmt wird.

Doch obwohl eine umfassende postoperative Immunsuppression ein Überleben nach Lebertransplantation erst ermöglicht, so stellt sie auch ein beträchtliches Risiko für infektiöse Komplikationen dar. Im ersten postoperativen Jahr liegt die Infektionsrate je nach Untersuchung bei Patient*innen nach Lebertransplantation bei über 50%. Ein Drittel aller Patient*innen erleidet nach Lebertransplantation eine als schwer klassifizierte Infektion, die in Zusammenhang mit der bestehenden immunsuppressiven Therapie potentiell lebensbedrohlich sein kann und einen großen Anteil an der Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation hat (Saner et al., 2008, Aberg et al., 2011, Talwani et al., 2011). Daher ist es üblich, dass Patient*innen vor Lebertransplantation umfassend medizinisch untersucht werden, um einerseits zu gewährleisten, dass die körperliche und psychische Konstitution der Patient*innen ausreicht, solch einem chirurgischen Eingriff standzuhalten, andererseits um zu gewährleisten, dass keine potentiellen Infektionsherde bestehen, die durch den Eingriff in Zusammenhang mit der Immunsuppression aufflammen und klinisch relevante Infektionen verursachen könnten.

1.2 Präoperative Untersuchungen vor Lebertransplantation

Bevor Patient*innen an der Universitätsklinik Graz zur Lebertransplantation gelistet werden, erfolgt eine umfassende körperliche und psychische Begutachtung, deren Durchführung im Rahmen einer hausinternen Lebertransplantations-Checkliste systematisch erfasst wird. Die Begutachtungen werden durch Ärzt*innen der jeweiligen medizinischen Fachabteilungen erbracht und den Patient*innen die Tauglichkeit zur Lebertransplantation aus Sicht der Behandler*innen attestiert oder gegebenenfalls notwendige weitere Untersuchungen oder Eingriffe vor Lebertransplantation empfohlen beziehungsweise (bzw.) durchgeführt. Den Patient*innen wird es hierbei in Graz freigestellt, die jeweilige Fachabteilung am Universitätsklinikum Graz für solch eine Untersuchung aufzusuchen, oder entsprechende Fachärzt*innen im niedergelassenen Bereich zu konsultieren. Die Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Graz übernimmt hierbei die Koordination der Untersuchungen bzw. überprüft anhand der hausinternen Checkliste, ob die erforderlichen Begutachtungen und Therapien durchgeführt wurden. Nach Abschluss aller erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen erfolgt die Listung zur Lebertransplantation.

Im Rahmen der Voruntersuchungen erfolgt bei den Patient*innen vor geplanter Lebertransplantation auch eine Begutachtung der Zähne sowie der Mundgesundheit. Diese zielt ebenso darauf ab, potentielle Infektionsherde vor Lebertransplantation und vor Beginn einer Immunsuppression zu diagnostizieren und zu behandeln. Auch hier erfolgt diese Herdbefundung je nach Wunsch der Patient*innen an einer klinischen Abteilung oder durch niedergelassene Zahnärzt*innen. Im folgenden Kapitel ist der Ablauf der Herdbefundung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz beschrieben.

1.3 Herdbefundung und Herdsanierung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz

Die Erhebung eines dentalen Herdbefundes an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits erfolgt an der Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie seit über 10 Jahren einheitlich nach einem intern abgestimmten Prozedere. Routinemäßig wird bei allen Patient*innen eine radiologische Bildgebung mittels Orthopantomogramm und intraoralen Kleinbildern aller wurzelkanalbehandelter Zähne durchgeführt. Bei klinisch relevanter Fragestellung bzw. radiologischen Auffälligkeiten im Orthopantomogramm erfolgt eine weiterführende radiologische Diagnostik mittels Kleinbilder weiterer Zähne bzw. - wenn erforderlich - anhand einer dreidimensionalen Bildgebung mittels digitaler Volumetomographie.

Es wird dann die Anzahl an bleibenden Zähnen, etwaigen Milchzähnen oder Zahnimplantaten, die Anzahl an impaktierten, retinierten und teilretinierten Zähnen, Wurzelresten, beherdeten Zähnen, kariösen Läsionen sowie die Anzahl an wurzelkanalbehandelten Zähnen und deren radiologisch suffizient oder insuffizient durchgeführte Wurzelkanalbehandlungen erhoben. Weiters werden die Vitalität der Zähne sowie deren vertikale oder laterale Klopfempfindlichkeit sowie die Schleimhaut auf etwaige Auffälligkeiten untersucht. An prothetisch restaurierten Zähnen werden die Restaurationsränder überprüft und etwaiger Sekundärkaries vermerkt. Weiters wird die parodontale Gesundheit evaluiert, das parodontale Attachment sondiert und Zähne mit erhöhten Sondierungstiefen bzw. Zähne mit sondierbarer Furkation vermerkt.

Liegt ein entzündungsfreier Zustand vor, bzw. sind keine herdrelevanten Befunde vorhanden, erfolgt aus zahnärztlicher Sicht die Freigabe zur Lebertransplantation.

Gegebenenfalls wird die Sanierung von pathologischen Befunden, die jedoch keine Bedeutung hinsichtlich eines potentiellen Herdgeschehens haben (zum Beispiel kariöse Läsionen ohne Pulpabeteiligung) in der Wartezeit bis zur Lebertransplantation empfohlen. Bei Auffälligkeiten in der Herdbefundung erfolgt die Empfehlung zur Herdsanierung.

Das Therapieschema zur Herdsanierung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz richtet sich nach dem geplanten medizinischen Eingriff und wird in drei Gruppen eingeteilt: konventionell bei geringem Risiko, semiradikal bei mittlerem Risiko und radikal bei hohem Risiko (Rugani, 2018).

Die geplante Lebertransplantation bewirkt, so wie andere geplante Organtransplantationen oder eine geplante Chemotherapie bzw. medikamentöse Therapie mittels Antiresorptiva, eine mittlere Risikosituation und bedingt die Empfehlung zu einer semiradikalen Herdsanierung. Tabelle 4 gibt einen Überblick über das semiradikale Sanierungskonzept und die damit einhergehenden Therapieempfehlungen in Graz.

Diese Angaben stellen Richtlinien dar, die an die individuelle Situation der Patient*innen angepasst werden. Den Patient*innen wird ein schriftlicher Herdbefund mit vermerkter Therapieempfehlung mitgegeben. Die gegebenenfalls notwendige Herdsanierung erfolgt dann je nach Wunsch der Patient*innen bei niedergelassenen Zahnärzt*innen oder wird ebenso an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz durchgeführt.

Tabelle 4: Semiradikale Therapieempfehlung zur zahnärztlichen Herdsanierung bei mittlerem Risiko.

Befund	Therapieempfehlung
Schmelz-Dentin-Karies	Kariessanierung
Karies profunda, Pulpitis, Pulpennekrose	Endodontische Behandlung
Wurzelkaries, Wurzelrest	Extraktion
Insuffiziente Wurzelkanalbehandlung ohne Herd	Revision
Apikale Parodontitis/Zyste	Revision der Wurzelkanalbehandlung, eventuell Wurzelspitzenresektion
Gingivitis/Parodontitis, Sondierungstiefe unter 6 Millimeter	Parodontaltherapie
Parodontitis, Sondierungstiefe über 6 Millimeter	Extraktion
Starker Parodontalbefall (zum Beispiel Furkationsbefall Grad III, Paro-Endo-Läsion)	Extraktion
Teilretinierter Zahn ohne Pathologie	Extraktion
Retinierter Zahn ohne Pathologie	Radiologische Kontrollen
Teil- und retinierter Zahn mit Pathologie	Extraktion
Sonstige allgemeine Empfehlungen	Professionelle Zahnreinigung, Beseitigung überstehender Füllungs- und Restaurationsränder, prothetische Versorgung

1.4 Zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation

Die zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation begründet sich zum einen auf der Überlegung, dass auf Grund der mit der Transplantation einhergehenden postoperativen Immunsuppression etwaige dental-bakterielle Infektionen über hämatogene Streuung im Sinne einer „focal dental infection“ sekundäre bakterielle Infektionen im gesamten Körper verursachen können und so die Morbidität und Mortalität der transplantierten Patient*innen erhöhen können (Lins et al., 2011, Otten, 1998).

Zum anderen zählen Patient*innen nach Lebertransplantation auf Grund der lebenslangen Immunsuppression und vor allem innerhalb der ersten drei postoperativen Monate zur Gruppe der Risikopatient*innen in der zahnärztlichen Praxis. So sollen laut der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde innerhalb der ersten drei postoperativen Monate – dem Zeitraum der stärksten postoperativen Immunsuppression - zahnärztlich-chirurgische therapeutische Eingriffe nur bei vitaler Bedrohung und in Koordination mit den behandelnden Transplantationszentren erfolgen und elektive Eingriffe frühestens sechs Monate nach Lebertransplantation geplant werden (Otten, 1998, Schmalz und Ziebolz, 2016).

Das Konzept zur Herdsanierung vor Lebertransplantation basiert hierbei auf den Erfahrungen und den Beobachtungen von etablierten Prophylaxekonzepten wie zum Beispiel der Endokarditisprophylaxe. Während die Zahnsanierung vor Herzklappenersatz zur Vermeidung einer Endokarditis anhand einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde aufgearbeitet und ein einheitliches Vorgehen dadurch empfohlen und ermöglicht wird (Deppe et al., 2017), so handelt es sich bei der Herdsanierung vor Lebertransplantation vielmehr um eine gelebte Praxis, die auf Grund des Mangels an Leitlinien und an großen, randomisierten Studien an vielen Kliniken unterschiedlich gehandhabt wird (Schmickler et al., 2016, Lins et al., 2011, Helenius-Hietala et al., 2013, Guggenheimer et al., 2005).

Auch wenn zur Herdsanierung vor Herzklappenersatz laut Leitlinie nur wenige qualitativ sehr gute Studien vorhanden sind, so zeigt sich im Rahmen einer großen Studie an über 15.000 Patient*innen in 39 Ländern eine klare Assoziation kardiovaskulärer Erkrankungen mit dem zahnärztlichen Befund (Vedin et al., 2016, Deppe et al., 2017).

Diese klinische Evidenz fehlt jedoch in Hinblick auf Patient*innen vor Lebertransplantation. Zwar gibt es Studien, die eine zahnärztliche Herdsanierung im Sinne der Infektionsprophylaxe vor Lebertransplantation befürworten, und eine präventive zahnärztliche Begutachtung und Sanierung zur Schaffung gesunder Mundverhältnisse vor Lebertransplantation scheint grundsätzlich sinnvoll (Guggenheimer et al., 2003, Melkos et al., 2005, Schmickler et al., 2016), doch der Benefit dieser zahnärztlichen Sanierung ist wissenschaftlich nicht durch zweifelsfreie Studien belegt und die klare klinische Evidenz betreffend den Mehrwert einer zahnärztlichen Herdsanierung vor Lebertransplantation fehlt. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund relevant, dass eine zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation erhebliche Komplikationen mit sich bringen kann.

1.4.1 Komplikationen der zahnärztlichen Herdsanierung bei Patient*innen vor Lebertransplantation

Die zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation gestaltet sich oftmals herausfordernd, da die oft multimorbiden Patient*innen häufig einen besonders reduzierten Allgemeinzustand, eine deutlich eingeschränkte Belastbarkeit sowie viele Begleiterkrankungen aufweisen. Auch zeigen Patient*innen vor Lebertransplantation eventuell auf Grund eines risikoassoziierten Lebensstils – der vielfach in Zusammenhang mit Drogen- oder Alkoholabusus steht – eine oft niedrige Compliance.

Durch die deutlich eingeschränkte Lebersyntheseleistung leiden die Patient*innen zudem oft an starken Blutgerinnungsstörungen und einer daraus resultierenden erhöhten Blutungsneigung. So ist eine umfassende Gerinnungsabklärung vor der zahnärztlichen Herdsanierung erforderlich und nicht selten müssen nach Rücksprache mit behandelnden Hausarzt*innen oder Internist*innen Blutbestandteile substituiert werden, um vor der Lebertransplantation überhaupt eine zahnärztliche Herdsanierung durchführen zu können (Panagiota-Alexia et al., 2017, Rugani, 2018). An der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz kommt hierbei das Grazer Gerinnungskonzept zur Anwendung, welches Empfehlungen zu notwendigen Gerinnungstests enthält sowie nötige Mindestwerte bestimmter Blutparameter je nach geplantem zahnärztlichen Eingriff empfiehlt (Acham und Jakse, 2015).

Doch trotz optimaler Vorbereitung können Zahnextraktionen oft nur in begrenztem Ausmaß stattfinden und es besteht das Risiko einer mitunter lebensbedrohlichen schweren peri- bzw. postoperativen Blutung (Niederhagen et al., 2003, Cocero et al., 2017, Rugani, 2018, Ziccardi et al., 1991).

Darüber hinaus leiden die Patient*innen auf Grund der eingeschränkten Lebersyntheseleistung an Störungen des Medikamentenmetabolismus. So sollen nichtsteroidale Antirheumatika sowie in der Leber metabolisierte Antibiotika wie Metronidazol oder Vancomycin vermieden werden, um eine Kumulation bzw. eine weitere Leberschädigung zu vermeiden (Kirch und Horn, 2000, Panagiota-Alexia et al., 2017).

