

**Diplomarbeit**

**Präventiver und therapeutischer Einsatz von  
Antibiotika in der Oralchirurgie unter besonderer  
Bezugnahme auf internistische RisikopatientInnen  
Eine fundierte Übersicht der Empfehlungen aus der aktuellen  
Literatur**

eingereicht von

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Julia Pobatschnig**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnmedizin**

**(Dr.<sup>in</sup> med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie**

unter der Anleitung von

**OA Priv.-Doz. Dr. med.univ. Stephan Acham  
Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler**

Graz, am 17.07.2024

### *Eidesstattliche Erklärung*

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

Graz, am 17.07.2024

Julia Pobatschnig eh.

## Danksagungen

Zu allererst gebührt mein Dank Priv.-Dozent Dr. Stephan Acham, der mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt und mir schon früh Einblicke in den Ordinationsalltag gegeben hat. Herzlichen Dank für die Hilfestellungen, konstruktive Kritik und zahlreichen Ideen, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit in dieser Form vorliegt.

Großer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, für ihre tatkräftige Unterstützung nicht nur im Rahmen dieser Diplomarbeit, sondern vor allem während meines gesamten Lebensweges, ohne diese ein Zweitstudium nicht möglich gewesen wäre. Zu wissen, dass ihr immer hinter mir steht hat mir oft den nötigen Antrieb gegeben.

Ich danke auch meinem Freund Peter von ganzem Herzen, der mir immer zur Seite stand, nicht nur wenn es einmal schwierig wurde. Danke, für die wertvollen Ratschläge und dein offenes Ohr. Du bist mir in jeder Lebenslage die größte Stütze.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Das orale Mikrobiom ist mit 200 vorherrschenden Bakterienarten und Wechselwirkungen unter diesen sehr komplex. Aus diesem Grund basiert der Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin im Allgemeinen auf empirischen Therapien. Antibiotika der ersten Wahl sind zumeist Breitbandpräparate, wie  $\beta$ -Laktame. Etwa 10% der Antibiotikaverschreibungen sind auf Zahnärzte zurückzuführen mit dem Ziel die Erfolgsraten chirurgischer Eingriffe zu verbessern, postoperative Komplikationen und Symptome zu reduzieren und orale Infektionen zu behandeln.

Schätzungsweise sterben pro Jahr 700.000 Menschen weltweit in Folge einer Antibiotikaresistenz. Diese Zahl könnte sich bis zum Jahr 2050 auf 10 Millionen Todesfälle erhöhen.(1,2) Antibiotika werden schon seit mehr als 70 Jahren zur Bekämpfung bakterieller Infektionen angewandt. In dieser Zeit haben sich resistente Keime etabliert, die der Wirkung der antibiotischen Substanzen Grenzen setzen.

## Ziel

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die neuesten Empfehlungen zur Antibiotikagabe in der Oralchirurgie aufzuzeigen und zusammenzufassen, wobei der Schwerpunkt auf internistischen RisikopatientInnen liegt mit der Möglichkeit den Antibiotikaverbrauch und die damit verbundene Resistenzentwicklung zu reduzieren. Grundsätzlich wird bei unten genannten Risikoerkrankungen- bzw. situationen eine Antibiotikaphylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe empfohlen. Liegt keine der genannten Allgemeinerkrankungen vor, sollte auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden. Eine Einteilung in therapeutische und prophylaktische Antibiotikagabe wird vorgenommen.

Das Bestreben einer antibiotischen Prophylaxe ist es, postoperative Infektionen zu verhindern und deren Ausbreitung bei PatientInnen mit reduzierter Allgemeingesundheit vorzubeugen. Weiters verursachen postoperative Wundinfektionen hohe Kosten für das Gesundheitssystem, weshalb eine Verhinderung auch wirtschaftlich gesehen von großer Bedeutung ist.

## **Material und Methoden**

Um die Kernfragen dieser Diplomarbeit beantworten zu können, wurde eine Literaturrecherche mittels Fachbücher und diverser Internetquellen wie Pubmed, Medline, Google Scholar und Cochrane Library durchgeführt. Dabei wurden letztlich 136 Quellen in die Arbeit miteinbezogen.

## **Ergebnisse**

Die Literaturrecherche ergab einheitliche Richtlinien über die Verabreichung therapeutischer Antibiotika.

Der Stellenwert der Antibiotikaverordnung aus prophylaktischer Sicht unterliegt weiterhin einem Diskussionsprozess. Es existieren keine allgemein gültigen Richtlinien. Um signifikante klinische Ergebnisse zu erlangen, bedarf es weiterer Studien, die größere Fallzahlen aufweisen, sowie weltweit einheitlich aktualisierte Leitlinien im Umgang mit Antibiotika im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe insbesondere in Bezug auf RisikopatientInnen.

## **Konklusion**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Verabreichung von Antibiotika im zahnmedizinischen Bereich immer nach klarer Indikationsstellung und insgesamt restriktiver erfolgen soll. Weiters muss deren Nutzen und Risikofaktor, sowie die Gefahr von möglichen Nebenwirkungen und Resistenzbildung berücksichtigt und für jeden Patienten/jede Patientin individuell abgeschätzt werden. Der verantwortungsvolle Einsatz und die korrekte Indikationsstellung in Form einer exakten Anamnese ist von besonderer Wichtigkeit.

# **Abstract**

## **Background**

The oral microbiome is very complex with 200 predominant bacterial species and interactions between them. For this reason, the use of antibiotics in dentistry is generally based on empirical therapies. Antibiotics of first choice are mostly broad-spectrum preparations such as  $\beta$ -lactams. Approximately 10% of antibiotic prescriptions can be attributed to dentists with the aim of improving surgical success rates, reducing post-operative complications and symptoms and treating oral infections.

It is estimated that 700,000 people worldwide die each year as a result of antibiotic resistance. This figure could rise to 10 million deaths by 2050.(1,2) Antibiotics have been used to fight bacterial infections for more than 70 years. During this time, resistant germs have established themselves that limit the effect of antibiotic substances.

## **Purpose**

The aim of this review is to present and summarise the latest recommendations on the use of antibiotics in oral surgery, with a focus on high-risk internal medicine patients with the possibility of reducing antibiotic consumption and the associated development of resistance. In principle, antibiotic prophylaxis is recommended for oral surgery in the risk diseases and situations listed below. If none of the general diseases mentioned are present, antibiotic therapy should be avoided. Antibiotics are categorised into therapeutic and prophylactic antibiotics.

The aim of antibiotic prophylaxis is to prevent postoperative infections and their spread in patients with reduced general health. Furthermore, postoperative wound infections cause high costs for the healthcare system, which is why prevention is also of great economic importance.

## **Material and methods**

In order to answer the core questions of this diploma thesis, a literature search was carried out using specialist books and various internet sources such as Pubmed, Medline, Google Scholar and the Cochrane Library. In the end, 136 sources were included in the work.

## **Results**

The literature search revealed standardised guidelines on the administration of therapeutic antibiotics.

The value of prescribing antibiotics from a prophylactic perspective is still subject to debate. There are no generally applicable guidelines. In order to achieve significant clinical results, further studies with larger case numbers are required, as well as globally standardised, updated guidelines on the use of antibiotics in the context of oral surgery, particularly in relation to high-risk patients.

## **Conclusion**

This study shows that the administration of antibiotics in the dental field should always follow a clear indication and be more restrictive overall. Furthermore, their benefits and risk factors, as well as the danger of possible side effects and resistance development, must be taken into account and assessed individually for each patient. The responsible use and correct indication in the form of an exact medical history is of particular importance.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>13</b>
1.1 Bakterien .....	13
1.1.1 Einteilung der Bakterien.....	13
1.2 Das „Biotop“ Mundhöhle.....	15
1.2.1 Häufigste Pathogene der Mundhöhle .....	17
<b>2 Infektion .....</b>	<b>19</b>
2.1 Infektionsablauf.....	19
2.2 Infektionswege .....	20
2.3 Die bakterielle Infektion .....	20
2.4 Lokale Infektion .....	21
2.4.1 Wundinfektionen.....	21
2.5 Systemische Infektion .....	22
2.5.1 Bakteriämie.....	23
<b>3 Antibiotika.....</b>	<b>24</b>
3.1 Einteilung der Wirkstoffe .....	24
3.2 Relevante Antibiotika in der Zahnmedizin .....	26
3.2.1 $\beta$ -Laktam Antibiotika .....	26
3.2.2 Clindamycin .....	32
3.2.3 Makrolide .....	32
3.2.4 Tetracycline .....	33
3.3 Unerwünschte Wirkungen .....	34

3.4	Häufige Fehler beim Einsatz von Antibiotika .....	35
3.5	Resistenzsituation in der Zahnmedizin.....	36
3.5.1	Definition.....	37
3.5.2	Resistenzmechanismen.....	38
3.5.3	Resistenztypen .....	38
3.5.4	Vermeidung der Zunahme der Antibiotikaresistenz .....	38
<b>4</b>	<b>Internistische Erkrankungen mit erhöhtem Infektionsrisiko durch zahnmedizinische Eingriffe .....</b>	<b>39</b>
4.1	Systemisch – RisikopatientInnen aufgrund einer Grunderkrankung.....	39
4.1.1	Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit Endokarditisrisiko .....	39
4.1.2	Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit verminderter Immunabwehr	42
4.1.3	Rheumatische Erkrankungen .....	45
4.1.4	Hämatologische Erkrankungen.....	47
4.2	Lokale Risikofaktoren.....	47
4.2.1	Risikosituationen aufgrund einer „Antiresorptiven Therapie“ .....	48
4.2.2	Risikosituationen durch die Radiatio im Kopf-Hals Bereich .....	50
<b>5</b>	<b>Konzepte der prophylaktischen und therapeutischen Antibiotikagabe in der Oralchirurgie .....</b>	<b>51</b>
5.1	Lokale Antibiotika .....	52
5.2	Systemische Antibiotika als Therapie.....	53
5.2.1	Indikationen für eine Antibiotikatherapie .....	53
5.2.2	Eingesetzte Antibiotika .....	55
5.3	Systemische Antibiotika als Prophylaxe .....	55
5.3.1	Prädisponierende Faktoren, die eine Antibiotikaprophylaxe indizieren	55
5.3.2	Perioperative Prophylaxe.....	56
5.3.3	Oralchirurgische Eingriffe mit Indikation für eine perioperative Antibiotikagabe.....	57
5.3.4	Empfohlene Wirkstoffe für die perioperative Antibiotikaprophylaxe ..	59
5.3.5	Endokarditisprophylaxe .....	60
<b>6</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>65</b>