Auch kann eine bestehende Virushepatitis der Patient*innen zu einer möglichen Infektion der Behandler*innen führen und erfordert adäquate Schutzmaßnahmen. So erfordern zahnärztlich-chirurgische Eingriffe vor Lebertransplantation oftmals ein stationäres Setting und sind aufwendig, komplikationsbehaftet und gelegentlich schlicht nicht umsetzbar (Amitrano et al., 2002, DiMartini et al., 2004, Lins et al., 2011, Schmalz und Ziebolz, 2016, Schenkel et al., 2017, Rugani, 2018).

Es verwundert somit nicht, dass manche Autoren auf Grund der fehlenden Evidenz sowie der verbundenen Komplikationen hinterfragen, ob eine zahnärztliche Herdsanierung nicht erst nach Lebertransplantation bei Patient*innen - in dann oft deutlich gebessertem Allgemeinzustand - erfolgen sollte (Hartl et al., 2012).

1.5 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob etwaige Unterschiede in der präoperativen zahnärztlichen Herdsanierung einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Blutkultur-positiven Infektionen, von allgemein infektiösen Geschehen oder des Auftretens von lokal infektiösen, behandlungsbedürftigen Geschehen im Mund-Kieferbereich in den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation gehabt haben. Auch soll das Erregerspektrum bei etwaigen kultur-positiven Infektionen analysiert werden.

Weiters soll untersucht werden, ob, wo und bei welchen Patient*innen eine präoperative zahnärztliche Herdbefundung und Herdsanierung vor Lebertransplantation an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Graz stattgefunden hat.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie war als retrospektive Studie design. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient*innen, die an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Dr. Peter Schemmer, MBA, FACS zwischen November 2016 und Juni 2019 eine Lebertransplantation erhalten haben. Exkludiert wurden all jene Patient*innen, die high-urgent transplantiert wurden sowie diejenigen, die innerhalb von drei Monaten eine Leber-Retransplantation benötigt haben, da das damit einhergehende erhöhte Infektionsrisiko die Ergebnisse beeinflussen hätte können.

2.1.2 Ethikkommission

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Die Ethikkommission hatte keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Votum EK-Nummer 32-280 ex 19/20).

2.1.3 Herdbefundung und Herdsanierung

Im Rahmen der medizinischen Routineuntersuchungen vor Listung zur Lebertransplantation waren die Patient*innen angehalten, eine zahnmedizinische Herdbefundung durchführen zu lassen. Diese wurde entweder bei niedergelassenen Zahnärzt*innen oder an einer klinischen Abteilung für Zahnmedizin bzw. Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Bei allen Patient*innen, die zur Herdbefundung an die Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz überwiesen wurden, erfolgte die Erhebung des Herdbefundes und die Empfehlung bezüglich einer eventuell notwendigen Herdsanierung wie in Kapitel 1.3 erläutert. Bei einer etwaig notwendigen Herdsanierung wurden die Patient*innen entweder direkt an der begutachtenden Stelle saniert oder sie suchten Zahnärzt*innen zur Herdsanierung auf.

Alle Patient*innen waren angehalten, einen Nachweis über eine abgeschlossene Herdsanierung bzw. einen Nachweis über bestehende, zahnmedizinisch entzündungsfreie Verhältnisse vor Listung zur Lebertransplantation vorzulegen.

2.1.4 Operativer und perioperativer Ablauf

Die Lebertransplantationen erfolgten durch die klinische Abteilung für Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Graz und wurden standardisiert im Team von erfahrenen Fachärzt*innen in mehreren Phasen durchgeführt. Bei der sogenannten „Backtable-Operation“ wurde das Spenderorgan, das sich bereits ex-situ befand, begutachtet und präpariert. Es erfolgte neben der generellen makroskopischen Begutachtung der Leber die Erhebung der Leberarterienanatomie, die Inspektion bezüglich eventuell vorhandener Artherosklerose, die genauere Begutachtung der Pfortader, eine Cholezystektomie bei noch vorliegender Gallenblase und eine eventuelle Präparation der Vena cava als Anastomosenvorbereitung. Weiters wurde bei makroskopischem Verdacht eine Probe der Spenderleber entnommen und mittels Schnellschnittuntersuchung eventuelle Pathologien dargestellt.

Bei der Operation an den Leberempfänger*innen erfolgte in Intubationsnarkose und Rückenlage nach dreifacher Wischdesinfektion und steriler Abdeckung sowie dem präoperativen Beginn einer Antibiotikaprophylaxe (zum Beispiel Cefuroxim 1,5g i.v. alle drei Stunden bzw. abhängig vom Blutverlust) sowie Immunsuppression (siehe Kapitel 1.1) nach Grazer Standard ein rechtsseitiger Oberbauch-L-Schnitt und die Eröffnung des Peritoneums. Nach makroskopischer Exploration des Abdomens und Absaugen eines eventuell vorhandenen Aszites wurde die Hepatektomie durchgeführt. Hierzu erfolgte im Bereich des Leberhilus eine Dissektion mit Durchtrennung des Ductus cysticus, des Ductus hepatocholedochus sowie der Arteria hepatica. Nach Präparation der Pfortader erfolgte die Mobilisation der Leber aus deren bandförmigen Haltestrukturen und entlang der Vena cava nach Durchtrennung und Absetzung von kleinen einstrahlenden Lebervenenästen. Es erfolgte das Absetzen der Pfortader sowie der großen Lebervenen, die Entnahme der erkrankten Leber und Einsendung zur Abteilung für Pathologie zur histologischen Untersuchung sowie die abschließende Blutstillung mittels Argon-Beamer. Dann erfolgte die Vorbereitung der Vena cava inferior. Hierfür wurde eine Satinsky-Klemme tangential ventral an die Vena cava inferior gesetzt und eine Cavawandinzision durchgeführt.

Danach konnte die Implantation der Spenderleber erfolgen. Die Wiederherstellung des hepatovenösen Abflusses erfolgte an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz mittels cavo-cavaler End-zu-Seit oder Seit-zu-Seit Anastomose. Somit konnte die retrohepatische Vena Cava der Leberempfänger*innen erhalten werden und während der anhepatischen Phase stabile physiologische hämodynamische Verhältnisse gewahrt werden.

Extrakorporale Bypass-Systeme sowie portocavale Shuntsysteme fanden routinemäßig keine Anwendung. Der Anschluss der Pfortader, die arteriellen Anastomosen sowie die Gallenganganastomose erfolgten danach in den meisten Fällen als End-zu-End Anastomosen.

Nach Überprüfen auf Dichtheit erfolgte die Blutflussmessung mittels Flussmesskopf, die Spülung des Abdomens sowie eine Kontrolle auf Bluttrockenheit.

Es wurden im subhepatischen und subphrenischen Bereich jeweils eine Easyflow-Drainage eingelegt und ein Bauchdeckenverschluss mit fortlaufenden Schlingennähten sowie intermittierenden Einzelknopfnähten durchgeführt. Danach erfolgten die Subcutannähte und der Hautverschluss mittels Klammern.

Nach der Transplantation erfolgte standardmäßig eine intensivmedizinische Betreuung und Überwachung. Die immunsuppressive Therapie wurde, wie in Kapitel 1.1 erläutert, anhand der bestehenden Standard Operating Procedures fortgeführt.

2.1.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Krankenhausinformationssystem der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (openMEDOCS Version 7.0, SAP SE 2020) mittels Erhebung von Operationsberichten, Fieberkurven, Laborbefunden, anästhesiologischen Dekursen, Arztbriefen, Checklisten, mikrobiologischen Befunden, ambulanten und stationären Dekursen sowie Herdbefunden. Ebenso erfolgte die Erhebung des radiologischen Zahnstatus zum Zeitpunkt der Herdbefundung durch Begutachtung von Orthopantomogrammen sowie Kleinbildern von Patient*innen im Sidexis (Version XG 2.63, Sirona Dental Systems GmbH 2016).

Erhoben wurden allgemeine Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht. Weiters erhoben wurden spezifische Daten zur Grunderkrankung und zum operativen Verlauf wie Ätiologie der Leberschädigung, die anästhesiologische Risikoklassifikation nach den Richtlinien der American Society of Anesthesiologists (ASA Status), Dauer des Aufenthaltes auf der Normal- sowie auf der Intensivstation, Operations- und Anästhesiedauer sowie Operationsdatum.

Anhand der vorliegenden Herdbefunde sowie der radiologischen Bilder konnten das Datum des Herdbefundes sowie sämtliche dentale Befunde untersucht werden. Auch wurden der empfohlene dentale Sanierungsbedarf sowie die an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz durchgeführten dentalen Behandlungen und etwaige aufgetretene Komplikationen untersucht.

Weiters wurden das klinische Auftreten einer Infektion im Mundbereich innerhalb der ersten drei Monate nach Lebertransplantation sowie im selben Zeitraum das Auftreten eines allgemein infektiösen Geschehens sowie der eventuell zugrundeliegende klinische Fokus bzw. mittels Blutkultur nachgewiesener Erreger untersucht. Erhoben wurden sämtliche Infektionsgeschehen mit klinischer Relevanz, die durch erhöhte laborchemische Entzündungswerte bzw. in Kombination mit auftretenden klinischen Entzündungszeichen von den Behandler*innen diagnostiziert und in ärztlichen Dekursen oder Arztbriefen dekursiert wurden. Es wurde hierbei keine Unterscheidung in bakterielle, fungale oder virale Infektionsgeschehen getroffen.

Das präoperative Labor wurde einheitlich unmittelbar vor Beginn der Lebertransplantation abgenommen. Folgende Messwerte wurden hierbei in dieser Studie erhoben: Kreatinin, Bilirubin (gesamt) und der International Normalized Ratio (INR)- Wert.

Den Patient*innen wurde eine fortlaufende Studienidentifikationsnummer zugeordnet. Die pseudonymisierten Daten wurden in einer passwortgeschützten Excel-Datei gespeichert.

2.1.6 Hauptzielgröße und Nebenzielgrößen

Als Hauptzielgröße diente die Häufigkeit von Blutkultur-positiven Infektionen in den ersten drei postoperativen Monaten nach Lebertransplantation. Nebenzielgrößen waren lokale Infektionen im Mund-Kieferbereich sowie das Auftreten allgemein infektiöser Geschehen mit bzw. ohne klinischen Fokus in den ersten drei postoperativen Monaten.

2.1.7 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung und Erstellung aller Diagramme wurde Microsoft Excel Version 16.49 sowie die Programmiersprache R Version 3.4.3 (RCore Team, 2017) und das Programm RStudio Version 1.4.1106 (RStudio Team, 2021) mit den Packages „stats“ (RCore Team, 2017), „psych“ (Revelle, 2018), „dplyr“ (Wickham et al., 2018) und „devEMF“ (Johnson, 2019) verwendet.

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand folgender Formel berechnet: $\text{Gewicht in Kilogramm} / (\text{Größe in Meter})^2$. Anhand des präoperativ erhobenen Kreatinin (mg/deciliter(dl)), Gesamtbilirubin (mg/dl) sowie INR konnte der Model for End-stage Liver Disease (MELD) Score mittels folgender Formel berechnet werden: $10 \times (0,957 \times \text{natürlichem Logarithmus (ln) von Kreatinin} + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$.

Bei den Patient*innen, an denen ein Herdbefund an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz erhoben wurde, konnte anhand der radiologischen Bilder sowie der erhobenen Befunde der DMF-T Index errechnet werden.

DMF-T steht hierbei für decayed (D - kariös), missing (M - fehlend), filled (F - gefüllt) und tooth (T - Zahn). Für jeden kariösen, fehlenden sowie konservierend gefüllten bzw. prothetisch versorgten Zahn wurde ein Punkt vergeben. Weisheitszähne wurden hierbei nicht berücksichtigt. Der zu erhebende Indexwert pro Patient*in war somit 0 bis 28.

Mögliche Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden auf Grund der geringen Fallzahl mittels Exaktem Test nach Fisher untersucht. Bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurde der Exakte Test nach Fisher in erweiterter Form zur Berechnung größerer Kontingenztafeln verwendet. Mögliche Zusammenhänge ordinal- oder höherskalierter Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Leberschädigung und der Anzahl der Zähne bzw. dem DMF-T zu untersuchen, wurde eine multiple Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Kovariate (unterteilt in 3 Gruppen: postäthylische Leberschädigung, nicht-alkoholische Steatohepatitis oder anderweitige Ätiologie) sowie zweier möglicher Confounder (Alter und Geschlecht) durchgeführt.

Im Sinne einer hypothesengenerierenden Untersuchung wurden mittels univariater logistischer Regression mögliche Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Infektionen analysiert.

Bei allen Auswertungen wurde ein zweiseitiger Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Parameter und operativer Verlauf

Insgesamt wurde an 93 Patient*innen im untersuchten Zeitraum an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz eine Lebertransplantation durchgeführt, nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten 79 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patient*innen betrug 66 zu 13. Das Alter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation war im Median 59 Jahre, die jüngste Patientin war 19 Jahre, die älteste 74 Jahre alt.

Die Ätiologie der Leberschädigung war bei 51 Patient*innen (65%) auf eine postäthylische Leberschädigung (ALD), bei 12 Patient*innen (15%) auf eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und bei 16 Patient*innen (20%) auf anderweitige Ursachen zurückzuführen. 48% aller Patient*innen (38 Patient*innen absolut) litten zusätzlich an einem hepatozellulären Karzinom (HCC), bei der Mehrheit davon – 63% aller Patient*innen (24 Patient*innen absolut) mit HCC - war die Ätiologie der Leberschädigung auf eine ALD zurückzuführen. Abbildung 1 zeigt die Ätiologie der Leberschädigung in einer graphischen Darstellung.

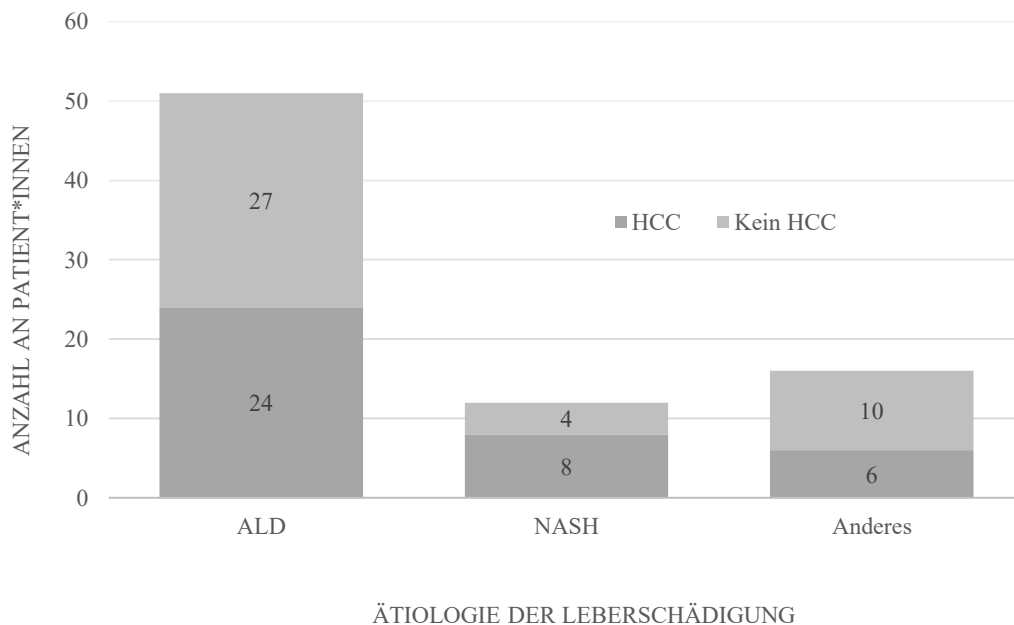


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Ätiologie der Leberschädigung.

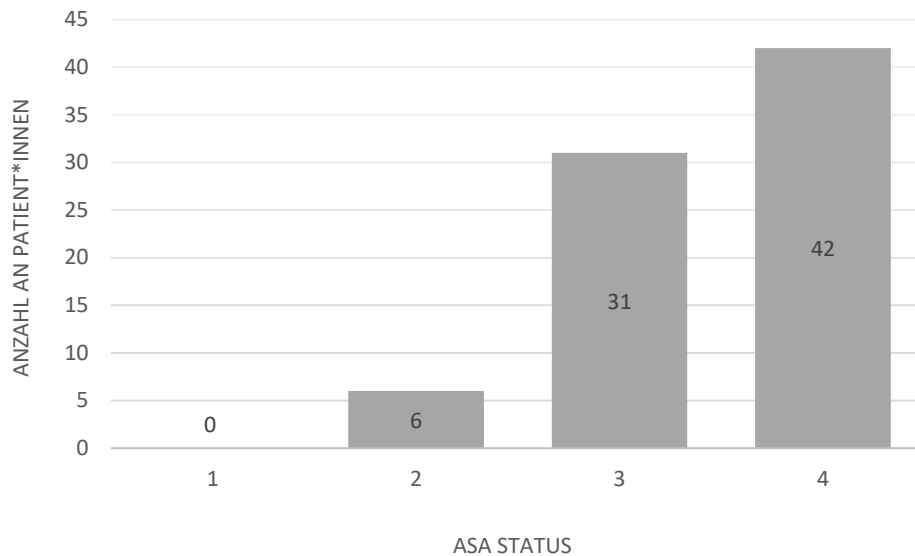


Abbildung 2: Graphische Darstellung des ASA Status.

Der BMI der Patient*innen betrug im Median 26 (Minimum 18 – Maximum 44), der ASA Status betrug im Median 4 (Minimum 2 – Maximum 4) und ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Operation war der MELD Score im Median 12 (Minimum 0 – Maximum 34). Der stationäre Aufenthalt der Patient*innen betrug im Median 20 Tage (Minimum 10 – Maximum 394).

Im Median waren die Patient*innen postoperativ 3 Tage auf der Intensivstation und 16 Tage auf der Normalstation. Die kürzeste Liegedauer auf der Intensivstation war 1 Tag, die längste 261 Tage. 3 Patient*innen verbrachten keinen Tag auf der Normalstation und verstarben während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation, das Maximum der Liegedauer auf der Normalstation betrug 133 Tage.

Die Operationsdauer war im Median 282 Minuten (Minimum 171 – Maximum 490), die Dauer der Anästhesie im Median 411 Minuten (Minimum 271 – Maximum 603).

3.2 Zahnärztliche Herdbefundung vor Operation

Von den eingeschlossenen 79 Patient*innen wurde bei 52 Patient*innen ein Herdbefund an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz vor Listung zur Lebertransplantation durchgeführt, bei 27 Patient*innen war kein Herdbefund vorliegend (siehe Abbildung 3). Im Median wurde der Herdbefund 100 Tage vor der operativen Lebertransplantation erhoben (Minimum 15 – Maximum 1356).

HERDBEFUND UNIVERSITÄTSKLINIK

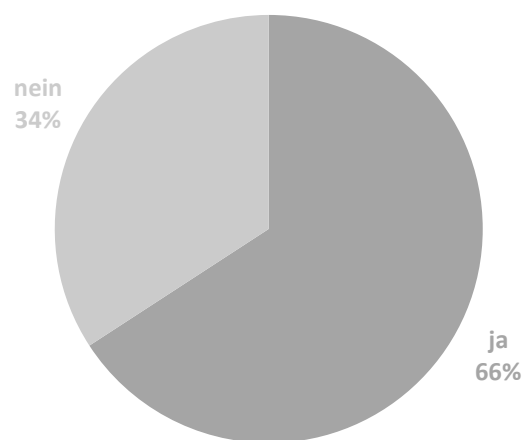


Abbildung 3: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils an Patient*innen bezüglich einer an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz durchgeführten Herdbefundung.

Von den 52 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit begutachteten Patient*innen waren 4 Patient*innen zahnlos, 3 Patient*innen waren mit 32 Zähnen vollbezahnt. Im Median hatten die Patient*innen zum Zeitpunkt der Herdbefundung 22 Zähne.

Fünf der 52 Patient*innen hatten zumindest ein Zahnimplantat, wobei ein Patient 10 Implantate, ein Patient 9, ein Patient 4 und ein Patient 2 Implantate aufgewiesen hat.

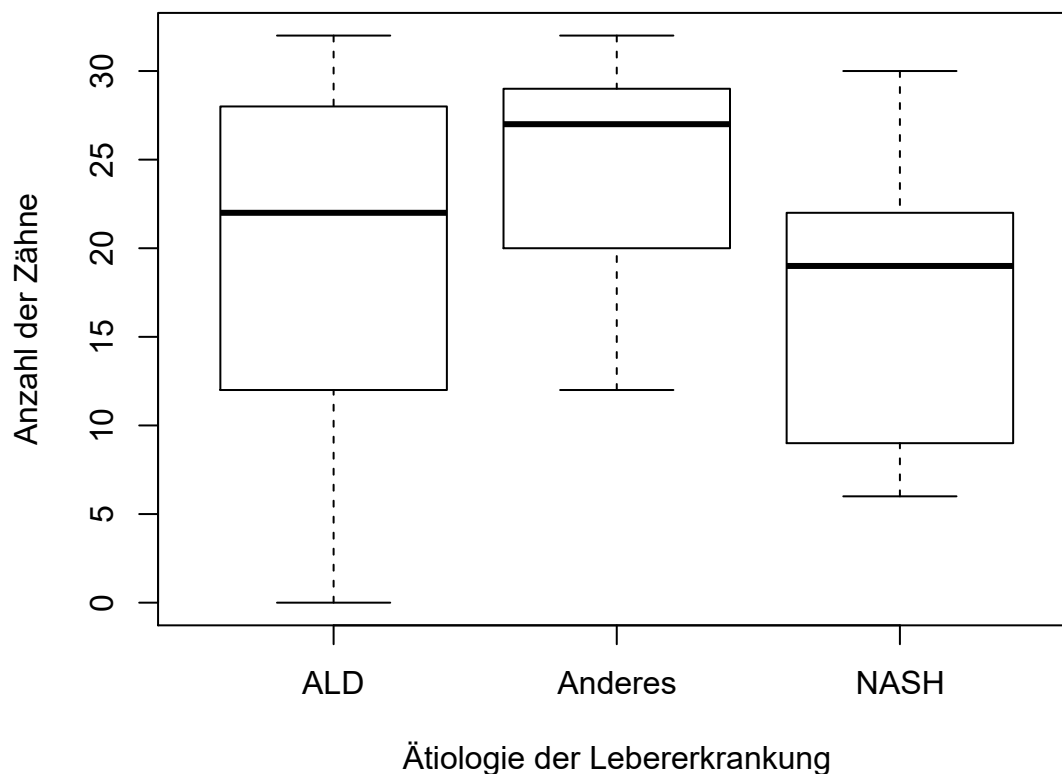


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Anzahl der Zähne der Patient*innen bezogen auf die Ätiologie der Leberschädigung.

Abbildung 4 zeigt die Anzahl der Zähne bezogen auf die Ätiologie der Leberschädigung anhand von Boxplots dargestellt.

Mittels linearer Regression wurde der Einfluss der Ätiologie der Lebererkrankung als Kovariate und zweier möglicher Confounder (Alter und Geschlecht) auf die Anzahl der Zähne als abhängige Variable untersucht. Es zeigte sich hierbei ein statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der Zähne. Das Geschlecht sowie die Ätiologie der Lebererkrankung hatten keinen signifikant statistischen Einfluss auf die Anzahl der Zähne.

Abbildung 5 zeigt den negativen Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der Zähne mit eingezeichneter Regressionsgeraden des beschriebenen Regressionsmodells.

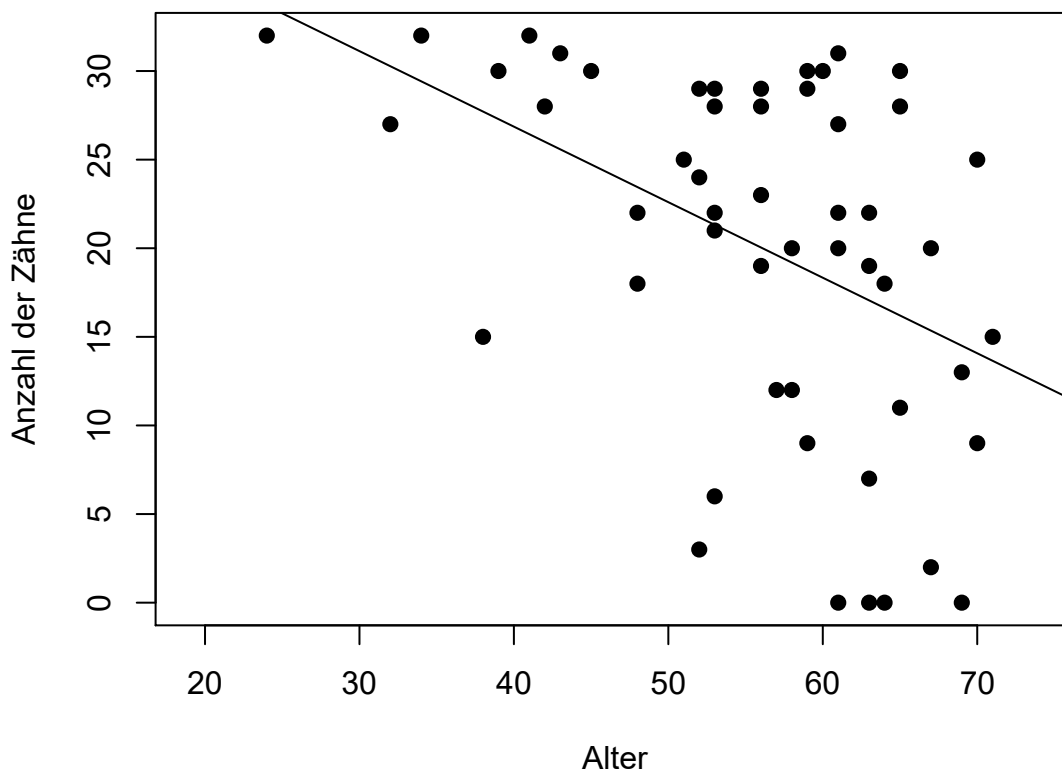


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Anzahl der Zähne bezogen auf das Alter der Patient*innen mit eingezeichneter Regressionsgeraden.

Der DMF-T betrug im Median 21 (Minimum 4 – Maximum 28). Insgesamt 13 Patient*innen hatten einen DMF-T von 28. Abbildung 6 zeigt den DMF-T in Bezug zur Ätiologie der Lebererkrankung. Analog zur Anzahl der Zähne wurde mittels linearer Regression der Einfluss der Ätiologie der Lebererkrankung sowie Alter und Geschlecht auf den DMF-T untersucht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und DMF-T. Geschlecht und Ätiologie der Lebererkrankung zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss. Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang des Alters mit dem DMF-T mit eingezeichneter Regressionsgeraden des beschriebenen Regressionsmodells.