<b>7</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>67</b>
7.1	Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit Endokarditisrisiko..	67
7.2	Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit Immundefizienz.....	76
7.3	Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit rheumatischen Erkrankungen .....	77
7.4	Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen unter antiresorptiver Therapie oder Kopf-Hals Radiatio .....	78
7.5	Stellungnahme der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Kieferorthopädie an der Univ. Klinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz	80
<b>8</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>Konklusion</b> .....	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>99</b>

## Glossar und Abkürzungen

AAPD	American Academy of Pediatric Dentistry
AB	Antibiotikum/Antibiotika
AHA	American Heart Association
AP	Antibiotikaphylaxe
ARONJ	Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSAC	British Society for Antimicrobial Chemotherapie
bzw.	beziehungsweise
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
ESC	European Society of Cardiology
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Infektiöse Endokarditis
i.v.	intravenös
MAV	Mund-Antrum Verbindung
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
ONJ	osteonecrosis of the jaw
O2	Sauerstoff
PDL	Parodontales Ligament
PZR	Professionelle Zahnreinigung
SRP	Scaling and Rootplaning
WSR	Wurzelspitzenresektion
Z.n.	Zustand nach

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfohlenes Schema für eine längerfristige AB Gabe (11) .....	60
Abbildung 2: Empfohlenes Schema für eine kurzfristige AB Gabe (11) .....	60
Abbildung 3: Methodik des Literaturscreenings .....	66
Abbildung 4: BSAC Antibiotikaregime vor zahnmedizinischen Eingriffen (82) .....	73
Abbildung 5: Einteilung nach Eingriffsgruppen der Universitätsklinik Graz (40) ...	80

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einzelne Bakterienfamilien- und Spezies (3,4,12) .....	19
Tabelle 2: Aminopenicilline (23,25,28,31) .....	29
Tabelle 3: Risikoeinteilung ARONJ (58) .....	50
Tabelle 4: Perioperative Antibiotikaprophylaxe (40) .....	57
Tabelle 5: Endokarditisprophylaxe (74) .....	63
Tabelle 6: AHA Antibiotikaregime Endokarditisprophylaxe.....	69
Tabelle 7: Vergleich der Empfehlungen aus ESC Version 2015 + 2023 (79,80) ..	71
Tabelle 8: ESC Prophylaktisches Antibiotikaregime bei risikoreichen (79).....	72
Tabelle 9: Empfehlungen für eine AP vor zahnmedizinischen Eingriffen (103) ....	89

# 1 Einleitung

## 1.1 Bakterien

Erstmals wurden Bakterien im 17. Jahrhundert von Antoni van Leeuwenhoek beschrieben, konnten jedoch erst 200 Jahre später klassifiziert und als Lebewesen anerkannt werden. Man kann Bakterien als kleinste eigenständige Lebensform bezeichnen, da sie wie jedes andere Lebewesen zur Selbsterhaltung (Homöostase) und Reproduktion fähig sind.

Wie bereits oben erwähnt besitzt die orale Mikroflora viele unterschiedliche Habitate, die mit verschiedenen Nährstoffen versorgt werden. Aus diesem Grund kommt hier auch eine große Anzahl an unterschiedlichen Bakterienstämmen zustande.

Schemata für die Klassifizierung, haben die Aufgabe eine logische Ordnung in Bezug auf die Ähnlichkeit und den Verwandtschaftsgrad der Bakterien aufzustellen. Dazu wird die Zelle bei modernen Klassifizierungsschemata mittels chemischer Analysen untersucht und der genetische Verwandtschaftsgrad bestimmt. (3–5)

### 1.1.1 Einteilung der Bakterien

Unter Taxonomie versteht man die Ordnung von Mikroorganismen in einem hierarchischen System. Sie ist eine wissenschaftlich fundierte Einteilung und beruht auf phänotypischen Eigenschaften. Die Identifizierung der Spezies erfolgt nach morphologischen, biochemischen und serologischen Gesichtspunkten. Anschließend werden die Bakterien in einer Nomenklatur zusammengefasst.

Die unterschiedlichen Verfahren werden folgend kurz beschrieben. (6)

#### 1.1.1.1 Einteilung nach der Optik

- **Mikroskopisch:**

-Kokken: Staphylokokken, Diplokokken, Streptokokken

-Stäbchen: langgezogen, kokkoid, pleomorph, fusiform

-Spirillen/Spirochäten

- **Beschreibung zusätzlicher anatomischer Elemente:**
  - Geißeln: Eiweißfäden zur Erzeugung von Rotation zur Fortbewegung (unipolar, bipolar, peritrich)
  - Fimbrien
  - Pili

- **Anfärbbarkeit:** Bakterien haben neben einer Plasmamembran noch eine mureinhaltige Zellwand. Je nach Aufbau dieser Zellwand kann das Murein angefärbt werden oder nicht.

z.B. nach Gram: fuchsinrot/kristallviolett.

Grampositive Bakterien sind anfärbbar und blau, gramnegative Bakterien sind nicht anfärbbar und rot. (3,4)

### 1.1.1.2 Einteilung nach dem Stoffwechsel

Bakterien bevorzugen bestimmte Substrate wie Eiweiße (proteolytisch) oder Kohlenhydrate (glykolytisch).

Ebenso können sie nach der An- oder Abwesenheit von Sauerstoff eingeteilt werden.

- Aerob: benötigt O<sub>2</sub>
- Mikroaerophil: benötigt wenig O<sub>2</sub>
- Fakultativ aerob: kann auf anaeroben Stoffwechsel umschalten
- Aerotolerant: toleriert O<sub>2</sub>, benötigt jedoch keinen
- Anaerob: benötigt keinen O<sub>2</sub> bzw. wird bei Anwesenheit von O<sub>2</sub> abgetötet
- Fakultativ anaerob: kann auf aeroben Stoffwechsel umschalten (3,4)

### 1.1.1.3 Immuntypisierung

Im Zentrum der Betrachtung stehen hierbei Antigen-Antikörper Reaktionen wie der Nachweis von Serotypen. Serotypen sind Variationen innerhalb einer Spezies und können anhand ihrer Zelloberfläche klassifiziert werden. Dies ermöglicht die rasche Einteilung in Untergruppen. Nachteilig an diesem Verfahren ist jedoch der hohe Kostenaufwand. (4,6,7)

#### **1.1.1.4 Genetische Sequenzierung**

Dieses Verfahren deckt die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen verschiedener Bakterienarten, aber auch innerhalb einer Bakterienart auf. Dabei wird präzise das gesamte Erbgut des Mikroorganismus bestimmt. Dies ist beispielsweise bei Bakterien wichtig, die sich als Krankheitserreger in Lebensmitteln verbreiten. Durch die Erkennung einer bestimmten Spezies können Zusammenhänge zwischen Lebensmitteln und Erkrankung hergestellt werden. (4,8)

### **1.2 Das „Biotop“ Mundhöhle**

Der menschliche Körper besteht aus schätzungsweise  $10^{14}$  Zellen. 90% dieser Zellen sind Mikroorganismen, aus welchen sich die physiologische Residentflora des Wirtes zusammensetzt. Diese trägt sowohl zu einer normalen Entwicklung physiologischer Prozesse, als auch zu einem gesunden Abwehrsystem des Organismus bei. Ihre Besiedelung verschiedener Körperoberflächen beginnt bereits bei der Geburt. Aufgrund unterschiedlicher biologischer und physikalischer Eigenschaften der Körperoberflächen unterscheiden sich die Spezies der Mikroorganismen stark. (5,9)

Das Keimspektrum der Mundhöhle besteht aus mehr als 700 verschiedenen Mikroorganismen, darunter befinden sich neben Bakterien auch Viren, Hefen oder Pilze. Diese Lebensgemeinschaft wird in ihrer Gesamtheit als Mundflora bezeichnet und stellt zum größten Teil keine gesundheitliche Gefahr dar und lebt harmonisch mit dem Wirt zusammen. (10,11)

Häufiger als an anderen Regionen des menschlichen Körpers können im Mund bei Störungen der Mikroflora Krankheiten entstehen. Diese stehen oft in Zusammenhang mit Einflüssen von außen, wie einer Antibiotikaeinnahme oder der vermehrten Zufuhr vergärbare Kohlehydrate in der Ernährung. Ebenso wie eine geschwächte Immunabwehr, kann auch das Auftreten von Bakterien an für sie normalerweise unzugänglichen Orten, die Entstehung einer systemischen Erkrankung beeinflussen, indem sie beispielsweise nach einer Zahnextraktion in die Blutbahn gelangen. Solch pathogene Mikroorganismen werden als Opportunisten bzw. fakultativ pathogene Erreger bezeichnet. Sie sind von den obligat pathogenen Mikroorganismen abzugrenzen, da sie nicht immer mit einer Krankheit in Verbindung gebracht werden.

Ein Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der Residentmikroflora der Mundhöhle kann lokale oder systemische Erkrankungen hervorrufen.

Durch die sogenannte orale Clearance, welche die Gesamtheit der Eliminationsvorgänge gegen Bakterien in der Mundhöhle beschreibt, ist es nicht allen Mikroorganismen möglich sich in der Mundhöhle zu etablieren. Darüber hinaus existieren im Mund – anders als an anderen Körperoberflächen – unterschiedliche Habitate, die jeweils durch unterschiedliche biologische Eigenschaften das Wachstum bestimmter Mikroorganismen hemmen oder fördern. (5)

*„Vier Merkmale, die die Mundhöhle von allen anderen Körperregionen unterscheidet, sind: Zähne, spezialisierte Schleimhautoberflächen, Speichel und Sulkusflüssigkeit (SF).“ (5)*

Diese ökologischen Bedingungen machen im Laufe des Lebens Veränderungen durch. Beispielsweise beim Wechsel vom Milchgebiss zu den bleibenden Zähnen, nach Zahnextraktionen, im Rahmen parodontalen Abbaus oder anderen oralchirurgischen Eingriffen.

Aufgrund der Menge an unterschiedlichen Oberflächen, bilden die Zähne kein einheitliches Habitat, sondern steigern die ökologische Komplexität der Mundhöhle noch weiter. Die Zahnoberflächen selbst besitzen eine Vielzahl von Habitaten und somit unterschiedliche Spezies von Mikroorganismen. An den okklusalen Fissuren der Zähne findet man meist große Ansammlungen von Mikroorganismen, da diese guten Schutz vor Umwelteinflüssen bieten. Ebenso schützen Zahnzwischenräume und der Bereich um den Sulkus die Mikroorganismen vor widrigen Bedingungen in der Mundhöhle. Aufgrund ihrer anaeroben Eigenschaft und der umspülenden Sulkusflüssigkeit herrscht in diesen Gebieten eine Vielzahl an unterschiedlichen Mikrobenspezies. Glatflächen wie Wangen oder Lippen hingegen sind Umwelteinflüssen stärker ausgesetzt und können somit nur von wenigen widerstandsfähigeren Bakteriengruppen besiedelt werden.

Unterschiedliche Umgebungseigenschaften bedingen unterschiedliche Mikroorganismen. Jedoch kann auch umgekehrt die physikalische und chemische Umgebung durch Bakterien verändert werden, wodurch sich das Milieu um einen gesunden Zahn von dem eines erkrankten unterscheidet. Bei einem erkrankten Zahn wird das umliegende Milieu durch vermehrte Anhäufung von mikrobiellen Stoffwechselprodukten saurer und anaerob. Unter diesen Bedingungen entstehen

neue, diesen Bedingungen angepasste Mikrobenspezies. So können Karies ins Dentin vordringen oder Zahnfleischtaschen aus dem Sulkus entstehen. (5,10)

### **1.2.1 Häufigste Pathogene der Mundhöhle**

Die in der nachfolgenden Tabelle angeführten Bakteriengruppen entsprechen hauptsächlich dem Erregerspektrum der Mundhöhle und sind die am häufigsten vorkommenden Spezies in der Zahnheilkunde.

## Einzelne Bakterienfamilien und -spezies

Name	Wichtige Spezies	Gramfärbung	Form	Größe (µm)	Aerobie	Vorkommen	Eigenschaften	Infektion
<b>Micrococcaceae</b>	Staphylokokkus aureus	gram positiv	Kokken, Haufen	0,5-2,5	aerob	Nasopharynx, Hautverletzung	resistent gegen Temperatur und Phagozytose	Abszesse, Phlegmone
<b>Streptococcaceae</b>	S.salivarius, S.mutans, S.sobrinus, S.anginosus, S.sanguinis, S.oralis, S.mitis	gram positiv	Kokken, Ketten	0,5-1	fakultativ anaerob	Mundschleimhaut, Plaque	hoch variabel und adhäsiv	Abszesse, Fernmetastasen, Karies
<b>Peptostreptococcaceae</b>	P.micros	gram positiv	Kokken, Ketten		anaerob	subgingival	führen Proteolyse durch	dentale Abszesse, Parodontale und endodontale Infektionen
<b>Aktinomycetaceae</b>	A.israelii, A.naeslundii, A.odontolyticus, A.viscosus, A.gerencseriae	gram positiv	Stäbchen, Geflecht	0,2-1	kapnophil	Pellikel	Frühbesiedler-Mitgestalter der Plaque	Aktinomykose, Wurzelkaries, Parodontitis
<b>Lactobacillus</b>	L.acidophilus, L.brevis, L.fermentum	gram positiv	Stäbchen	3-4	aerotolerant/mikroaerophil	Basismikroflora (Magen-Darm Trakt, Vagina)	Kohlenhydratverwerterr - Milchsäuregärung, säuretolerant	Karies
<b>Mykobacteriaceae</b>		Ziehl-Nielsen (nicht mit Gramfärbung anfärbbar)	Stäbchen	1-10	aerob	Tuberkulose, Lepra, selten in MSH	sehr resistent, Wachsschicht	nur bei Patienten mit offener Tuberkulose
<b>Bacteroidaceae</b>	Porphyromonas, P.gigivalis, P.endodontalis, P.catoniae	gram negativ	Stäbchen, kokkoid	0,8-2,5	anaerob	Sulcusflüssigkeit	Proteolyse, resistent gegen Phagozytose, unterdrückt PNM-keine Entzündung	Zerstörung des Parodonts, schwarze Einfärbung des Zahnsteins
	Prevotella (-intermedia, -nigrescens, -pallens, -denticola)	gram neg	Stäbchen, kokkoid	0,8-2,5	anaerob	Sulcusflüssigkeit	Proteolyse + Spaltung von Kohlenhydraten	Parodontitis
	Tannerella forsythesis	gram negativ	Stäbchen pleomorph-fusiform	0,8-2,5	anaerob	Sulcusflüssigkeit	Proteolyse + Spaltung von Kohlenhydraten, aggressiv	floride Parodontitis
	Fusobakterium (-nucleatum)	gram negativ	Stäbchen spindelförmig	bis 15	anaerob	subgingivaler Plaque (Frühbesiedler)	sehr groß, fusioniert - Plaquebildner	parodontaler Abbau - Zahnverlust, führen bei großflächiger Gewebefinfektion zum Tod
<b>HACEK Gruppe</b>	Agregibacter actinomycetem-comitans, Eikenella corrodens, Capnocytophaga	gram negativ	Stäbchen kokkoid		kapnophil	Biofilm	Proteolyse, besitzen Adhäsine, Invasine und Bacteriocine	Parodontitis - Zahnverlust
<b>Spirochaetaceae</b>	Treponema denticola, Treponema vincentii, Treponema socranskii, Treponema pectinovorum	gram negativ	Spiralig, beweglich	bis 15	kapnophil	subgingival, reifer Biofilm	mobil, Frühschadenauslöser, schädigt in kurzer Zeit viel	Vorboten der Parodontitis

<b>Helicobacter</b>	Helicobacter pylori	gram negativ	Stäbchen		mikroaerophil	Magen	bei Ulcus ventriculi: Wiederinfektion, Bakterien gelangen in Nieschen und Taschen	Typ B Gastritis
<b>Veillonellaceae</b>	V. parvula	gram negativ	Diplokokken, Haufen	0,3-0,5	aneerob	Biofilm	Begleiter von Streptokokkus und Actinomyces, Dentinvasion, Besiedlung oraler Karzinome	Karies, progrediente Parodontitis
<b>Neisseriaceae</b>	N.gonorrhoeae, N.meningitidis, N.sicca, N.subflava	gram negativ	Diplokokken	1	aerob	Biofilm	überwiegen kurze Zeit nach Zähneputzen in der Mundhöhle bis sie von anderen Spezies verdrängt werden.	harmlos, an physiologischem Plaqueaufbau beteiligt

Tabelle 1: Einzelne Bakterienfamilien- und Spezies (3,4,12)

## 2 Infektion

Unter einer Infektion versteht man das Eindringen und die Vermehrung eines Mikroorganismus in einem Wirt. Dieser Prozess führt zu einer Abwehrreaktion oder Schädigung des menschlichen Organismus. Das aktive oder passive Eindringen der Erreger kann aber auch asymptomatisch verlaufen, wenn das Immunsystem die Infektion rechtzeitig erkannt und abgewehrt hat.

Fakultativ pathogene Mikroorganismen: Führen nur unter bestimmten Bedingungen wie beispielsweise einer Immunschwäche zu einer Infektion.

Obligat pathogene Mikroorganismen: Führen auch bei einem immunkompetenten Wirt zu einer Infektion. (13,14)

### 2.1 Infektionsablauf

- 1) Übertragung eines pathogenen Mikroorganismus auf den Wirt bzw. an den Ort der Infektion
- 2) Kolonisation: Ansiedelung und Vermehrung des Erregers im Wirt
- 3) Invasion: Eindringen in das Gewebe des Wirts
- 4) Schädigung des Wirts durch intrazelluläre Vermehrung, Toxine oder indirekt durch eine Entzündungsreaktionen (13)

Man kann Infektionen generell nach folgenden Punkten einteilen: (13–15)

- Eintrittspforte: parenteral (Haut, Schleimhaut, Atemwege), enteral, urogenital, diaplazentar, Wunden
- Übertragbarkeit: direkt von Mensch zu Mensch, indirekt über Zwischenträger

- Zeitfolge der Krankheitserscheinung: akut, chronisch, rezidivierend, latent
- Krankheitserreger: Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten, Prionen
- Immunitätslage: opportunistisch (gestörte Immunabwehr), inapparent (wirksame Immunabwehr)
- Infektionsquelle: exogen (Erreger aus Umgebung), endogen (Erreger aus der körpereigenen Flora)

## **2.2 Infektionswege**

Um Infektionen bei der zahnärztlichen Behandlung sinnvoll verhindern zu können, ist das Wissen um mögliche Infektionswege unerlässlich. Die wichtigste Rolle spielen neben aerogen übertragbaren Infektionen und Krankheiten die über das Blut übertragen werden, behandlungs- und postoperative infektiöse Komplikationen. (16,17)

### **Vier Wege der Infektionsübertragung**

- über Kontakte (Hände, Tröpfchen, kontaminierte Gegenstände)
- über den Luftweg (aerogene Infektion)
- über gemeinsame Vehikel (Nahrung, Wasser)
- über tierische Vektoren

In der Zahnmedizin sind vor allem Kontaktinfektionen über Speichel, Blut und respiratorisches Sekret von Bedeutung. Neben der Einhaltung hygienischer Maßnahmen wie Händedesinfektion, Tragen von sterilen Handschuhen im OP, Schutzkleidung, Reinigung und Sterilisation der Instrumente kann der prä- und postoperative Einsatz von Antibiotika zur Senkung des Infektionsrisikos beitragen. (16,17)

## **2.3 Die bakterielle Infektion**

In der Zahnheilkunde sind bakterielle Infektionen die häufigste Ursache entzündlicher Reaktionen und die Unterscheidung zwischen einer odontogenen und nicht odontogenen Infektion ist relevant.

Die Einteilung bakterieller Infektionen kann anhand mikrobiologischer, pathologischer oder klinischer Gesichtspunkte erfolgen:

- Mikrobiom: In der Standortflora der Mundhöhle können bereits vorhandene Keime Erkrankungen auslösen. Dieser Zustand wird als Mikrobiom bezeichnet und ist organspezifisch unterschiedlich.
- Transiente Flora: Keime aus der Umgebung wie der Atemluft oder der Nahrung können in der Mundhöhle vorhanden sein.
- Monoinfektion: die Infektion wird durch eine Bakterienspezies ausgelöst
- Mischinfektion: die Infektion wird durch mehrere unterschiedliche Bakterienarten ausgelöst. (16)

Bakterielle Infektionen der Mundhöhle sind typischerweise Mischinfektionen. Weiters kann man Erreger nach ihrem Metabolismus einteilen. Sogenannte aerobe Bakterien können sich nur in sauerstoffhaltigem Milieu vermehren, während anaerobe Erreger keinen Sauerstoff benötigen.