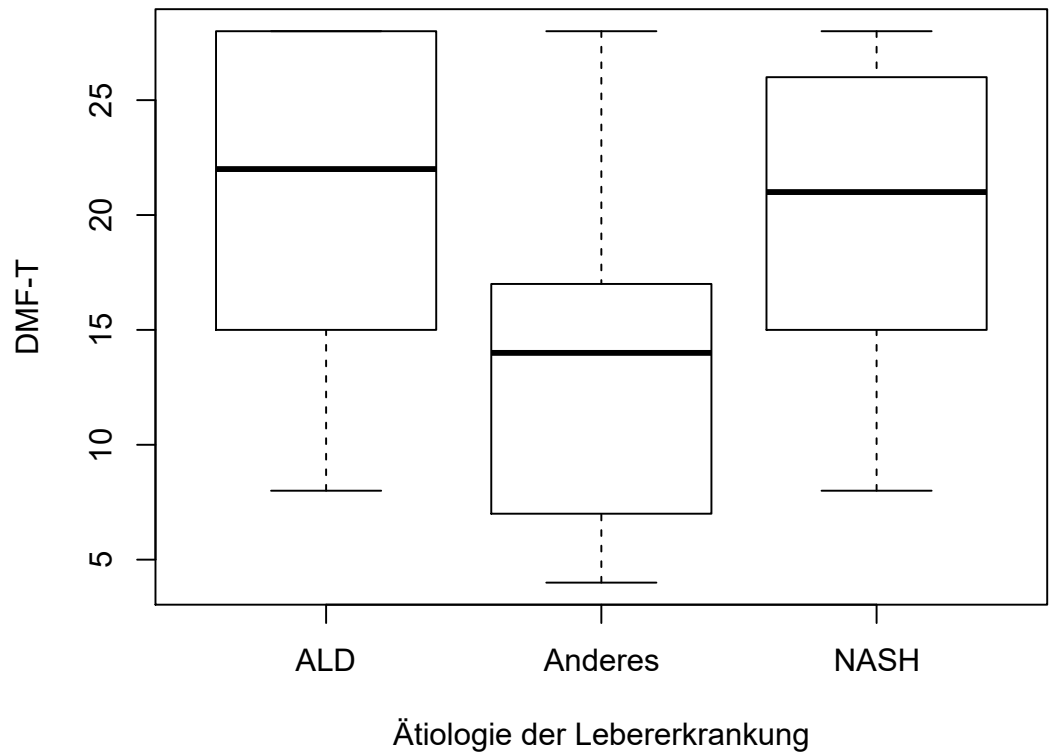


Abbildung 6: Graphische Darstellung des DMF-T der Patient*innen bezogen auf die Ätiologie der Leberschädigung.

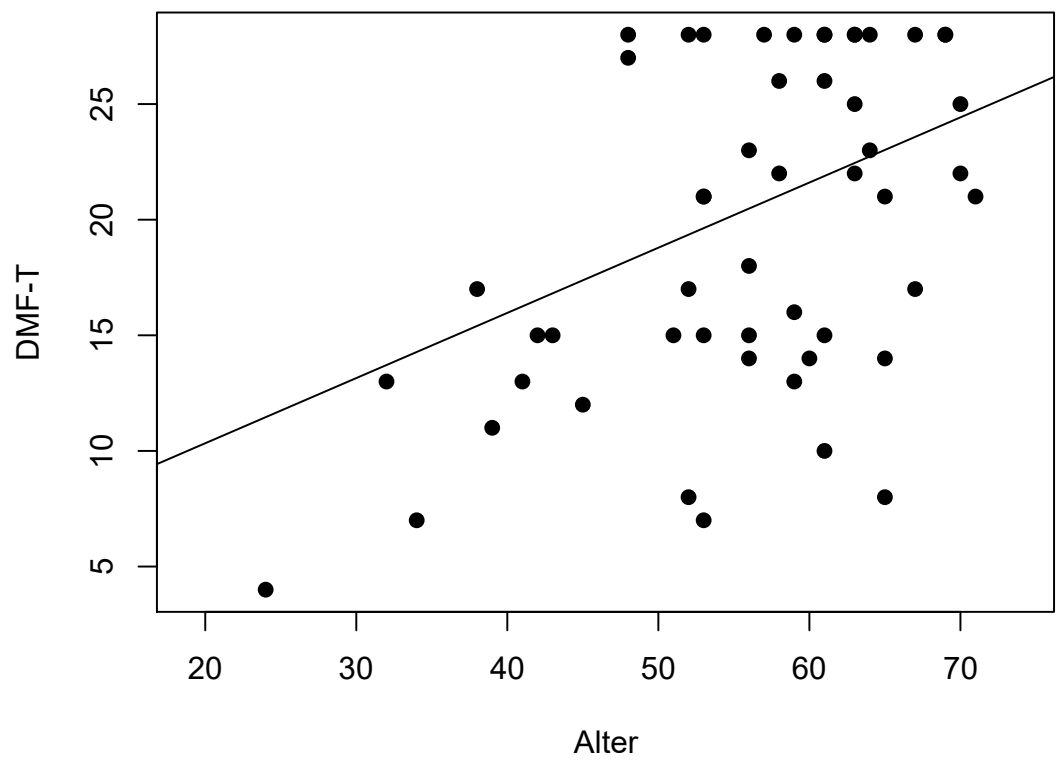


Abbildung 7: Graphische Darstellung des DMF-T bezogen auf das Alter der Patient*innen mit eingezeichneter Regressionsgeraden.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über den weiteren Zahnstatus der untersuchten Patient*innen. Für jede Kategorie – repräsentiert durch eine Zeile – ist die Gesamtanzahl an Patient*innen angegeben, die zumindest einen Zahn dieser Kategorie aufgewiesen haben, der prozentuale Anteil an betroffenen Patient*innen in dieser Kategorie bezogen auf alle 52 begutachteten Patient*innen sowie die Gesamtanzahl der auf diese Kategorie zutreffenden Zähne. Weiters kann der Tabelle entnommen werden, wie viele Patient*innen jeweils wie viele Zähne einer speziellen Kategorie aufgewiesen haben.

Tabelle 5: Überblick über den Zahnstatus aller Patient*innen.

Anzahl der Zähne:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Teilretinierte Zähne 3 Patient*innen – 6% 9 Zähne	1			2													
Retinierte Zähne 11 Patient*innen – 21% 17 Zähne	6	4	1														
Wurzelreste 13 Patient*innen – 25% 50 Zähne	5		2	1	1		3		1								
Beherdete Zähne 27 Patient*innen – 52% 61 Zähne	15	4	3	2		1	1	1									
Devitale Zähne 43 Patient*innen – 83% 209 Zähne	10	8	5		3	3	3	5	1	2	1						2
Kariöse Zähne 36 Patient*innen – 69% 172 Zähne	4	7	6	4	2	4	2		2	2	2	1					
Wurzelkanalbehandelte Zähne 40 Patienten*innen – 77% 126 Zähne	14	9	5	3	1	1	4	1	1		1						

Von allen 40 Patient*innen mit 126 wurzelkanalbehandelten Zähnen zeigte sich die Wurzelkanalbehandlung bei 65 Zähnen (52%) radiologisch suffizient, bei 61 Zähnen (48%) insuffizient.

WURZELKANALBEHANDELTE ZÄHNE

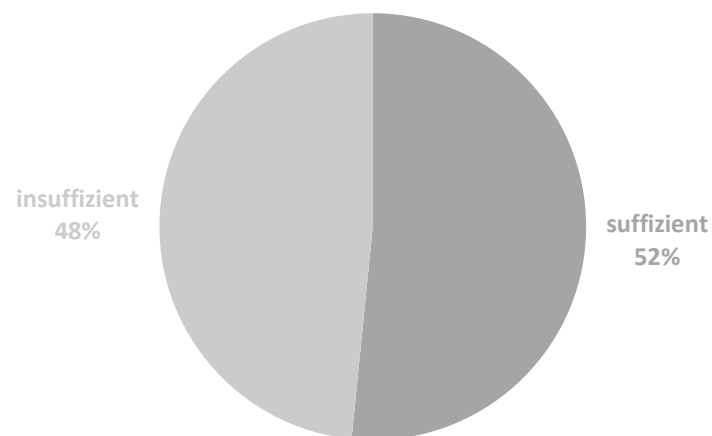


Abbildung 8: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils an wurzelkanalbehandelten Zähnen, deren Wurzelkanalbehandlung radiologisch suffizient oder insuffizient war.

3.3 Zahnärztlicher Sanierungsbedarf

Von den 52 Patient*innen, an denen eine Herdbefundung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz durchgeführt wurde, ist bei 37 Patient*innen (71%) ein Sanierungsbedarf festgestellt worden.

Es wurde 26 von 52 Patient*innen (50%) empfohlen, zumindest an einem Zahn eine Füllungstherapie durchführen zu lassen. Insgesamt zeigten sich 97 Zähne mittels konservativer Füllungstherapie zu versorgen. Dies entspricht 3,7 Zähne pro Patient*in (Minimum 1 – Maximum 11).

67% aller begutachteten Patient*innen (35 Patienten) wurde empfohlen, zumindest einen Zahn extrahieren zu lassen (Minimum 1 – Maximum 18). In Summe mussten 148 Zähne bei diesen Patienten*innen extrahiert werden, dies entspricht 4,2 Zähne pro Patient*in.

7 Patient*innen (14%) wurde empfohlen, zumindest an einem Zahn eine Wurzelkanalbehandlung durchführen zu lassen (Minimum 1 – Maximum 3). Insgesamt mussten 10 Zähne mittels Wurzelkanalbehandlung therapiert werden, dies entspricht 1,4 Zähne pro Patient*in.

Eine Wurzelspitzenresektion wurde 5 Patient*innen (10%) empfohlen. 4 Patient*innen wurde eine Wurzelspitzenresektion an jeweils einem Zahn empfohlen, einem Patienten an 5 Zähnen. Dies entspricht 1,8 Zähne pro Patient*in.

Abbildung 9 zeigt den Sanierungsbedarf in Bezug auf alle begutachteten Zähne.

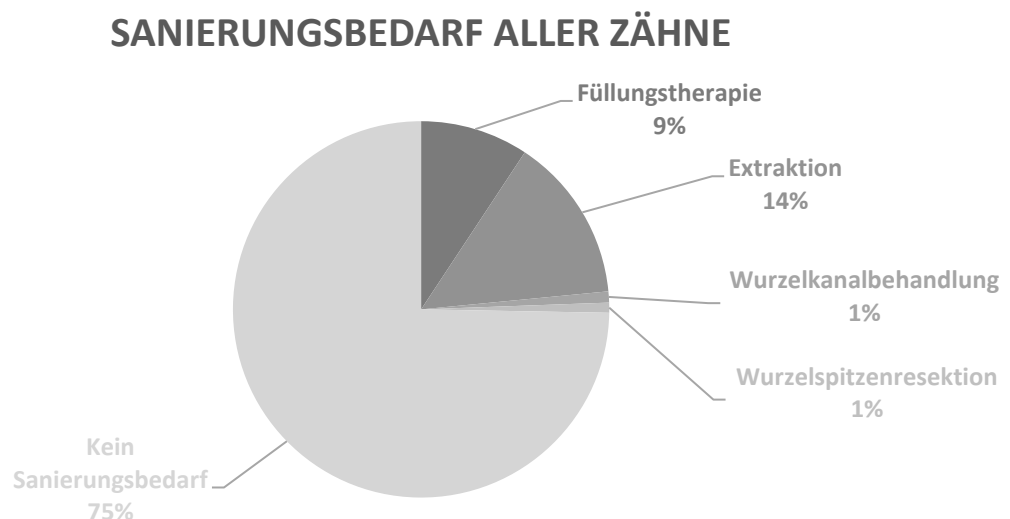


Abbildung 9: Graphische Darstellung in Prozent des etwaig notwendigen Sanierungsbedarfs in Bezug auf alle untersuchten Zähne der begutachteten Patient*innen.

3.4 Zahnärztliche Herdsanierung

Die Patient*innen wurden anhand der präoperativ durchgeführten Herdsanierungen bzw. anhand der vorliegenden Herdbefunde und Dokumente bezüglich des dentalen Status zum Zeitpunkt der Lebertransplantation in drei Kategorien eingeteilt. Patient*innen ohne entzündlichem dentalen Fokus bzw. nach dentaler Herdsanierung wurden in die Kategorie „saniert“ eingeteilt, Patient*innen bei denen trotz vorhandenem Fokus keine Herdsanierung stattgefunden hat in die Gruppe „nicht saniert“ eingeteilt. Patient*innen bei denen keine klare Dokumentation über eine durchgeführte Herdbegutachtung bzw. Herdsanierung vorhanden war bzw. diese fraglich durchgeführt wurde, wurden in die Kategorie „fraglich saniert“ eingeteilt.

Abbildung 10 stellt die Anzahl an sanierten, fraglich sanierten und nicht sanierten Patient*innen im Gesamten, sowie differenziert nach Patient*innen dar, an denen eine Herdbefundung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit durchgeführt wurde bzw. nach Patient*innen, deren Herdbefund auswärts erhoben wurde. Alle 8 Patient*innen, deren zahnärztliche Herdbefundung an der Universitätsklinik durchgeführt wurde und die als „fraglich saniert“ kategorisiert sind, suchten niedergelassene Zahnärzt*innen zur Behandlung auf.