*„Bei den für den Zahnarzt wichtigen bakteriellen Infektion handelt es sich überwiegend um endogene aerob/anaerobe Mischinfektionen aus der Standortflora der Mundhöhle.“ (16)*

Abhängig vom jeweiligen Verhalten der Mikroorganismen lassen sich verschiedene pathogene Infektionstypen unterscheiden.

## **2.4 Lokale Infektion**

Ist das Abwehrsystem des menschlichen Organismus nicht in der Lage einen pathogenen Erreger zu eliminieren, kommt es zu einer lokalen Infektion. Diese beschränkt sich auf den Bereich der Eintrittspforte des Erregers. Typische lokale Infektionen sind beispielsweise Wundinfektionen. (13,15)

### **2.4.1 Wundinfektionen**

Eine Wundinfektion ist eine durch Bakterien ausgelöste Infektion einer Wunde mit den spezifischen Zeichen einer lokalen Entzündung. Diese kann sich in ungünstigen

Fällen zu einer systemischen Infektion mit hohem Fieber und Schüttelfrost ausbreiten. (18)

Die unten angeführten Faktoren können eine postoperative Infektion begünstigen bzw. verursachen.

- **Operative Bedingungen:**

- Art der durchzuführenden Operation (Länge des Eingriffs, Notfalleingriff)
- Verwendung von Implantaten oder anderen Materialien
- Operateur und chirurgisches Verfahren
- intraoperative Komplikationen

- **PatientInnenseitige präexistente Faktoren:**

- Diabetes mellitus (ein präoperativ gut eingestellter Langzeitblutzucker senkt das Risiko einer Infektion)
- Adipositas (BMI>25)
- Mangelernährung
- Alkoholabusus
- Nikotinabusus
- Immunsuppression (bei z.B. HIV Infektion, nach Organtransplantation oder unter laufender Chemotherapie)
- Immundefizienz
- vorbestehende Infektionen oder Entzündungen an anderen Körperregionen (19)

## **2.5 Systemische Infektion**

Beschränken sich die Erreger nicht nur auf die Eintrittspforte, sondern breiten sich im Organismus aus, kommt es zu einer generalisierten systemischen Infektion. Diese Ausbreitung der Mikroorganismen kann hämatogen oder lymphogen erfolgen.

Eine schwere systemische Infektion mit Bakterien wird Sepsis genannt. Hier gelangen ausgehend von einem Infektionsherd kontinuierlich Bakterien in das Blut und von da aus zu den Organen. Diese fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion kann zu lebensbedrohlichen Organdysfunktionen führen. Neben der

intensivmedizinischen Sicherung der Vitalfunktionen ist eine sofortige hochdosierte Antibiotikatherapie essentiell. (13,15,20)

### **2.5.1 Bakteriämie**

Unter einer Bakteriämie wird das Einschwemmen und Zirkulieren von Bakterien in der Blutbahn verstanden.

In der Mundhöhle befinden sich Hunderte bis Tausende verschiedene Bakterienspezies. Besonders die Zähne, der gingivale Sulkus, Schleimhaut, Speichel und eventuell vorhandener Zahnersatz bieten einen entsprechenden Lebensraum. Von dort aus sind Mikroorganismen in der Lage sowohl bei jedem zahnmedizinischem Eingriff als auch bei Entzündungen, Wunden, beim Zähneputzen oder Kauen in die Blutbahn zu gelangen.

Im Normalfall werden Krankheitserreger durch das körpereigene Abwehrsystem sofort aus dem Blutkreislauf eliminiert. Können die Krankheitserreger nicht abgetötet werden, kann sich aus einer Bakteriämie eine für den Patienten/die Patientin lebensbedrohliche Sepsis entwickeln. Bakteriämie und Sepsis werden in der aktuellen Literatur zumeist unter dem Begriff „Blutstrominfektion“ zusammengefasst und werden einer 2012 in Finnland veröffentlichten Studie zufolge zu gleichen Teilen von grampositiven und gramnegativen Bakterien verursacht.

Eine Bakteriämie kann akut durch kleinere Eingriffe in bakteriell besiedelten Körperregionen entstehen. Besonders häufiger Ausgangspunkt ist hierbei die Mundhöhle. Die höchste Bakteriämieinzidenz besteht bei Zahnextraktionen, parodontal chirurgischen Eingriffen und der intraligamentären Anästhesie. Weiters können periapikale Entzündungsprozesse oder odontogene Weichteilabszesse Krankheitserreger ins Blut befördern. Eine chronische Bakteriämie spielt bei lang bestehenden Infektionsquellen wie einer bakteriellen Endokarditis eine Rolle.

Bei künstlichen oder bereits geschädigten Herzklappen kann eine Bakteriämie zu einer Endokarditis führen.

Am häufigsten von einer Bakteriämie betroffen sind Neugeborene sowie ältere Menschen mit Grunderkrankungen. Aufgrund vermehrter invasiver therapeutischer und diagnostischer Verfahren in der Medizin und der immer älter werdenden Bevölkerung ist das Risiko eine Bakteriämie zu erleiden in den letzten Jahren

gestiegen. Das wichtigste Verfahren zur Diagnose einer Bakteriämie stellt die Abnahme von Blutkulturen aus einer peripheren Vene dar. Anschließend kann eine Ausbreitung mittels eines wirkungsvollen Antibiotikums verhindert werden. (16,21–23)

### **3 Antibiotika**

Unter Antibiotika werden alle Wirkstoffe verstanden, die unabhängig von ihrer Herkunft antibakteriell wirken. Früher wurden ausschließlich von Bakterien und Pilzen produzierte Naturstoffe als Antibiotika bezeichnet und von den synthetisch hergestellten antibakteriell wirkenden Chemotherapeutika abgegrenzt. Die heute mehr als 80 verschiedenen Antibiotika unterscheiden sich jeweils in Bezug auf ihre Molekülstruktur und dem Wirkungsmechanismus und werden in verschiedene Klassen unterteilt. Die meisten von ihnen wurden in den 1940er – 1960er entwickelt und 20-30 Jahre später auf den Markt gebracht.

Das Keimspektrum bei Infektionen der Mundhöhle ist durch eine Mischflora gekennzeichnet. Die Antibiotikatherapie kann sich diesbezüglich nicht an einem Leitkeim orientieren. Die für die Zahnmedizin relevantesten Mikroorganismen wurden bereits in Tabelle 1 angeführt.

Antibiotika gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten unserer Zeit. Um Resistenzentwicklungen zu unterbinden, erfordert eine Antibiotikatherapie eine strenge Indikationsstellung. Im Rahmen der zahnärztlichen Therapie steht die Beseitigung der Infektionsursache an erster Stelle. Dennoch kommen Antibiotika vor allem im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe häufig zum Einsatz. (24–26)

*„Es gibt kontroverse Ansichten hinsichtlich Indikation, Dosierung und vor allem Dauer und Zeitpunkt der antibiotischen Medikation in der Oralchirurgie.“ (26)*

#### **3.1 Einteilung der Wirkstoffe**

Abhängig vom Aufbau der zu bekämpfenden Bakterien und vom Wirkmechanismus des Antibiotikums wirken die antibakteriellen Substanzen nicht gegen alle Mikroorganismen gleichsam. Man unterscheidet Antibiotika die besser gegen grampositive, gramnegative, aerobe oder anaerobe Keime wirken.

Das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums gibt Auskunft gegen welchen Erreger die Substanz am wirksamsten ist, wenn keine sekundäre Resistenzentwicklung vorliegt. Als Breitbandantibiotikum werden Stoffe verstanden, die gegen mehrere unterschiedliche Bakterien wirksam sind.

Auch beim antibakteriellen Effekt der Antibiotika unterscheidet man zwischen zwei Wirktypen.

**Bakterizide:** Substanzen, die Keime zerstören und abtöten.

- $\beta$ -Laktam-Antibiotika
- Penicilline
- Cephalosporine
- Peneme
- Aminoglykoside
- Gyrasehemmer

Bakterizid wirkende Antibiotika beeinflussen meist auch die Bildung der Zellwand oder die Permeabilität der Zellmembran.

**Bakteriostase:** Substanzen, die Bakterien in ihrer Vermehrung hemmen.

- Chloramphenicol
- Sulfonamide
- Trimethoprim
- Makrolide
- Tetracycline

Bakteriostatisch wirkende Antibiotika greifen in die Proteinsynthese ein.

Der Wirkungstyp ist weiters abhängig von der Konzentration des Antibiotikums und vom vorliegenden Erreger. Anhand dieser Parameter werden die antibakteriellen Substanzen in folgende drei Klassen unterteilt:

- Konzentrationsabhängige Bakterizide
- Zeitabhängige Bakterizide
- Bakteriostatisch wirksame AB

Welche Konzentration für einen ausreichenden antibakteriellen Effekt mindestens erforderlich ist, sagt die Wirkstärke des Antibiotikums aus. Diese wird durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) oder minimale bakterizide Konzentration (MBK) angegeben. (24,25,27)

## 3.2 Relevante Antibiotika in der Zahnmedizin

Im folgenden Kapitel werden die in der Zahnmedizin bzw. Oralchirurgie am häufigsten verwendeten antibakteriellen Substanzen näher beschrieben. Die angeführten Dosierungen entsprechen der mittleren empfohlenen Dosierung für gesunde normalgewichtige Erwachsene. Generell gilt jedoch eine Dosierung dem Körpergewicht, Alter, Anamnese und Organfunktionen der PatientInnen anzupassen. Die Darreichungsform des Antibiotikums ist je nach Compliance zumeist oral, in Ausnahmefällen oder im stationären Setting parenteral. (23,26)

### 3.2.1 $\beta$ -Laktam Antibiotika

Alle Antibiotika aus dieser Gruppe sind durch ein gemeinsames Strukturmerkmal gekennzeichnet, welches einen viergliedrigen  $\beta$ -Laktam-Ring darstellt. Dieser ist für den antibakteriellen Effekt verantwortlich.

Die folgenden fünf Wirkstoffgruppen zählen zu  $\beta$ -Laktam Antibiotika:

- Penicilline
- Cephalosprine
- Carbapeneme
- Monobactame
- $\beta$ -Laktamase-Hemmstoffe

#### 3.2.1.1 Penicilline

Die große Gruppe der Penicilline lässt sich wiederum in fünf Untergruppen gliedern, die sich in physikalischen-, chemischen und antibakteriellen Eigenschaften unterscheiden.

- **Penicillin G:** kann ausschließlich intravenös verabreicht werden. Seine Depotform Benzathin-Penicillin G wird alle vier Wochen intramuskulär injiziert.
- **Phenoxypenicilline (Penicillin V):** Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe, aufgrund ihrer Säurestabilität.
- **Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxicillin):** erreichen ein breites Wirkspektrum, lösen aber am häufigsten Allergien aus.
- **Acylaminopenicilline (Piperacillin, Mezlozillin):** haben breiteres Wirkspektrum als Aminopenicilline.

- **Isoxazolylpenicilline(Oxacillin, Flucloxacillin):** werden nicht von  $\beta$ -Laktamasen abgebaut und sind daher  $\beta$ -Laktamase resistent.

Zu den wichtigsten Vertretern der Penicilline in der Zahnheilkunde zählen laut aktuellen Studien Aminopenicilline sowie Penicilline +  $\beta$ -Laktamase Hemmer. Penicillin V wird bei Anaerobiern aufgrund erhöhter Resistenzbildung nicht mehr als Mittel der ersten Wahl eingesetzt.

**Wirkmechanismus:** Penicilline hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, was die Basis für die bakterizide Wirkung dieser Antibiotikagruppe darstellt.

**Wirksamkeit und Indikation:** Penicilline besitzen ein breites Wirkspektrum, und eine gute Penetration in den Knochen und finden vor allem bei Infektionen im Mund- und Rachenraum, sowie der Haut, Lunge und Geschlechtsorgane Anwendung. Hierbei spielen unter anderem Erreger wie Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken sowie Haemophilus influenzae eine übergeordnete Rolle.

Ebenso sind Penicilline das Mittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit. Sie sind kaum ZNS gängig und unwirksam gegen intrazelluläre Erreger.

**Applikationsform:** Die in der Zahnmedizin angewandten Penicilline werden außerhalb des stationären Settings ausschließlich oral verabreicht. Die Möglichkeit einer parenteralen Anwendung besteht zusätzlich.

**Nebenwirkungen:** In ca. 1-10% der Fälle wird ein Penicillin vom Patienten/ der Patientin nicht vertragen. Hierfür ist meist eine Allergie gegen den Wirkstoff die Ursache. Diese äußert sich unter anderem durch ein urtikarielles Hautexanthem, Fieber, Schwellung von Haut und Schleimhaut, einer interstitiellen Nephritis, einer Anämie oder Thrombozytopenie sowie in 10% der Fälle durch einen anaphylaktischen Schock. Bei bestehendem Verdacht auf eine Penicillinallergie muss vor der Verabreichung ein Allergietest veranlasst werden. Auch Beschwerden des Magen-Darmtraktes zählen zu den unerwünschten Nebenwirkungen der Penicilline.

**Kontraindikation:** nachgewiesene Penicillin-Überempfindlichkeit

**Wechselwirkungen:** Durch eine antibiotische Therapie mittels Penicillin kann die Wirkung eines gleichzeitig eingenommenen oralen Antikontrazeptivums gehemmt werden. Weiters kann die kombinierte Einnahme mit einem Antipyretikum sowohl die Ausscheidung dessen, als auch die des Penicillins hemmen.

Eine Kombination mit einem bakteriostatischen Antibiotikum ist zu vermeiden. Die Wirkdauer des Penicillins kann durch die Einnahme von Probenecid (bei Hyperurikämie/Gicht) und Methotrexat (Zytostatikum) gesteigert werden. (23,25,28–30)

### **3.2.1.1.1 Penicillin V**

**Wirkpektrum und Indikation:** gute Wirksamkeit gegen  $\alpha$ - und  $\beta$ - hämolysierende Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken, Fusobakterien, Anaerobier und Spirochäten. Aufgrund ihres breiten Wirkspektrums wird Penicillin V häufig bei dentogenen Infektionen mit Streptokokken sowie in der Endokarditits-Prophylaxe eingesetzt.

**Applikationsform:** orale Verabreichung, da Penicillin V säurestabil ist.

**Dosierung:** 3x1,5Mio. I.E.

**Nebenwirkungen:** häufig treten bei der Einnahme gastrointestinale Beschwerden auf. (23,25)

### **3.2.1.1.2 Aminopenicilline**

Aminopenicilline stellen die zentrale Säule der zahnärztlichen Antibiotikabehandlung dar. Die beiden wichtigsten Vertreter werden in der folgenden Tabelle verglichen.

	Ampicillin	Amoxicillin
<b>Wirkspektrum und Indikation</b>	wie Penicillin V + zusätzlich: Haemophilus influenzae, Escheria coli, Shigellen, Helicobacter pylori, Pneumokokken und Enterokokken nach Testung, evtl. Listerien. Verwendung findet Ampicillin hauptsächlich bei Infektionen mit H. influenzae, sowie als Kombinationspräparat bei Endokarditis	Das Wirkspektrum entspricht dem des Ampicillin. Wichtige Indikationen stellen bakterielle Infektionen wie Sinustitis, Otitis media und Bronchitis dar.
<b>Applikationsform</b>	peroral oder intravenös	oral
<b>Dosierung</b>	peroral: ab 6J. 3x tägl. 2-6g intravenös: ab 6J. 3-4x tägl. 1,5-6g	3x tägl 1g
<b>Nebenwirkungen</b>	gelegentlich gastrointestinale Beschwerden und Exantheme	gelegentlich gastrointestinale Beschwerden und Exantheme

Tabelle 2: Aminopenicilline (23,25,28,31)

### 3.2.1.1.3 Aminopenicilline mit $\beta$ -Laktamase Inhibitor

Amoxicillin stellt in der Zahnheilkunde unter den  $\beta$ -Laktamantibiotika das Mittel der ersten Wahl dar. Nach Vorbehandlung und in schwerwiegenderen Fällen sollte es mit einem  $\beta$ -Laktamase Hemmer wie Clavulansäure verabreicht werden.  $\beta$ -Laktamase Inhibitoren vermindern die Resistenz von gramnegativen Stäbchen und Staphylokokken. Viele Bakterien verfügen über das Enzym  $\beta$ -Laktamase, welche Penicilline abbauen.  $\beta$ -Laktamase Hemmer können diesen Abbau verhindern und Penicillin ist wirksam. Als Nachteil sind zusätzliche Nebenwirkungen wie eine arzneimittelinduzierte Hepatitis der Inhibitoren zu nennen. Leberenzyme sind bei Einnahme eines Kombinationspräparates engmaschig zu kontrollieren.

#### Amoxicillin und Clavulansäure

**Wirkspektrum und Indikation:** Clavulansäure ist ein irreversibler, starker  $\beta$ -Laktamase Hemmer, der unter anderem amoxicillinresistente Stämme von Staphylokokkus oder Haemophilus influenzae für Penicillin empfindlich macht. Die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure verbreitert somit das Wirkspektrum gegen  $\beta$ -Laktamase bildende Bakterien.

**Applikationsform:** Die Applikation des Antibiotikums erfolgt zumeist oral

**Dosierung:** 3x tägl. 625mg

**Nebenwirkungen:** Es kann bei Einnahme zu gastrointestinalen Beschwerden sowie Leberfunktionsstörungen und cholestatischer Gelbsucht kommen. Weiters wird durch die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure die Wirkung von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern sowie oralen Kontrazeptiva verringert. (23,25,28)

### 3.2.1.2 Cephalosporine

Cephalosporine nehmen mit Ausnahme der 1. Generation in der Zahnheilkunde keine große Rolle ein, da sie im Gegensatz zu den Penicillinen mehr Nebenwirkungen aufweisen, sowie unwirksamer und teurer sind.

**Wirkmechanismus:** Cephalosporine gehören wie die Penicilline zu den  $\beta$ -Laktamantibiotika. Sie hemmen die Synthese der Bakterienzellwand und wirken gegen viele grampositive und gramnegative Erreger bakterizid.

**Applikationsform:** oral, parenteral oder intramuskulär

**Dosierung:**

1.Generation: 3xtägl. 500mg-1000mg p.o.

2.Generation: 2xtägl. 250mg-500mg p.o.

3.Generation: 2xtägl. 200mg-400mg p.o. (32,33)

**Nebenwirkungen:** bei oraler Gabe treten gehäuft gastrointestinale Störungen auf. Bei intravenöser Therapie besteht die Gefahr einer Thrombophlebitis.

**Wechselwirkungen:** Die Wirkung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern kann vermindert werden. (23,25)

Nach Vorschlägen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft werden Cephalosporine nach ihrem Wirkspektrum in fünf Gruppen eingeteilt. Da Cephalosporine der 2. Generation eine gute Wirksamkeit gegenüber Anaerobiern und erhöhte  $\beta$ -Laktamase Stabilität gegen gramnegative Bakterien aufweisen, werden sie in der Zahnmedizin verabreicht. Auch Cephalosporine der 3. Generation spielen bei dentogenen Infektionen vor allem bei bestehender Penicillinallergie eine Rolle.

### Cephalosporine der 1. Generation (Cefazolin-Gruppe)

Oral: Cefalexin

Parenteral: Cefazolin

Gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger

Indikationen: Perioperative Prophylaxe, Versagen einer Penicillintherapie, einfache Staphylokokkeninfektionen

### Cephalosporine der 2. Generation (Cefuroxim-Gruppe)

Oral: Cefuroxim

Parenteral: Cefuroxim, Cefotiam

Gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger und gegen gramnegative Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae und Gonokokken.

Indikationen: Perioperative Prophylaxe, Versagen der Penicillintherapie, Harnwegsinfektionen, Pneumonie

### Cephalosporine der 3. Generation

Oral: Cefixim, Ceftributen

Parenteral: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim

#### Generation 3a: Cefotaxim-Gruppe, Cefixim-Gruppe

Gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger und zahlreiche gramnegative Erreger (z.B. Enterobacteriaceae wie Proteus vulgaris, E. coli, Klebsiellen)

Indikation: Perioperative Prophylaxe und schwere septische Infektionen. Ceftriaxon weist weiters eine gute ZNS-Gängigkeit auf und wird beispielsweise bei bakterieller Meningitis verabreicht.

#### Generation 3b: Ceftazidim-Gruppe

Gute Wirksamkeit gegen Pseudomonas aeruginosa, aber geringere Wirksamkeit gegen grampositive Erreger

Indikation: nosokomialen Pseudomonas-Infektionen

Cephalosporine der 4.(Cefepim) und 5. (Ceftarolin) Generation werden ausschließlich parenteral verabreicht und stellen in der Zahnmedizin keine Säule des Therapieschemas dar. (24,28,34)

### 3.2.2 Clindamycin

*„Clindamycin gilt als Reserveantibiotikum, z.B. bei einer nachgewiesenen Penicillinallergie oder bei fehlender Wirksamkeit von Penicillinen oder Makroliden.“ (23)*

**Wirkmechanismus:** Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Die Wirkung von Clindamycin erfolgt bakteriostatisch oder bakterizid insbesondere gegen anaerobe Stäbchen und Staphylokokken. Es zeigt eine gute mit Penicillin vergleichbare Gewebe- und Knochenpenetration und wird bei oraler Gabe rasch resorbiert.