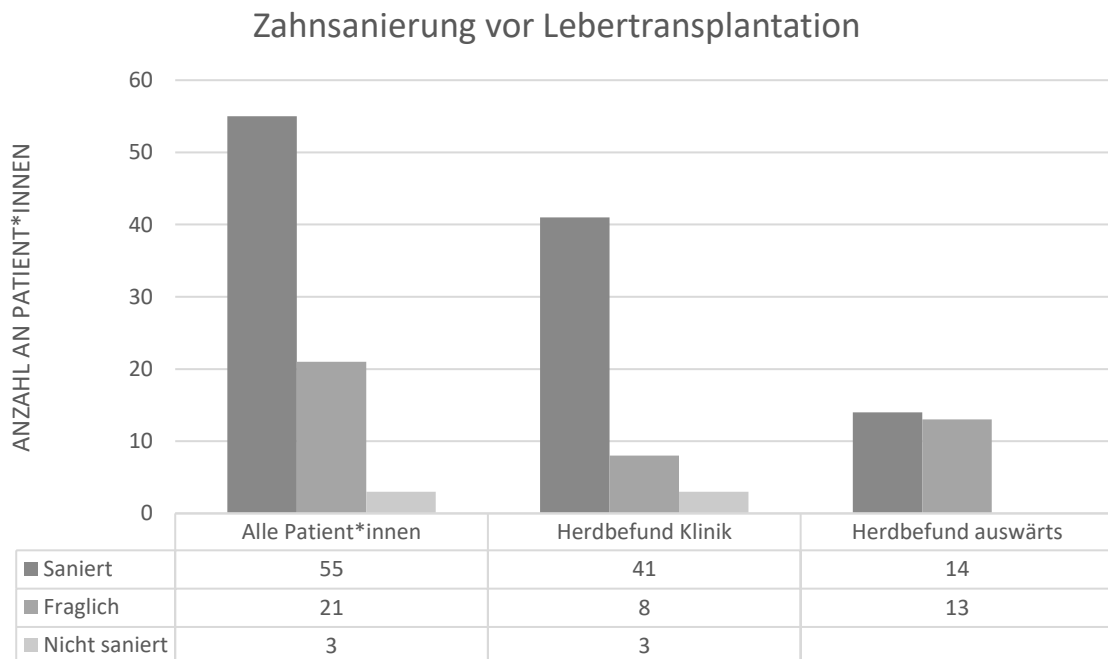


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Aufteilung an sanierten, fraglich sanierten sowie nicht sanierten Patient*innen.

Abbildung 11 zeigt die Zahnsanierung prozentuell dargestellt aufgeteilt auf die oben genannten Gruppen.

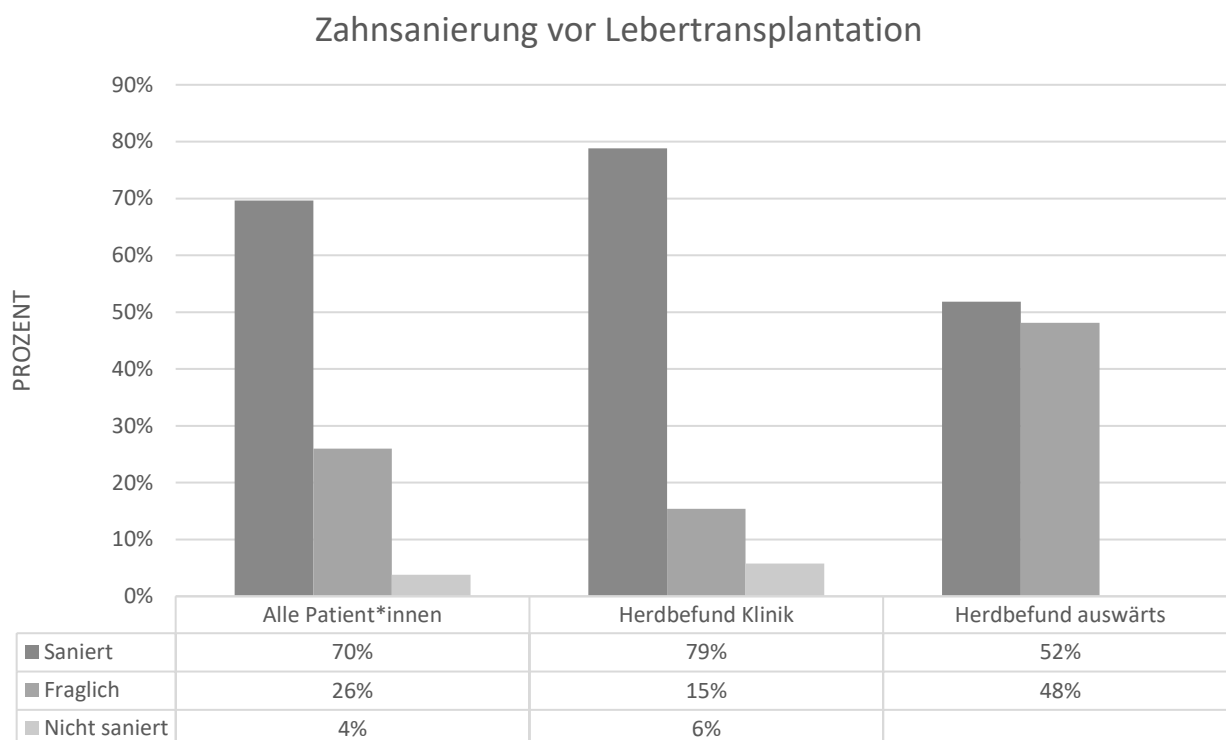


Abbildung 11: Graphische Darstellung der prozentuellen Aufteilung an sanierten, fraglich sanierten sowie nicht sanierten Patient*innen.

Bei 26 Patient*innen wurde die Herdsanierung vor Lebertransplantation an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz durchgeführt. Bei diesen Patient*innen wurde in Summe an 8 Zähnen eine Wurzelspitzenresektion durchgeführt und es wurden 114 Zähne extrahiert. In Summe benötigten diese 26 Patient*innen 50 Termine, wobei sich die Patient*innen an 44 Terminen davon in stationärer ärztlicher Behandlung befanden.

9 Patient*innen mussten für insgesamt 14 Termine speziell zur perioperativen Gerinnungsoptimierung vor Durchführung der zahnärztlichen Sanierung stationär aufgenommen werden.

Bis auf einen Patienten, der mittels lokaler hämostyptischer Maßnahmen bei Auftreten einer lokalen Blutung drei Tage nach Extraktion von drei Zähnen erfolgreich behandelt wurde, ereigneten sich keine weiteren Komplikationen nach Herdsanierung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz.

3.5 Infektionsgeschehen

Bei keine*r der 79 Patient*innen konnte in den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation eine symptomatische Infektionserkrankung im Mundbereich beobachtet werden.

Bei 26 Patient*innen (33%) zeigte sich ein allgemein postoperatives infektiöses Geschehen, davon konnte in 69% der Fälle (18 Patient*innen) ein klinischer Fokus festgestellt werden, in 31% der Fälle (8 Patienten) zeigte sich kein eindeutiger klinischer Fokus für die Entzündung. 21 Patientinnen mit postoperativer Infektion waren weiblich, 5 Patienten männlich. Dies entspricht einer Infektionsrate von 32% bei Männern und 38% bei Frauen. Alle 8 Patienten mit postoperativer Infektion ohne klinischen Fokus waren Männer.

Eine innerhalb drei postoperativer Monate auftretende Infektion mit bakteriellem Erregernachweis mittels positiver Blutkultur konnte bei insgesamt 6, allesamt männliche, Patienten (8%) erhoben werden. Tabelle 6 gibt einen Überblick über den klinischen Fokus des Entzündungsgeschehens sowie über die mittels Blutkultur nachgewiesenen Erreger dieser 6 Patienten.

Tabelle 6: Klinischer Fokus und nachgewiesene Erreger mittels Blutkultur.

	Klinischer Fokus	Erreger in Blutkultur
Patient 1	Pneumonie	Staphylococcus hominis & epidermidis
Patient 2	Abszessformation Leber	Bacteroides fragilis
Patient 3	Cholangitis, Abszessformation Leber	Enterococcus (E.) faecium
Patient 4	Cholangitis	E. faecium
Patient 5	Colon ascendens Perforation	E. faecium
Patient 6	Peritonitis	E. faecium, Candida krusei, E. coli, Pseudomonas aeruginosa

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Herdbefundung (im Median 100 Tage vor Lebertransplantation – siehe Kapitel 3.2) und dem Auftreten von postoperativen Infektionen allgemein, ohne klinischen Fokus sowie Blutkultur-positiven Infektionen untersucht, wobei sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab. Ebenso zeigte sich mittels Exaktem Test nach Fisher kein signifikanter Zusammenhang des Geschlechts mit dem Auftreten dieser postoperativen Infektionen.

Von den 6 Patienten, die an einer Blutkultur-positiven Infektion erkrankten, wurde die Lebertransplantation an 5 dental sanierten Patienten durchgeführt. Einer dieser Patienten war zum Zeitpunkt der Lebertransplantation dental nicht saniert. Bei den 8 Patienten mit postoperativem Entzündungsgeschehen ohne klinischen Fokus zeigten sich ein Patient fraglich saniert, 7 Patienten saniert. Mittels exaktem Test nach Fisher konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahnsanierung und dem Auftreten einer Blutkultur-positiven postoperativen Infektion sowie dem Auftreten einer postoperativen Infektion ohne klinischen Fokus gezeigt werden.

Bezogen auf den Zusammenhang der Zahnsanierung mit dem Auftreten von allgemeinen postoperativen Infektionen zeigt sich der in der folgenden Tabelle dargestellte Zusammenhang:

Tabelle 7: Anzahl der postoperativen Infektionen in Zusammenhang mit der präoperativen Zahnsanierung.

Zahnsanierung	Postoperative Infektion	Keine postoperative Infektion
Saniert	20 (36%)	35 (64%)
Fraglich saniert	3 (14%)	18 (86%)
Nicht saniert	3 (100%)	0 (0%)

Mittels Exaktem Test nach Fisher wurde die Abhängigkeit zwischen der Zahnsanierung und dem Auftreten einer postoperativen Infektion untersucht. Es zeigte sich hierbei ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($P=0,00695$).

Auf Grund der geringen Fallzahl und der damit verbundenen Gruppenverteilung und einhergehenden möglichen Beeinflussung des Exakten Tests nach Fisher wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse eine weitere Auswertung durchgeführt, in der die Patient*innen der Kategorie „fraglich saniert“ und „nicht saniert“ in eine gemeinsame Kategorie zusammengefügt wurden. Mittels Exaktem Test nach Fisher wurde dann erneut der Zusammenhang zwischen der Zahnsanierung („saniert“ bzw. „fraglich/nicht saniert“) und dem Auftreten von postoperativen Infektionen, dem Auftreten von postoperativen Infektionen mit unklarem Fokus sowie dem Auftreten von Blutkultur-positiven Infektionen untersucht. Es zeigte sich in keiner dieser Untersuchungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Um im Sinne einer hypothesengenerierenden univariaten Analyse mögliche Risikofaktoren ausfindig zu machen, die einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Infektionen haben könnten, wurde mittels logistischer Regression für jeden möglichen Faktor ein Zusammenhang mit dem Auftreten von allgemein postoperativen Infektionen untersucht. Da Blutkultur-positive Infektionen nur bei 6 Patienten und postoperative Infektionen mit unklarem Fokus nur bei 8 Patienten aufgetreten sind, wurde auf Grund der geringen Fallzahl und der daraus resultierenden geringen Aussagekraft bezüglich dieser Variablen auf eine hypothesengenerierende univariate Analyse verzichtet.

Es zeigte sich hierbei, dass die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes der Patient*innen ($P=0,006$) bzw. die Dauer des Aufenthaltes der Patient*innen auf der Normalstation ($P=0,002$) signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion darstellten. Das Geschlecht, der Zeitpunkt der Herdbefundung sowie die Zahnsanierung vor Lebertransplantation zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Infektionen. Tabelle 8 zeigt die P-Werte aller getesteten, möglichen Einflussfaktoren.

Tabelle 8: P-Werte möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion.

Variable	P-Wert
<i>Dentaler Befund vor Lebertransplantation</i>	
Fraglich vs. saniert	0,072
Fraglich vs. nicht saniert	0,989
<i>Ätiologie der Leberschädigung</i>	
ALD vs. Anderes	0,877
ALD vs. NASH	1,000
Vorhandensein eines HCC	0,813
Alter	0,153
Geschlecht	0,642
BMI	0,946
MELD Score	0,811
Operationsdauer	0,244
Anästhesiedauer	0,241
Liegedauer gesamt	0,006*
Liegedauer Normalstation	0,002*
Liegedauer Intensivstation	0,068
Durchführung Herdbefundung an der Universitätsklinik Graz	0,343
Zeitpunkt der Herdbefundung	0,577
Anzahl an Zähnen	0,695
DMF-T	0,576
Anzahl an behandelten Zähne	0,714
Anzahl an Wurzelresten	0,206
Anzahl der extrahierten Zähne	0,605

*P<0,05

4 Diskussion

4.1 Postoperative Infektionen nach Lebertransplantation

In der Literatur werden Infektionsraten nach Lebertransplantation innerhalb eines postoperativen Jahres von über 50% und mehr beschrieben, so dass die postoperative Infektion mit einer hohen Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation vergesellschaftet ist, die vor allem auch auf die postoperativ notwendige Immunsuppression zurückzuführen ist (Aberg et al., 2011, Saner et al., 2008, Talwani et al., 2011). Um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, wird bereits intraoperativ mit der Verabreichung von immunmodulierenden Medikamenten begonnen und nach verstärkter Immunsuppression innerhalb der ersten postoperativen Tage im Rahmen der Induktionstherapie die Immunsuppression als Basisimmunsuppression lebenslang fortgesetzt. Neben der häufig eingesetzten Kombination eines Calcineurininhibitors wie Tacrolimus oder Ciclosporin gemeinsam mit dem Purinsynthesehemmer Mycophenolat Mofetil werden vor allem in den ersten drei postoperativen Monaten anfangs hochdosierte Steroide verabreicht, die im Idealfall innerhalb weniger Monate langsam ausgeschlichen werden, um so eine steroidfreie Basisimmunsuppression zu ermöglichen (Schrem et al., 2009, Taylor et al., 2005).