**Indikation:** Clindamycin ist gut geeignet für Knochen- und Gewebsinfektionen oder zur Endokarditisprophylaxe bei Penicillinallergie.

**Applikationsform:** Clindamycin kann oral, i.v., i.m. und lokal verabreicht werden

**Dosierung:** bei oraler Gabe: 3xtägl. 300 – 3xtägl. 600mg

**Nebenwirkungen:** häufig gastrointestinale Beschwerden, darunter antibiotikaassoziierte Colitiden. Daher sollte bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Voraus ein internistisches Konsil hinzugezogen bzw. wenn möglich auf ein anderes Antibiotikum zurückgegriffen werden.

**Kontraindikation:** Bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit ist eine routinemäßige Behandlung mit Clindamycin nicht empfohlen.

**Wechselwirkungen:** Aufgrund der Strukturähnlichkeit besteht eine partielle Kreuzresistenz zu Makroliden. (23,25,35)

### 3.2.3 Makrolide

**Wichtige Vertreter neuer Makrolide:** Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin  
Es wird aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit und längeren Verweildauer im Gewebe empfohlen neuere Makrolide den älteren (Erythromycin) zu bevorzugen.

**Wirkmechanismus:** Makrolide hemmen die ribosomale bakterielle Proteinsynthese und haben bakteriostatische Wirkung. In höheren Dosen wirken sie auch bakterizid. Als Nachteile der Makrolide sind die problematische Resistenzentwicklung und die schlechte Wirksamkeit gegen Anaerobier zu nennen. Daher werden sie nicht als Mittel erster Wahl in der Zahnmedizin eingesetzt.

**Wirkspektrum und Indikation:** Das Keimspektrum deckt sich Großteils mit dem der Penicilline, jedoch besteht eine schwächere Wirksamkeit gegen Anaerobier.

**Applikationsform:** Makrolide können oral und i.v. verabreicht werden

**Dosierung:**

Azithromycin: Durch seine hohe Gewebsbindung kann die Einnahmedauer von 14 Tagen auf drei Tage reduziert werden. Die mittlere Dosis beträgt 1xtägl. 500mg  
Clarithromycin: 2xtägl. 250mg  
Roxythromycin: 1xtägl. 300mg  
Erythromycin: 3xtägl. 500mg

**Nebenwirkungen:** zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Leberschädigungen oder EKG Veränderungen.

**Kontraindikationen:** In der Schwangerschaft, bei Lebererkrankungen sowie bei Einnahme von Medikamenten die die QT-Zeit im EKG verlängern sollte auf die Einnahme von Makroliden verzichtet werden.

**Wechselwirkungen:** Die Elimination der Makrolide erfolgt über die Leber, weshalb es zu Interaktionen mit Cumarinen, Virustatika, Benzodiazepinen und Statinen kommen kann. Ebenso können Makrolide die Wirkung von  $\beta$ -Laktamantibiotika hemmen. (23,25)

### 3.2.4 Tetracycline

Tetracycline werden nach heutiger Empfehlung in der Zahnheilkunde nicht mehr angewandt. Eine Ausnahme bildet hierbei die Traumatologie nach Avulsion.

**Wichtige Vertreter:** Doxycyclin, Minocyclin, Tigecyclin

**Wirkmechanismus:** Tetracycline sind Breitbandantibiotika und wirken durch Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese bakteriostatisch.

**Wirkspektrum und Indikation:** Tetracycline wirken gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Erreger, wodurch sie vielfältig einsetzbar sind.

**Applikationsform:** die Verabreichung kann oral oder parenteral erfolgen.

**Dosierung:** oral: 0,1-0,2g tägl.

**Nebenwirkungen:** Bei der Einnahme kann es zu Fotosensibilisierung, gastrointestinalen Störungen, sowie zu Veränderungen des Knochenwachstums kommen. Weiters sind Zahnschäden in Form von Schmelzdefekten und braunen Verfärbungen möglich. Diese kommen durch die Ablagerung von Calcium-Chelat Komplexen zustande.

**Kontraindikationen:** Tetracycline sollten in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Kindern unter 8 Jahren und bei schweren Lebererkrankungen nicht angewandt werden.

Wechselwirkungen: durch die Einnahme von Tetracyclinen kann die Wirkung von Antikoagulanzen und oralen Antidiabetikern verstärkt werden. Eine kombinierte Einnahme mit  $\beta$ -Laktamantibiotika sollte vermieden werden. Milchprodukte, Antazida und Eisensalze beeinträchtigen durch die Bildung unlöslicher Chelate die Resorption von Tetracyclinen. Daher sollte ein zeitlicher Abstand von 2-3h zu den genannten Substanzen eingehalten werden. (24,25,28)

### **3.3 Unerwünschte Wirkungen**

Auch bei sachgerechter Anwendung können Antibiotika zu Nebenwirkungen führen. Bei einer Überdosierung erhöht sich das Risiko unerwünschter Effekte um ein Vielfaches: (20)

### Toxische Wirkungen

Einige antibiotische Substanzen haben eine potentiell toxische Wirkung auf Organe wie Leber, Nieren, ZNS oder das Blut bildende System. Diese Toxizität wird meist durch Überdosierung ausgelöst oder tritt infolge von Ausscheidungsstörungen auf. Auch die körpereigene Infektabwehr kann durch manche Antibiotika wie Makrolide stimuliert oder gehemmt werden.

### Allergische Wirkung

Allergische Reaktionen auf ein Antibiotikum können vom Exanthem bis zum anaphylaktischen Schock reichen.

Um eine Antibiotikaallergie ausschließen zu können, sollte bei Verdacht eine Allergietestung durchgeführt werden.

### Interaktion mit anderen Antibiotika bzw. Pharmaka

Die gemeinsame Einnahme zweier verschiedener AB oder die Kombination mit einem anderen pharmakologischen Wirkstoff kann synergistische oder antagonistische Effekte haben. Durch Begleitmedikation kann beispielsweise der Metabolismus, die Resorption und Ausscheidung oder die Verteilung der AB im Körper beeinflusst werden. Auch AB selbst sind in der Lage die pharmakologische Wirkung anderer Medikamente zu beeinflussen.

### Biologische Rückwirkungen

Besonders bei der Anwendung von Breitbandantibiotika kann es zu Störungen der körpereigenen Flora kommen. Dadurch können sich Keime leichter ausbreiten und Erkrankungen wie Enteritis verursachen.

## **3.4 Häufige Fehler beim Einsatz von Antibiotika**

Ist eine Antibiotikatherapie nicht erfolgreich, sollten die folgenden Punkte überprüft werden. (20,23)

- **Es liegt keine oder die falsche Indikation vor:**
  - durch ungenügende Diagnostik
  - kein Vorliegen einer bakteriellen Infektion

- Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Komplikation sehr gering
- **Es wurde das falsche Präparat gewählt:**
  - der Keim ist resistent oder liegt an einer für das Medikament unzugänglichen Stelle
  - die Aktivität des AB ist zu gering
- **Das Präparat wurde falsch dosiert:**
  - besondere Vorsicht ist bei adipösen PatientInnen oder bei scheinbar leichten Infektionen geboten, da durch eine Unterdosierung keine wirksame Serumkonzentration des Medikamentes erreicht werden kann.
- **Die Behandlungsdauer ist zu kurz:**
  - Der Patient/die Patientin muss darauf hingewiesen werden das AB auch nach Abklingen der Symptome weiter einzunehmen.
- **Falsche Applikationsintervalle:**
  - Die Abstände zwischen den Einnahmen sind je nach Halbwertszeit des Medikamentes einzuhalten.
- **Falsche Kombination der AB untereinander:**
  - manche Antibiotikakombinationen haben einen antagonistischen Effekt
- **Fehlende Compliance**

### **3.5 Resistenzsituation in der Zahnmedizin**

Antibiotika werden schon seit mehr als 70 Jahren zur Bekämpfung bakterieller Infektionen angewandt. In dieser Zeit haben sich aber auch resistente Keime etabliert, die der Wirkung der antibiotischen Substanzen Grenzen setzen. Zwei Fähigkeiten der Bakterien können den therapeutischen Effekt der Antibiotika negativ beeinflussen. Einerseits die natürliche Resistenz, bei der Erreger mit antimikrobiellen Substanzen in Kontakt kommen, die in der Natur vorkommen und

dadurch Resistenzmechanismen entwickeln. Andererseits die erworbene Resistenz gegen einen antibiotischen Wirkstoff. Daher ist der verantwortungsvolle Einsatz und die korrekte Indikationsstellung von besonderer Bedeutung. Ein eher restriktiver Einsatz von Antibiotika wird auch durch die Tatsache gestützt, dass schon eine einzelne Dosis eine signifikante Störung der Mundflora hervorrufen und eine Selektion von Bakterien bewirken kann, die gegen das Antibiotikum resistent sind. (22,23,36)

### 3.5.1 Definition

*„Die Antibiotikaresistenz ist definiert als Widerstandsfähigkeit eines Mikroorganismus gegenüber einer antimikrobiellen Substanz. Das bedeutet, dass ein resistenter Erreger in Gegenwart dieser Substanz ungehemmt wachsen und sich vermehren kann.“ (36)*

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen natürlicher und erworbener Resistenz.

Natürliche Resistenz: wenn bestimmte Erreger (Wildtyp) von Natur aus Resistenzmechanismen gegen ein getestetes Antibiotikum besitzen sind sie natürlich oder primär resistent. Ein Beispiel hierfür ist die Unfähigkeit von Vancomycin das Wachstum gramnegativer Erreger zu hemmen.

Erworbene Resistenz: wenn ein primär empfindliches Bakterium nach Exposition zu einem Antibiotikum beispielsweise durch spontane Mutation resistent gegen dieses wird. Das geschieht meist als langsame Abnahme der Empfindlichkeit. Der resistente Keim kann sich noch während der Antibiotikatherapie vermehren und die Resistenz auf andere Bakterien übertragen. Je mehr antibiotische Substanzen eingesetzt werden, desto häufiger werden resistente Keime nachgewiesen. Zum Problem wird dies, wenn die Bakterienstämme multiresistent werden.

Daher spielt die erworbene Resistenz klinisch eine größere Rolle.

Klinische Resistenz: wenn der empfindliche Erreger unter Normdosierung weder gehemmt noch abgetötet wird spricht man von klinischer Resistenz. Die Konzentration zur Hemmung des Erregers ist selbst unter hoher Dosierung nicht erreichbar. Grenzwerte für die klinische Resistenz werden für Europa von EUCAST festgelegt und können von Empfehlungen anderer Organisationen abweichen. (24,36)

### 3.5.2 Resistenzmechanismen

Bakterien verfügen über unterschiedliche Resistenzmechanismen um Antibiotika „abzuwehren“: (36,37)

Inaktivierende Enzyme: Das Antibiotikum verliert durch Hydrolyse oder Modifikation seine Wirkung. Bei Penicillin geschieht das beispielsweise über die hydrolytische Spaltung seines  $\beta$ -Laktamrings.

Veränderte Zielmoleküle: Durch die Modifikation des Zielmoleküls, kann das AB nicht mehr daran binden und seine Wirkung entfalten.

Veränderte Permeabilität der Zellhülle: Hydrophille Substanzen müssen durch Pore der Bakterienzellwand penetrieren um wirken zu können. Wird der Porinkanal verändert, gelangt das Antibiotikum nicht mehr an sein Zielmolekül.

Verstärkte Ausschleusung aus der Zelle: Das Antibiotikum wird so schnell aus der Zelle eliminiert, dass es keine Wirkung entfalten kann.

Überproduktion des Zielmoleküls: Die Konzentration des antibiotischen Stoffes reicht für die vollständige Inhibition nicht aus und ist unwirksam.

### 3.5.3 Resistenztypen

Multi-Resistenz: Der Erreger ist gegen mindestens drei Antibiotikaklassen resistent.

Hoch-Resistenz: Der Erreger ist gegen alle untersuchten AB außer ein bis zwei Klassen resistent.

Pan-Resistenz: Der Erreger ist gegen alle Antibiotikaklassen resistent (36)

### 3.5.4 Vermeidung der Zunahme der Antibiotikaresistenz

Um die Zunahme der Antibiotikaresistenz zu vermeiden ist eine Verminderung des Einsatzes von AB nötig. Daher sollte jede Verschreibung möglichst kritisch und gezielt erfolgen. Das AB sollte nur auf das nachgewiesene Bakterium einwirken und den Organismus möglichst wenig beeinträchtigen. Im ambulanten Bereich ist eine gezielte Therapie selten möglich, da zum Zeitpunkt der Diagnose der Erreger und seine Empfindlichkeit unbekannt sind. Aufgrund der Vielzahl nachweisbarer Keime sind intraorale Abstriche nicht aussagekräftig und nur bei ausgedehnten Abszessen, bei Phlegmonen oder Osteomyelitiden indiziert, die zumeist stationär therapiert werden. Eine ambulante Behandlung wird meist ohne mikrobiologische Diagnostik begonnen und richtet sich nach Infektlokalisation, Diagnose und lokaler

Resistenzsituation. Im weiteren Verlauf kann die Therapie modifiziert werden, wenn ein mikrobiologischer Befund vorliegt. Um eine solche kalkulierte Therapie zu ermöglichen, müssen dem Behandler/der Behandlerin lokale, regionale, nationale und internationale Erreger- und Resistenzdaten zur Verfügung stehen. Die weltweit am längsten laufende Erhebung überregionaler Resistenzdaten erfolgt durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.. Die Daten werden jedoch nicht kontinuierlich erhoben und dienen nur dazu einen Trend aufzuzeigen. Um eine zweckmäßige Verordnung gewährleisten zu können, sind aktuelle und vor allem lokale Daten nötig, die vom örtlichen mikrobiologischen Labor regelmäßig mitgeteilt werden sollten. (23,36)

## **4 Internistische Erkrankungen mit erhöhtem Infektionsrisiko durch zahnmedizinische Eingriffe**

Aus didaktischen Gründen lässt sich die Risikosituation wie folgt einteilen:

### **Einteilung der Risikosituation nach Konzept der Zahnklinik Graz**

#### **4.1 *Systemisch – RisikopatientInnen aufgrund einer Grunderkrankung***

Bei den unten angeführten internistischen Erkrankungen ist eine antibiotische Prophylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe abhängig von ihrer Therapie und dem Zustand des Patienten/der Patientin zu erwägen, um Wundheilungsstörungen oder die Verbreitung bakterieller Infektionen zu vermeiden.

##### **4.1.1 Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit Endokarditisrisiko**

Die nachfolgende Übersicht zeigt die Gruppe von PatientInnen, welche ein erhöhtes Endokarditisrisiko aufgrund einer Herzerkrankung aufweisen und daher die präoperative Gabe eines Antibiotikums indiziert ist (s.o. Endokarditisprophylaxe). (36)

## **Angeborene Herzfehler**

Klinisches Bild: Abhängig ob zyanotische oder azyanotische Vitie sowie vom Schweregrad der Stenose: Abgeschlagenheit, Belastungsdyspnoe, Schwindel, niedriges HZV, Zyanose. (38)

Risiko für Oralchirurgie: Das Endokard ist bei Menschen mit angeborenen Herzerkrankungen besonders anfällig für Infektionen. Bakterien lagern sich bei strukturellen Veränderungen des Herzens besser an und lösen eine Entzündung aus. Diese Bakterien können durch oralchirurgische Eingriffe in die Blutbahn gebracht werden. (39)

Kernaussage: Die Verwendung von Antibiotika vor zahnärztlichen Eingriffen zur Vorbeugung einer Endokarditis wird auf angeborene Herzfehler, die nicht korrigiert wurden oder bei denen residuelle Defekte bestehen beschränkt. (40)

## **Künstliche Herzklappen**

Man unterscheidet prinzipiell zwischen dem mechanischen und dem biologischen Klappenersatz.

Mechanische Klappenprothesen: werden großteils bei jungen PatientInnen eingesetzt und haben den Vorteil einer langen Haltbarkeit. Der Nachteil besteht im erhöhten Thromboembolierisiko, weshalb im Anschluss an die Operation eine lebenslange antikoagulative Therapie notwendig ist.

Biologische Klappenprothesen: werden meist bei PatientInnen über 60 Jahren eingesetzt. Sie bestehen aus einem Metall- oder Plastikgerüst, das mit tierischem Gewebe überzogen wird. Die Haltbarkeit eines biologischen Klappenersatzes ist aufgrund der fortschreitenden Verkalkung begrenzt. Der Vorteil besteht in der niedrigen Thrombogenität, weshalb keine Antikoagulation notwendig ist. (38)

Risiko für Oralchirurgie: Über das Einschwemmen von Bakterien in den Blutkreislauf siedeln sich Erreger an den Strukturen des Endokards an und vermehren sich dort.

Ein bevorzugter Ort der Ansiedlung sind künstliche Herzklappen. Durch die zusätzlichen Anlagerungen von Fibrin und Thrombozyten entstehen mit Mikroorganismen dicht besiedelte Vegetationen, die für Antibiotika oft nur unzureichend zugänglich gemacht werden können. (16)

Kernaussage: PatientInnen mit mechanischem oder biologischem Klappenersatz und PatientInnen mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von künstlichem Material in den ersten 6 Monaten nach Operation benötigen eine Endokarditisprophylaxe im Rahmen eines oralchirurgischen Eingriffes. (36)

### **St.p. infektiöse Endokarditis**

Es handelt sich um eine durchgemachte septische Erkrankung ausgelöst durch einen Streuherd im Bereich des Endokards oder der Herzklappen.

Klinisches Bild bei aktiver Erkrankung: Fieber, Bakteriämie, Herzgeräusche, Splenomegalie, Embolien.

Risiko für Oralchirurgie: nach durchgemachter Infektion besteht ein erhöhtes Risiko erneut an einer Endokarditis zu erkranken.

Kernaussage: Wurde in der Anamnese eine durchgemachte infektiöse Endokarditis vom Patienten/der Patientin angegeben, ist eine antibiotische Prophylaxe vor oralchirurgischen Eingriffen indiziert. (38)

### **St.p. Herztransplantation**

Die meisten TransplantationspatientInnen leiden an Herzklappenerkrankungen, KHK oder Kardiomyopathien. Eine Herztransplantation wird bei terminaler, konservativ nicht beeinflussbarer Herzinsuffizienz durchgeführt.

Risiko für Oralchirurgie: Einerseits stellt die posttransplantative immunsuppressive Therapie, andererseits das vulnerable Transplantat an sich ein Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis dar.

Kernaussage: Wurde in der Anamnese eine erfolgte Herztransplantation vom Patienten/der Patientin angegeben, ist eine antibiotische Prophylaxe vor oralchirurgischen Eingriffen indiziert. (16,38)

#### **4.1.2 Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit verminderter Immunabwehr**

##### **Diabetes mellitus**

Klinisches Bild: Man unterscheidet zwischen Diabetes mellitus Typ I und II, deren gemeinsames Merkmal ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist.

Diabetiker leiden häufig unter Xerostomie, Candidainfektionen, spontanen Ulzerationen, Angiopathien sowie Wundheilungsstörungen nach Operationen.

Risiko für Oralchirurgie: Bei oralchirurgischen Eingriffen stellt bereits die Lokalanästhesie ein Risiko für den Patienten/ die Patientin dar. Grund dafür ist die insulinsekretionsverminderte Wirkung des Adrenalins, welches zusätzlich bei Stress z.B. während einer Operation vom Körper ausgeschüttet wird und zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen kann. Es kann ein Lokalanästhetikum mit Adrenalin 1:200000 verwendet werden, solange keine Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus manifestiert sind.

Kernaussage: Komplikationen während oder nach einer Behandlung hängen stark vom Langzeitblutzuckerwert HbA1c ab. Dieser sollte zwischen 6,5-7,0% liegen und ist Voraussetzung für einen zahnmedizinischen Wahleingriff.

Bei instabiler Blutzuckereinstellung oder lang bestehender Erkrankung empfiehlt sich aufgrund des hohen Ketonspiegels im Blut die präoperative Antibiotikaphylaxe 24h vor dem Eingriff sowie 5 Tage postoperativ.