Im Hinblick auf ein mögliches Infektionsgeschehen stellen somit vor allem die ersten postoperativen Monate eine für die Patient*innen besonders kritische Zeit dar. Es gilt vor allem in dieser Zeit im Sinne einer Infektionsprophylaxe Patient*innen vor neu auftretenden Infektionen zu schützen. Doch es sollten bereits vor Transplantation bei Patient*innen präoperativ vorhandene Infektionsherde eliminiert werden, um eine Exazerbation dieser Entzündungsherde nach Lebertransplantation unter der postoperativen Immunsuppression zu vermeiden (Fishman, 2007). Auf dieser Überlegung begründet sich auch die vor Organtransplantation durchgeführte zahnärztliche Herdbefundung und Herdsanierung. Sie dient dazu, präoperativ bestehende, oftmals klinisch unauffällige, entzündliche Veränderungen – „Foci“ – vor Lebertransplantation zu diagnostizieren und zu therapieren, um so ein mögliches postoperatives Aufflammen dieser Herde und die daraus resultierende klinische Infektion unter der postoperativen Immunsuppression zu vermeiden.

4.2 Zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation

Das Vorgehen der präoperativen Sanierung bestehender dentaler Entzündungsherde vor Lebertransplantation, um ein Aufflammen durch die postoperative Immunsuppression zu verhindern, basiert auf Beobachtungen anderer, bereits etablierter Prophylaxekonzepten wie der Endokarditisprophylaxe.

Die Empfehlungen zur Vermeidung einer Endokarditis beruhen hierbei auf dem in einer Studie mit einem über 15.000 Patient*innen umfassenden Kollektiv gezeigten Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen mit dem zahnärztlichen Befund und werden im Rahmen einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde strukturiert dargelegt (Vedin et al., 2016, Deppe et al., 2017). Im Gegenzug dazu fehlt jedoch diese wissenschaftliche Evidenz zur zahnärztlichen Herdsanierung vor Lebertransplantation, und folglich sind auch evidenzbasierte Leitlinien zu diesem Thema nicht vorhanden. Zwar gibt es Studien, die eine zahnärztliche Herdsanierung im Sinne der Infektionsprophylaxe vor Organtransplantation befürworten, doch der Benefit dieser zahnärztlichen Sanierung ist wissenschaftlich nicht durch zweifelsfreie Studien belegt, wodurch die Herdsanierung vor Lebertransplantation vielmehr als gelebte Praxis zu bezeichnen ist, die noch dazu auf Grund der fehlenden Leitlinien an vielen Kliniken unterschiedlich gehandhabt wird (Otten, 1998, Lins et al., 2011, Rustemeyer und Bremerich, 2007, Helenius-Hietala et al., 2013, Guggenheimer et al., 2005, Kauffels et al., 2017, Schmickler et al., 2016)

Zudem gestaltet sich auf Grund des speziellen Patientenkollektivs die präoperative dentale Herdsanierung vor Lebertransplantation generell schwierig, wobei wegen der oft mangelnden Mundgesundheit gleichzeitig ein hoher Sanierungsbedarf besteht. In der vorliegenden Arbeit betrug der DMF-T der Patient*innen, die an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz saniert wurden, im Median 21 bzw. 19,5 im Mittelwert und bei insgesamt 13 Patient*innen betrug der DMF-T 28.

Vier Patient*innen waren zahnlos, und im Median hatten die Patient*innen zum Zeitpunkt der Herdbefundung 22 Zähne, im Mittel 20 Zähne. Vergleicht man diese Werte mit der Gesamtpopulation, so zeigt sich der dental deutlich schlechtere Zustand der Patient*innen vor Lebertransplantation. Im Rahmen der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie zeigte sich im Mittel ein DMF-T von 11,2 bei 35-44 Jährigen, sowie im Mittel ein DMF-T von 17,7 bei 65-74 Jährigen (Jordan und Micheelis, 2016).

Von den 65-74 Jährigen hatten 13% einen DMF-T über 27, in der vorliegenden Arbeit hatten 13 der 52 Patient*innen einen DMF-T größer als 27, dies entspricht mit 25% fast dem Doppelten.

Im Rahmen der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie zeigten sich bei 65-74 Jährigen im Schnitt 0,5 kariöse – das Dentin nicht erreichende - Zahnläsionen pro Patient*in, in der vorliegenden Arbeit wiesen 52 Patient*innen gesamt 172 kariös zerstörte Zähne auf, wobei 36 Patient*innen diese 172 kariösen Zähne aufwiesen. Im Schnitt ergibt dies in der vorliegenden Arbeit 3,3 kariöse Zähne pro Patient*in. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit keine Unterscheidung in kariöse Läsionen, die das Dentin erreichen, und kariöse Läsionen ohne Erreichung des Dentins auf Grund des retrospektiven Designs stattfinden konnte und ein direkter Vergleich somit nicht möglich ist, zeigt sich die hohe Kariesprävalenz bei Patient*innen in der vorliegenden Arbeit.

Weiters zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf den DMF-T und auf die Anzahl der Zähne. Bei einem medianen Alter von 59 Jahren zum Zeitpunkt der Lebertransplantation wiesen die Patient*innen in der vorliegenden Arbeit jedoch sogar deutlich schlechtere Werte auf als die ältere Gruppe der 65-74 Jährigen aus der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie.

Auch wenn die Ätiologie der Leberschädigung keinen signifikanten Zusammenhang mit dem DMF-T und der Anzahl der Zähne gezeigt hat, so gab es dennoch einen Trend, dass vor allem Patient*innen mit postäthylischer Leberschädigung weniger Zähne und einen erhöhten DMF-T aufwiesen.

Somit zeigt sich bei Patient*innen vor Lebertransplantation eine vergleichsweise schlechtere Mundgesundheit gepaart mit einem wahrscheinlich höheren Sanierungsbedarf. Verstärkt wird dies durch die oft geringe Compliance der Patient*innen, sowie durch den einhergehenden Lebenswandel und die psychisch belastende Situation der Patient*innen in Zusammenhang mit einer zunehmend schweren, transplantationswürdigen Lebererkrankung. Dies alles führt zu einer noch schlechteren Mundhygiene der Patient*innen vor Lebertransplantation (Guggenheimer et al., 2007).

Doch nicht nur die mangelnde Mundhygiene, die eher geringe Compliance und der hohe Sanierungsbedarf, sondern auch der oft stark reduzierte Allgemeinzustand der vielfach multimorbiden und durch ihre Grunderkrankung in ihrer Belastbarkeit deutlich eingeschränkten Patient*innen stellt eine große Hürde in der zahnärztlichen Herdsanierung dar. Denn durch die vor Lebertransplantation bestehende, eingeschränkte Lebersyntheseleistung leiden die Patient*innen vielfach an einer stark erhöhten Blutungsneigung. Zwar bestehen Empfehlungen zu benötigten Mindestwerten bestimmter Blutparameter, und durch umfassende Gerinnungsabklärungen können vor Herdsanierung notwendige Substitutionen von Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren durchgeführt werden, doch trotz optimaler Vorbereitung besteht das Risiko einer schweren, mitunter lebensbedrohlichen peri- oder postoperativen Blutung (Niederhagen et al., 2003, Cocero et al., 2017, Ziccardi et al., 1991, Rugani, 2018, Acham und Jakse, 2015, Panagiota-Alexia et al., 2017).

Noch dazu ist die Substitution von Blutbestandteilen selbst nicht risikofrei und kann mitunter schwere Komplikationen verursachen. So können auftretende numerische Abnormitäten in Blutgerinnungstests zu ungezielten oder falsch dosierten Substitutionen führen und so das Risiko von thrombotischen Ereignissen nach sich ziehen (De Pietri et al., 2016). Eine so möglicherweise verursachte Thrombose könnte in der Pfortader entstehen und eine akute Dekompensation der Lebererkrankung bedingen und in Folge eine Lebertransplantation unmöglich machen. Dadurch ist zur Durchführung der dentalen Herdsanierung in vielen Fällen ein stationärer Aufenthalt der Patient*innen notwendig, und durch den oft hohen Sanierungsbedarf gepaart mit dem oft erhöhten Blutungsrisiko ist die Durchführung der Herdsanierung an einem Tag oft nicht möglich und erfordert mehrere Termine.

In der vorliegenden Arbeit wurden 26 Patient*innen an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz vor Lebertransplantation dental saniert. Die Sanierungen mussten auf insgesamt 50 Termine aufgeteilt werden, wobei die Patient*innen bei 44 Terminen stationär aufgenommen waren – dies entspricht einer stationären Behandlungsquote von 88%. Bei 9 Patient*innen war an insgesamt 14 Terminen nur zur Durchführung der dentalen Herdsanierung ein separater, stationärer Aufenthalt erforderlich. Dies zeigt die Komplexität der zahnärztlichen Herdsanierung vor Lebertransplantation.

Positiv hervorzuheben ist hierbei die geringe Komplikationsrate nach dentaler Herdsanierung im Rahmen der vorliegenden Studie. Denn bis auf einen Patienten mit postoperativ aufgetretener lokaler Blutung nach Extraktion von drei Zähnen, die mittels lokaler hämostyptischer Maßnahmen erfolgreich behandelt werden konnte, zeigten sich keine weiteren Komplikationen.

Weiters muss auch bedacht werden, dass durch die eingeschränkte Lebersyntheseleistung Störungen des Medikamentenmetabolismus bestehen können sowie eventuell vorhandene Virushepatitiden trotz adäquater Schutzmaßnahmen das Risiko einer möglichen Infektion bergen (Kirch und Horn, 2000, Panagiota-Alexia et al., 2017). All diese Umstände machen Patient*innen vor Lebertransplantation zu Risikopatient*innen und eine zahnärztlich-chirurgische Sanierung vor Lebertransplantation oftmals zur Herausforderung, die aufwendig, komplikationsbehaftet und gelegentlich daher schlicht nicht umsetzbar ist (Amitrano et al., 2002, DiMartini et al., 2004, Lins et al., 2011, Schmalz und Ziebolz, 2016, Schenkel et al., 2017, Rugani, 2018). Somit wundert es nicht, dass Autoren die Frage aufbringen, ob nicht auf Grund der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz und der vor Lebertransplantation komplikationsbehafteten Umstände eine eventuell nötige zahnärztliche Herdsanierung bei Patient*innen erst nach Lebertransplantation durchgeführt werden sollte (Hartl et al., 2012).

4.3 Zusammenhang der dentalen präoperativen Herdsanierung mit postoperativen Infektionen nach Lebertransplantation

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer präoperativ durchgeführten zahnärztlichen Herdsanierung und dem Auftreten von Blutkultur-positiven Infektionen innerhalb von drei Monaten nach Lebertransplantation. Es zeigte sich bei 6 Patienten eine Blutkultur-positive Infektion. Dies entspricht einer Infektionsrate mit nachgewiesener positiver Blutkultur von 8%.

Lokal infektiöse, behandlungsbedürftige Geschehen im Mund-Kieferbereich in den ersten drei postoperativen Monaten traten bei keinen Patient*innen auf.

Bei 10% aller Patienten zeigte sich postoperativ eine Infektion ohne klinischen Fokus. Es zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der präoperativen Zahnsanierung. Beachtet man jedoch jegliches allgemeine infektiöse Geschehen ohne Vorliegen einer positiven Blutkultur, ohne Beschränkung auf den Mund-Kieferbereich und unabhängig eines vorliegenden Fokus, so litten bereits innerhalb von drei postoperativen Monaten 26 Patient*innen nach Lebertransplantation an einer postoperativen Infektion – dies entspricht 29%. Hierbei zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang mit der präoperativ durchgeführten Zahnsanierung. Doch dieses Ergebnis zeigt sich auf Grund der geringen Gruppengröße wenig vertrauenswürdig. So bestand die Gruppe der nicht sanierten aus nur 3 Patient*innen, die alle drei eine postoperative Infektion erlitten haben. Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurden die wenigen nicht sanierten Patient*innen in die Gruppe der fraglich sanierten Patient*innen mitaufgenommen und erneut der statistische Zusammenhang zwischen der Zahnsanierung und dem Auftreten postoperativ Blutkultur-positiver Infektionen, allgemeiner postoperativer Infektionen und postoperativer Infektionen ohne klinischen Fokus untersucht. Es zeigte sich nun in keiner Untersuchung ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Somit muss das erste, signifikante Ergebnis als zweifelhaft angenommen werden und kann nach Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt werden. Noch dazu könnten die Ergebnisse neben der statistischen Problematik der geringen Gruppengrößen auch durch weitere im Folgenden diskutierten Confoundern beeinflusst sein.

Einen möglichen Confounder stellt die, mangels fehlender Leitlinien, große klinische Diskrepanz hinsichtlich der Vorgehensweise der zahnärztlichen Begutachtung sowie der Durchführung etwaiger präoperativer Herdsanierungen vor Lebertransplantation (Guggenheimer et al., 2005) dar. In der vorliegenden Arbeit haben von 79 eingeschlossenen Patient*innen 27 Patient*innen niedergelassene Zahnärzt*innen zur präoperativen dentalen Begutachtung und Sanierung aufgesucht. Dies entspricht mit einem Prozentsatz von 34% circa einem Drittel aller Patient*innen. Auf Grund der bestehenden befundlichen und therapeutischen Unterschiede könnten mögliche Diskrepanzen in der dentalen Herdsanierung einen Einfluss auf die Häufigkeit postoperativer Infektionen gehabt haben. So könnten mögliche an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz geltende therapeutische Empfehlungen und Richtlinien zur dentalen Herdsanierung vor Lebertransplantation von niedergelassenen Kolleg*innen anders interpretiert oder praktiziert worden sein und ausführende Behandler*innen als Confounder fungieren. Weiters zeigte sich in dieser Studie mit 48% bei fast der Hälfte aller auswärts begutachteten Patient*innen keine ausreichende Dokumentation über eine stattgefundenen Herdbefundung, womit diese Patient*innen als „fraglich saniert“ kategorisiert wurden. Unter diesen Aspekten hätte eine reine Befundung an der Klinik neben - zumindest innerklinisch - klaren Richtlinien auch den Vorteil einer vorhandenen und jederzeit abrufbaren Dokumentation dargestellt.

Darüber hinaus differierte der Zeitpunkt der Herdbefundung vor Lebertransplantation unter den Patient*innen erheblich. So reichte der Abstand zwischen Herdbefundung und Operation von 15 bis 1356 Tage, im Median wurde der Herdbefund 100 Tage vor der operativen Lebertransplantation durchgeführt. Bei 16 Patient*innen war die Herdbefundung zumindest ein halbes Jahr vor Lebertransplantation, bei 3 Patient*innen war der Zeitpunkt der Herdbefundung vor Lebertransplantation über 1 Jahr her. Mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Herdbefundung und dem Auftreten von postoperativen Infektionen, dennoch könnte der Abstand zwischen der Herdbefundung und der Lebertransplantation einen Confounder darstellen.

Weiters zeigte sich in Bezug auf die in Kapitel 1.3 beschriebene zahnärztliche Herdbegutachtung und Herdsanierung eine oftmals fragliche Dokumentation in Hinblick auf die parodontale Gesundheit.

Bei Sondierungstiefen über 6 Millimeter erfolgte eine Extraktion der betroffenen Zähne, bei Zähnen deren Sondierungstiefe unter 6 Millimeter betrug und eine aktive Entzündung vorhanden war, wurde eine parodontale Therapie über niedergelassene Zahnärzt*innen empfohlen. Die Durchführung dieser Therapie wurde jedoch in keinem Fall dokumentiert und zeigt sich daher fraglich. Auch handelt es sich bei einer parodontalen Therapie um eine zeitlich aufwendige Behandlung, deren Erfolg maßgeblich von der Mitarbeit der Patient*innen abhängt. Bei Patient*innen mit schwerwiegenden Lebererkrankungen, die per se eine dental eingeschränkte Hygienefähigkeit aufweisen, ist eine Besserung der dentalen Hygiene und die Inanspruchnahme einer parodontalen Therapie gepaart mit einer notwendigen Minimierung parodontaler Risikofaktoren besonders in solch einer belastenden Phase wie vor einer Lebertransplantation prinzipiell fraglich (Guggenheimer et al., 2007). Somit könnte eine Parodontitis mit Sondierungstiefen unter 6 Millimeter trotz Herdsanierung weiterhin zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bestanden und als Einflussfaktor in Bezug auf postoperative Infektionen gewirkt haben. Eventuell wäre im Rahmen der Herdbefundung die Erhebung eines einfachen, schnell durchführbaren parodontalen Index wie der Parodontalen Grunduntersuchung (PGU) sinnvoll, um schnell einen Überblick über die parodontale Gesundheit gewährleisten zu können und um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patient*innen schaffen zu können. Bei Bedarf könnten dann weitere, umfassendere parodontal-diagnostische Untersuchungen und eventuell notwendige parodontale Therapien empfohlen werden.

Auch kann ein Zusammenhang auf biologischer Ebene zwischen präoperativ bestehenden dentalen Herden und postoperativ auftretenden Infektionen im gesamten Körper per se nicht abschließend bewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keinerlei postoperative Infektionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, sondern Infektionen, die anderweitige Organe betroffen haben. So könnte – sollten die Infektionen durch dentale Bakterien ausgelöst worden sein – von einer hämatogenen Streuung dieser Bakterien in die betroffenen Organe ausgegangen werden. Ein Einfluss dentaler Entzündungsherde auf die allgemeine Gesundheit ist ein in letzter Zeit wissenschaftlich viel untersuchtes Thema, und es zeigen sich Zusammenhänge zwischen oralen entzündlichen Veränderungen und dem Auftreten von Allgemeinerkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen (Scannapieco et al., 2010, Pizzo et al., 2010, Fisher et al., 2010, Li et al., 2000).

Auch könnten vorhandene dentale Entzündungen über immunmodulierende Faktoren Entzündungen im gesamten Körper verstärken (Offenbacher et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei vier von sechs mittels Blutkultur nachgewiesenen, postoperativen Infektionen *E. faecium* als Erreger.

E. faecium gilt als häufiger Erreger nosokomialer Infektionen und zählt zur ubiquitär vorkommenden Bakterienbesiedelung im Gastrointestinaltrakt, kommt jedoch in geringerer Konzentration auch in der Mundhöhle vor (Agudelo Higuera und Huycke, 2014, Komiyama et al., 2016). Ein Grund für eine Infektion mit *E. faecium* als Erreger könnte auch die häufig angewandte perioperative Antibiotikaphylaxe mittels Cefuroxim sein, denn trotz breitem Wirkspektrum und daher idealer Anwendung als perioperativer Prophylaxe zeigen Cephalosporine naturgemäß keine Wirksamkeit gegen Enterococci.

Unabhängig von der vorliegenden Arbeit, in der sich kein signifikanter Zusammenhang der präoperativen Zahnsanierung und dem Auftreten von postoperativ Blutkultur-positiven Infektionen zeigt, ist allgemein ein möglicher dental-kausaler Ursprung der aufgetretenen postoperativen Infektionen bzw. eine infektionssteigernde Auswirkung somit prinzipiell denkbar, jedoch nicht zuletzt auch auf Grund der multiplen möglichen weiteren Einflussfaktoren eine Kausalität zwischen subklinisch vorbestehenden, dentalen Foci und möglichen nach Lebertransplantation auftretenden, klinischen Infektionen nicht sicher beweisbar.

Um im Sinne einer Hypothesengenerierung mögliche weitere Risikofaktoren zu bestimmen, die in der vorliegenden Arbeit einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Infektionen gehabt haben, erfolgte für jede als möglichen Prädiktor in Frage kommende Variable die Untersuchung mittels univariater logistischer Regression auf einen eventuell signifikanten Zusammenhang (siehe Kapitel 3.5).

Neben den Variablen „Geschlecht“ und „Zeitpunkt der Herdbefundung“, die auch mittels logistischer Regression keinen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Infektionen nach Lebertransplantation gehabt haben, zeigte sich in dieser Untersuchung auch für die Variable der Zahnsanierung vor Lebertransplantation kein signifikanter Zusammenhang. Dies zeigt, dass der initial untersuchte, signifikante Einfluss der Zahnsanierung auf das Auftreten von postoperativen Infektionen mittels Exaktem Test nach Fisher durch die Gruppenverteilung beeinflusst war und nach Sensitivitätsanalyse sowie auch mittels logistischer Regression das Ergebnis dieses Tests nicht bestätigt werden konnte.

Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Infektionen stellten die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes der Patient*innen bzw. die Dauer des Aufenthaltes der Patient*innen auf der Normalstation dar.

Grundsätzlich ist jeglicher stationäre Aufenthalt ein Risiko für eine allgemeine bzw. eine nosokomiale Infektion (Emori und Gaynes, 1993), wobei mit zunehmender Länge des stationären Aufenthaltes die Wahrscheinlichkeit an einer Infektion zu erkranken steigt (Jeon et al., 2012, Delgado-Rodriguez et al., 1990). Auch in Untersuchungen anderer Autoren zeigen sich Hinweise für einen Zusammenhang der Länge des stationären Aufenthaltes und dem Auftreten postoperativer Infektionen nach Lebertransplantation, wobei im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit manche Autoren auch einen signifikanten Einfluss der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation zeigen konnten (van Hoek et al., 2012, Amiri et al., 2020, Zhang et al., 2020). Der Zusammenhang zwischen der Dauer des stationären Aufenthaltes sowie dem Auftreten postoperativer Infektionen nach Lebertransplantation zeigt jedoch eine gegenseitige Beeinflussung beider Variablen, denn prinzipiell kann ein längerer stationärer Aufenthalt das Risiko erhöhen, während des Aufenthaltes an einer Infektion zu erkranken, doch eine postoperative Infektion kann auch einen verlängerten stationären Aufenthalt zur Folge haben.

Sofern möglich erscheint ein kurzer stationärer Aufenthalt in Bezug auf das Auftreten postoperativer Infektionen nach Lebertransplantation daher sinnvoll, wobei es gilt diesen möglichen Einfluss in weiteren, größeren prospektiv angelegten Studien genauer zu untersuchen.

4.4 Einschränkungen

Die größte Einschränkung der vorliegenden Arbeit stellt das retrospektive Studiendesign dar, so dass niemals der Evidenzgrad einer randomisierten, kontrollierten Studie erreicht werden kann (Kleist, 2010).

Neben dem allgemeinen, mit jeglicher retrospektiven Studie vergesellschafteten Dokumentationsbias, hatte dies im Bereich der Variable „Zahnsanierung“ besondere Bedeutung. Denn hier musste auf Grund der mangelnden zweifelsfreien Dokumentation neben der Ausprägung „saniert“ und „nicht saniert“ eine weitere Ausprägung mit „fraglich saniert“ eingeführt werden. Bei diesen Patient*innen war keine klare Dokumentation über eine durchgeführte Herdbegutachtung bzw. Herdsanierung vorhanden, jedoch erfolgte in allen Fällen eine Listung zur Lebertransplantation.

Auch bei den 52 Patient*innen, an denen eine Herdbefundung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz durchgeführt wurde, erfolgte auf Wunsch von 8 Patient*innen eine in allen Fällen notwendige Herdsanierung bei niedergelassenen Zahnärzt*innen. In allen 8 Fällen ist die Herdsanierung jedoch nicht zweifelsfrei dokumentiert, sodass diese Patient*innen trotz Herdbefundung an der Klinik als „fraglich saniert“ eingestuft werden mussten. Somit führte die fehlende Dokumentation mit dem retrospektiven Studiendesign besonders im Bereich der Zahnsanierung zu einem möglichen Confounder.

Ein weiterer Confounder stellt generell die stattgehabte Herdsanierung an verschiedenen Entitäten dar, da mangels vorhandener Leitlinien ein Unterschied in der Sanierung selbst bestanden haben könnte. Mittels prospektivem Studiendesign könnte ein einheitliches Herdsanierungskonzept bei allen Patient*innen angewandt sowie klar zwischen saniert und nicht saniert unterschieden werden.

Eine weitere Einschränkung stellt die mit 79 Patient*innen eher geringe Fallzahl dar, die zu einer mangelnden Power bei statistischen Auswertungen geführt haben könnte.

Eventuell könnte die postoperative Beobachtungszeit von drei Monaten einen Einfluss in Hinblick auf das Auftreten von Infektionsgeschehen gehabt haben, da mögliche Infektionen erst später aufgetreten sein könnten.

Auf Grund der Phase der höchsten Immunsuppression in den ersten drei postoperativen Monaten nach Lebertransplantation zeigt sich jedoch die klinische Relevanz vor allem bei Infektionen in diesem Zeitraum am größten, weshalb dieser Beobachtungszeitraum gewählt wurde.

4.5 Schlussfolgerung

Die zahnärztliche Herdsanierung vor Lebertransplantation stellt heutzutage eine gelebte Praxis dar. Auf Grund fehlender Leitlinien und nicht zuletzt fehlender wissenschaftlicher Evidenz in Zusammenhang mit dem dental oft wenig Compliance behafteten, gleichzeitig aber oft hoch sanierungsbedürftigen Patientenkollektiv, differieren die Konzepte zur zahnärztlichen Herdbegutachtung und Herdsanierung je nach Zentrum und Behandler*in. Die dentale Herdsanierung der Patient*innen an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz zeigte sich umfangreich und aufwendig, führte jedoch zu keinen schwerwiegenden Komplikationen.

Die vorliegende Arbeit zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer dentalen Herdsanierung vor Lebertransplantation und dem Auftreten von Blutkulturpositiven Infektionen in den ersten drei postoperativen Monaten. Bei keinen Patient*innen traten lokal infektiöse, behandlungsbedürftige Geschehen im Mund-Kieferbereich in den ersten drei postoperativen Monaten auf.

Es zeigte sich initial mittels Exaktem Test nach Fisher ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der dentalen Herdsanierung und dem allgemeinen Auftreten einer postoperativen Infektion innerhalb von drei Monaten nach Lebertransplantation. Nach Sensitivitätsanalyse und mittels logistischer Regression konnte das initiale Ergebnis jedoch nicht bestätigt werden und auf Grund bestehender Confounder sowie der diskutierten möglichen Einschränkungen und der vorliegenden Fallzahl zeigten sich keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Das Ausmaß der präoperativ zahnärztlichen Herdsanierung vor Lebertransplantation bleibt weiterhin bei jedem*r Patient*in eine individuelle Entscheidung. Der klinische Nutzen der präoperativen dentalen Herdsanierung vor Lebertransplantation sowie der durch Hypothesengenerierung in dieser Arbeit gezeigte, möglicherweise für das Auftreten von postoperativen Infektionen bestehende Risikofaktor der Dauer des stationären Aufenthaltes muss in weiteren, groß angelegten, prospektiv randomisierten Studien untersucht werden, um genauere Erkenntnisse zu diesem Thema zu erlangen.

Literaturverzeichnis

- ABERG, F., MAKISALO, H., HOCKERSTEDT, K. & ISONIEMI, H. 2011. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: a 3-decade nationwide experience. *Am J Transplant*, 11, 287-95.
- ACHAM, S. & JAKSE, N. 2015. *Das Grazer Gerinnungskonzept* [Online]. URL: <http://www.ocmr.at/downloads/Gerinnungskonzept2015.pdf> [Zugriffsdatum 13.07.2021].
- AGUDELO HIGUITA, N. I. & HUYCKE, M. M. 2014. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment. In: GILMORE, M. S., CLEWELL, D. B., IKE, Y. & SHANKAR, N. (eds.) *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston.
- AMIRI, M., TOOSI, M. N., MOAZZAMI, B., JAFARIAN, A., SHAHSAVARI, H., JAVAHERIAN, M., DASHTI, H., FAKHAR, N., KARIMI, M. & KHANI, F. 2020. Factors Associated With Length of Hospital Stay Following Liver Transplant Surgery. *Exp Clin Transplant*, 18, 313-319.
- AMITRANO, L., GUARDASCIONE, M. A., BRANCACCIO, V. & BALZANO, A. 2002. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*, 22, 83-96.
- BELGHITI, J., PANIS, Y., SAUVANET, A., GAYET, B. & FEKETE, F. 1992. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*, 175, 270-2.
- COCERO, N., BEZZI, M., MARTINI, S. & CAROSSA, S. 2017. Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *J Oral Maxillofac Surg*, 75, 28-34.
- DE PIETRI, L., BIANCHINI, M., MONTALTI, R., DE MARIA, N., DI MAIRA, T., BEGLIOMINI, B., GERUNDA, G. E., DI BENEDETTO, F., GARCIA-TSAO, G. & VILLA, E. 2016. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*, 63, 566-73.
- DELGADO-RODRIGUEZ, M., BUENO-CAVANILLAS, A., LOPEZ-GIGOSOS, R., DE DIOS LUNA-CASTILLO, J., GUILLEN-SOLVAS, J., MORENO-ABRIL, O., RODRIGUEZ-TUNAS, B., CUETO-ESPINAR, A., RODRIGUEZ-CONTRERAS,

- R., GALVEZ-VARGAS, R. & ET AL. 1990. Hospital stay length as an effect modifier of other risk factors for nosocomial infection. *Eur J Epidemiol*, 6, 34-9.
- DEPPE, H., WOLFF, K.-D. & PISTNER, H. 2017. *S2k-Leitlinie Zahnsanierung vor Herzklappenersatz. Langversion 2.0. AWMF-Registernummer: 007–096* [Online]. URL: <https://www.dgzmk.de/zahnsanierung-vor-herzklappenersatz-s2k-update> [Zugriffsdatum 13.07.2021].
- DIMARTINI, A., DEW, M. A., JAVED, L., FITZGERALD, M. G., JAIN, A. & DAY, N. 2004. Pretransplant psychiatric and medical comorbidity of alcoholic liver disease patients who received liver transplant. *Psychosomatics*, 45, 517-23.
- EMORI, T. G. & GAYNES, R. P. 1993. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*, 6, 428-42.
- FISHER, M. A., BORGNAKKE, W. S. & TAYLOR, G. W. 2010. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19, 519-26.
- FISHMAN, J. A. 2007. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 357, 2601-14.
- GODT. 2021. *Global Observatory on Donation and Transplantation* [Online]. URL: <http://www.transplant-observatory.org/summary/> [Zugriffsdatum 13.07.2021].
- GRIFFITH, B. P., SHAW, B. W., JR., HARDESTY, R. L., IWATSUKI, S., BAHNSON, H. T. & STARZL, T. E. 1985. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*, 160, 270-2.
- GUGGENHEIMER, J., EGHTEHAD, B., CLOSE, J. M., SHAY, C. & FUNG, J. J. 2007. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl*, 13, 280-6.
- GUGGENHEIMER, J., EGHTEHAD, B. & STOCK, D. J. 2003. Dental management of the (solid) organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95, 383-9.
- GUGGENHEIMER, J., MAYHER, D. & EGHTEHAD, B. 2005. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant*, 19, 15-8.
- HARTL, J., SCHERER, M. N., FARKAS, S., LOSS, M., BAIER, L., SCHNITZBAUER, A. A., SCHLITT, H. J., MÜLLER, M. & KIRCHNER, G. I. 2012. Zahnsanierung vor Lebertransplantation: Wirklich notwendig? *Z Gastroenterol*, 50, K080.
- HELENIUS-HIETALA, J., ABERG, F., MEURMAN, J. H. & ISONIEMI, H. 2013. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis*, 19, 271-8.

- JEON, C. Y., NEIDELL, M., JIA, H., SINISI, M. & LARSON, E. 2012. On the role of length of stay in healthcare-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 33, 1213-8.
- JOHNSON, P. 2019. devEMF: EMF Graphics Output Device. R package version 3.6-2.
- JORDAN, R. A. & MICHEELIS, W. 2016. *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V)*, Köln, Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.
- KAUFFELS, A., SCHMALZ, G., KOLLMAR, O., SLOTTA, J. E., WEIG, M., GROSS, U., BADER, O. & ZIEBOLZ, D. 2017. Oral findings and dental behaviour before and after liver transplantation - a single-centre cross-sectional study. *Int Dent J*, 67, 244-251.
- KIRCH, W. & HORN, B. 2000. Patient mit chronischer Leber- und Nierenfunktionseinschränkung. *Zahnärztl Mitteil*, 17, 36-44.
- KLEIST, P. 2010. Bias in Beobachtungsstudien. *Swiss Med Forum*, 10, 580-583.
- KNIEPEISS, D., MÜLLER, H., IBERER, F., SCHAFFELLNER, S., JAKOBY, E., MATHE, Z., STIEGLER, P., SCHREM, H., KAHN, J., KOLLER, S., STADLBAUER-KÖLLNER, V., STAUBER, R., MARKO, T., TALAKIC, E., KRAUSE, R., ZOLLNER-SCHWETZ, I., LACKNER, C., FAZEKAS, C., WAGNER-SKACEL, J., FLICK, H., TOTH, G., ZIRLIK, A., WOLF, I., KOLLMANN, M., TOLLER, W., FICKERT, P. & SCHEMMER, P. 2021. Grazer Manual der Lebertransplantation - in press.
- KOMIYAMA, E. Y., LEPESQUEUR, L. S., YASSUDA, C. G., SAMARANAYAKE, L. P., PARAHITIYAWA, N. B., BALDUCCI, I. & KOGA-ITO, C. Y. 2016. Enterococcus Species in the Oral Cavity: Prevalence, Virulence Factors and Antimicrobial Susceptibility. *PLoS One*, 11, e0163001.
- LI, X., KOLLTVEIT, K. M., TRONSTAD, L. & OLSEN, I. 2000. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*, 13, 547-58.
- LINS, L., BITTENCOURT, P. L., EVANGELISTA, M. A., LINS, R., CODES, L., CAVALCANTI, A. R., PARANA, R. & BASTOS, J. 2011. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplant Proc*, 43, 1319-21.
- MELKOS, A. B., MASSENKEIL, G., NEUHAUS, R., HUMMEL, M., ARNOLD, R. & REICHART, P. A. 2005. Organ Transplantation - Assessment of Dental Procedures. *Oral Biosci Med*, 4, 259-264.

- NIEDERHAGEN, B., WOLFF, M., APPEL, T., VON LINDERN, J. J. & BERGE, S. 2003. Location and sanitation of dental foci in liver transplantation. *Transpl Int*, 16, 173-8.
- OFFENBACHER, S., BARROS, S. P. & BECK, J. D. 2008. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol*, 79, 1577-84.
- OTTEN, J.-E. 1998. Stellungnahme der DGZMK: Zahnsanierung vor und nach Organtransplantation. *DZZ 54 (99)*.
- PANAGIOTA-ALEXIA, M., NIKOS, K., ANNI, G. & LAMBROS, Z. 2017. Dental Management of Patients with Liver Transplant. *EC Dental Science*, 14.2, 41-49.
- PIZZO, G., GUIGLIA, R., LO RUSSO, L. & CAMPISI, G. 2010. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*, 21, 496-502.
- RCORE & TEAM 2017. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Wien, Österreich.
- REVELLE, W. 2018. psych: Procedures for Personality and Psychological Research. Northwestern University, Evanston, Illinois, USA, Version = 1.8.12.
- RSTUDIO & TEAM 2021. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA.
- RUGANI, P. 2018. Herdsanierung bei Risikopatienten. *stomatologi[e]*. Österreichische Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
- RUSTEMEYER, J. & BREMERICH, A. 2007. Necessity of surgical dental foci treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Investig*, 11, 171-4.
- SANER, F. H., OLDE DAMINK, S. W., PAVLAKOVIC, G., VAN DEN BROEK, M. A., RATH, P. M., SOTIROPOULOS, G. C., RADTKE, A., CANBAY, A., PAUL, A., NADALIN, S., MALAGO, M. & BROELSCH, C. E. 2008. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*, 85, 1564-8.
- SCANNAPIECO, F. A., DASANAYAKE, A. P. & CHHUN, N. 2010. "Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases?". *Dent Clin North Am*, 54, 163-81.
- SCHENKEL, J. S., MULLER, N., ROSTETTER, C., GANDER, T. & LUBBERS, H. T. 2017. The organ transplanted patient in the dental clinic. *Swiss Dent J*, 127, 884-886.
- SCHMALZ, G. & ZIEBOLZ, D. 2016. Patienten vor und nach Organtransplantation. *Prophylaxe Journal*, 3, 6-13.

- SCHMICKLER, J., WIDMER, F., KAUFFELS, A., KOLLMAR, O., MAUSBERG, R. F. & ZIEBOLZ, D. 2016. Mundgesundheitszustand und zahnärztlicher Behandlungsbedarf von organtransplantierten Patienten. *Dtsch Zahnärztl Z*, 71, 114-123.
- SCHMIDT, J., MÜLLER, S. A., MEHRABI, A., SCHEMMER, P. & BÜCHLER, M. W. 2008. Orthotope Lebertransplantation. *Chirurg*, 79, 112-120.
- SCHREM, H., BARG-HOCK, H., STRASSBURG, C. P., SCHWARZ, A. & KLEMPNAUER, J. 2009. Nachsorge bei Organtransplantierten *Dtsch Arztebl Int*, 106, 148-155.
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., FULGINITI, V. A., MOON, J. B., BLANCHARD, H., MARTIN, A. J., JR. & PORTER, K. A. 1968. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*, 168, 392-415.
- STARZL, T. E., IWATSUKI, S., VAN THIEL, D. H., GARTNER, J. C., ZITELLI, B. J., MALATAK, J. J., SCHADE, R. R., SHAW, B. W., JR., HAKALA, T. R., ROSENTHAL, J. T. & PORTER, K. A. 1982. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*, 2, 614-36.
- STARZL, T. E., KLINTMALM, G. B., PORTER, K. A., IWATSUKI, S. & SCHROTER, G. P. 1981. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*, 305, 266-9.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., VONKAULLA, K. N., HERMANN, G., BRITTAIN, R. S. & WADDELL, W. R. 1963. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*, 117, 659-76.
- TALWANI, R., GILLIAM, B. L. & HOWELL, C. 2011. Infectious diseases and the liver. *Clin Liver Dis*, 15, 111-30.
- TAYLOR, A. L., WATSON, C. J. & BRADLEY, J. A. 2005. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56, 23-46.
- TZAKIS, A., TODO, S. & STARZL, T. E. 1989. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*, 210, 649-52.
- VAN HOEK, B., DE ROOIJ, B. J. & VERSPAGET, H. W. 2012. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26, 61-72.
- VEDIN, O., HAGSTROM, E., BUDAJ, A., DENCHEV, S., HARRINGTON, R. A., KOENIG, W., SOFFER, J., SRITARA, P., STEBBINS, A., STEWART, R. H., SWART, H. P., VIIGIMAA, M., VINERANU, D., WALLENTIN, L., WHITE, H.

- D., HELD, C. & INVESTIGATORS, S. 2016. Tooth loss is independently associated with poor outcomes in stable coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol*, 23, 839-46.
- WICKHAM, H., FRANÇOIS, R., HENRY, L. & MÜLLER, K. 2018. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 0.7.8.
- WOOD, R. P., OZAKI, C. F., KATZ, S. M., MONSOUR, H. P., JR., DYER, C. H. & JOHNSTON, T. D. 1994. Liver transplantation. The last ten years. *Surg Clin North Am*, 74, 1133-54.
- ZHANG, W., WANG, W., KANG, M., WU, S., LIU, Y., LIAO, Q., XIAO, Y., MA, Y. & XIE, Y. 2020. Bacterial and Fungal Infections After Liver Transplantation: Microbial Epidemiology, Risk Factors for Infection and Death with Infection. *Ann Transplant*, 25, e921591.
- ZICCARDI, V. B., ABUBAKER, A. O., SOTEREANOS, G. C. & PATTERSON, G. T. 1991. Maxillofacial considerations in orthotopic liver transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 71, 21-6.