Kontrollierte Diabetiker benötigen keine prophylaktische Antibiotikagabe. Eine fundierte Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2020 zeigte maximal akzeptable

Nüchternblutzuckerwerte bei Diabetikern von 180mg/dl und postprandial von 234mg/dl für oralchirurgische Eingriffe. (41–44)

### **Humanes Immundefizienzvirus/AIDS**

Klinisches Bild: Die Übertragung des Retrovirus erfolgt sexuell, parenteral oder vertikal von der Mutter auf das Kind. Durch den Virus kommt es zu einer Zerstörung der Zellen und in weiterer Folge zu einem Immundefekt bis hin zu einem Verlust der Immunkompetenz. AIDS bildet das Endstadium einer HIV Erkrankung. In dieser Phase kommt es häufig zu schweren opportunistischen Infektionen und zur Entstehung maligner Tumore (Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom). (41,45,46)

Risiko für Oralchirurgie: Die Infektionsrate bei oralchirurgischen Eingriffen ist für HIV PatientInnen 10x so hoch verglichen mit gesunden PatientInnen. (47)

Kernaussage: es liegen keine Studien zu Antibiotikaprophylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe bei HIV PatientInnen vor. Es handelt sich um eine Erkrankung mit verminderter Immunabwehr, weshalb eine Antibiotikagabe zur Vorbeugung postoperativer Infektionen sinnvoll ist.

### **Leukämie**

Klinisches Bild: durch die systemische Proliferation unreifer Leukozyten mit Besiedlung des Knochenmarks, des peripheren Blutes oder extramedullärer Organe leiden betroffene PatientInnen häufig unter Erschöpfung, Blutungsneigung, Gingivitis, Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Infektanfälligkeit. Man unterscheidet zwischen der akuten (myeloisch/ lymphatisch) und der chronischen (myeloisch/lymphatisch) Leukämie. (38,48)

Risiko für Oralchirurgie: Je nach Art und Ausprägung der Erkrankung sowie der Tumortherapie ergeben sich Konsequenzen für die zahnärztliche Behandlung. Sowohl die Leukämie selbst, als auch der Einsatz von Zytostatika führen zu einer erhöhten Infektions- und Blutungsneigung, was vor oralchirurgischen Eingriffen beachtet werden sollte. (49)

### Kernaussage:

Für den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation, ist den Richtlinien der AAPD zu folgen. Ziel ist hierbei ein orales Risikoscreening vor Beginn der Tumortherapie ohne diese zu verzögern. Bei indizierten zahnmedizinischen Behandlungen ist auf die Leukozytenzahl zu achten. Unter 1000 Leukozyten/mm<sup>3</sup> sollten elektive Eingriffe unterlassen werden. Zwischen 1000-2000 Leukozyten/mm<sup>3</sup> ist eine Antibiotikagabe indiziert. Bei über 2000 Leukozyten/mm<sup>3</sup> ist keine antibiotische Prophylaxe nötig.

Für invasivere oralchirurgische Eingriffe existieren keine einheitlichen Richtlinien. Liegt eine Infektion vor, ist eine systemische Antibiotikagabe für eine Woche indiziert.

Bei durchgemachter bzw. behandelter Leukämie reicht eine regelmäßige Prophylaxe, der Einsatz antiseptischer Lösungen und ein atraumatisches Vorgehen bei zahnärztlichen Eingriffen häufig aus um Infektionen zu vermeiden.

Je nach Art der Erkrankung und Umfang des oralchirurgischen Eingriffes ist eine interdisziplinäre Absprache indiziert. (36,49)

### **St.p. Organtransplantation**

Durch die Unterdrückung des Immunsystems werden körpereigene Abwehrkräfte geschwächt oder ganz außer Kraft gesetzt. Dies kann als Folge einer Erkrankung oder künstlich herbeigeführt im Rahmen einer medikamentösen Therapie erfolgen. Diese immunologische Abwehrschwäche hat eine erhöhte Anfälligkeit für unterschiedliche Pathogene zur Folge und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eine Infektionserkrankung zu erleiden. (50,51)

Immunsuppressiva hemmen die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten.

Alle relevanten Zytostatika, die die Zellteilung hemmen haben diese Wirkung.

Häufig zur Immunsuppression eingesetzte Medikamente sind:

- Cyclosporin A
- Tacrolimus
- Cyclophosphamid
- Azathioprin
- Methotrexat

- Glukokortikoide (häufig in Kombination mit Azathioprin, Cyclosporin oder Tacrolimus)
- mTOR-Hemmer (51)

Risiko für Oralchirurgie: Die Organtransplantation gilt als Standardtherapie bei PatientInnen mit terminalem Organversagen. Aufgrund der begleitenden Immunsuppression, ist eine Herdsanierung im Vorfeld der Transplantation indiziert. Die langfristige immunsupprimierende Therapie nach der Transplantation ist mit deutlichen Folgen für die orale Gesundheit assoziiert und stellt ein Risiko für zahnmedizinische Eingriffe da. Organtransplantierte PatientInnen weisen ein höheres Auftreten oraler bakterieller Infektionen, Pilzbefall, Karies oder Parodontitis auf. Grundsätzlich gilt für immunsuppressive PatientInnen sich vor Einleiten der Therapie einer zahnärztlichen Infektionsprophylaxe durch Herdsanierung zu unterziehen. Leitlinien für die Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe bei immunsupprimierten PatientInnen existieren nicht. Es können nur Empfehlungen ausgesprochen werden, welche ein orales Risikoscreening, regelmäßige Fluoridierung und Mundhygieneinstruktionen sowie die Berücksichtigung der Leukozytenzahl im Blut vor oralmedizinischen Eingriffen beinhalten. Für invasive Eingriffe gilt es ein atraumatisches Vorgehen, CHX Spülungen, Glättung scharfer Knochenkanten sowie eine sorgfältige Wunddeckung zu berücksichtigen. Bei Vorliegen einer Infektion ist die systemische Antibiotikagabe für eine Woche indiziert. (36,52)

Kernaussage: Es existieren derzeit keine aktuellen Richtlinien zur Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe vor oralchirurgischen Eingriffen. (36)

### **4.1.3 Rheumatische Erkrankungen**

#### **Systemischer Lupus erythematodes**

Klinisches Bild: bei dieser systemischen Autoimmunerkrankung kommt es zu Allgemeinbeschwerden wie Fieber, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl. Weiters leiden PatientInnen an Polyarthrit, Myositis und Hautveränderungen. (38)

Risiko für Oralchirurgie: Aufgrund der immunsuppressiven Therapie welche PatientInnen mit systemischem Lupus erythematodes erhalten besteht das Risiko einer verzögerten Wundheilung bzw. der Entstehung einer ONJ. (38,53)

Kernaussage: Aufgrund der immunologischen Therapie, die bei mittelschwerem bis schwerem systemischen Lupus eingesetzt wird, besteht eine verstärkte Infektneigung. Um dies zu verhindern, ist eine Antibiotikaphylaxe vor oralchirurgischen Eingriffen indiziert. (54)

### **Rheumatoide Arthritis**

Klinisches Bild: bei dieser chronisch-entzündlichen Systemerkrankung zeigen sich neben unspezifischer Allgemeinsymptomatik Polyarthrit, Tendovaginitis, Bursitis sowie Rheumaknoten in Haut oder Sehnen. Häufig führt der progrediente Verlauf zu extraartikulärer Organmanifestation. Intraoral konnte bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis gehäuft der Rückgang von PDL und Alveolarknochen festgestellt werden. (38,55)

Risiko für Oralchirurgie: neben Glucocorticoiden gelten Immunsuppressiva als Mittel der Wahl in der Primärtherapie von rheumatoider Arthritis. Daher besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko nach oralchirurgischen Eingriffen. (38,56)

Kernaussage: Aufgrund der Immunsuppressiven Therapie besteht die Indikation für eine antibiotische Prophylaxe im Rahmen invasiver zahnmedizinischer Eingriffe. (56)

### **Sjögren Syndrom**

Klinisches Bild: Trockenheit von Mund und Augen.

Risiko für Oralchirurgie: das Sjögren Syndrom kommt gehäuft bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis oder Lupus erythematodes vor. Das Risiko für die Oralchirurgie ist abhängig von der Therapie der Grunderkrankung.

Kernaussage: Das Vorgehen erfolgt wie unter Punkt 5.1.3. beschrieben und ist von der Grunderkrankung bzw. der medikamentösen Therapie abhängig. (38,57)

#### **4.1.4 Hämatologische Erkrankungen**

##### **Hämorrhagische Diathesen**

Klinisches Bild: Je nach Ätiologie (thrombozytär, plasmatisch, vaskulär) führen hämorrhagische Diathesen zu pathologischer Blutungsneigung. Dazu gehören Hämatome, Petechien, Schleimhautblutungen, zu lange oder zu starke Blutungen nach Eingriffen oder Blutungen ohne ersichtliche Ursache. Zumeist sind hämorrhagische Diathesen medikamentös durch Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulanzen ausgelöst. (38)

Risiko für Oralchirurgie: Das Risiko für die Oralchirurgie besteht hauptsächlich durch das erhöhte Blutungs- bzw. Nachblutungsrisiko. Eine genaue präoperative Anamnese ist erforderlich.

Kernaussage: eine antibiotische Prophylaxe bei PatientInnen mit Gerinnungsstörungen ist nur bei Vorliegen von entzündlichen Prozessen indiziert. (38)

Zu den hämorrhagischen Erkrankungen zählt weiters die Leukämie. Das perioperative antibiotische Vorgehen bei LeukämiepatientInnen wurde bereits oben beschrieben.

#### **4.2 Lokale Risikofaktoren**

Zu PatientInnen mit lokalen Risikofaktoren für oralchirurgische Eingriffe zählen Menschen mit gestörtem Knochenstoffwechsel. Hier sind vor allem PatientInnen mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder der Einnahme von Bisphosphonaten bzw. anderen Antiresorptiva in der Anamnese zu berücksichtigen.

Durch Schädigung der Osteoblasten bei einer Strahlentherapie bzw. durch die Hemmung von Osteoklasten und Osteoblasten durch Bisphosphonate besteht die Gefahr einer infizierten Osteonekrose nach oralchirurgischen Eingriffen.

#### **4.2.1 Risikosituationen aufgrund einer „Antiresorptiven Therapie“**

Antiresorptiva greifen in den Knochenstoffwechsel ein und werden bei unterschiedlichen benignen und malignen Erkrankungen eingesetzt, die zu sogenannten Knochenereignissen wie Osteolysen, Knochenschmerzen, Frakturen oder einer Hyperkalzämie führen können. Zu den am häufigsten verschriebenen Antiresorptiva gehören die Bisphosphonate und Denosumab.(36)

Sind oralchirurgische Eingriffe bei PatientInnen mit antiresorptiver Therapie notwendig sollten diese nur unter strengen antiinfektiven Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu gehören die Verwendung präoperativer Mundspüllösungen, ein atraumatisches intraoperatives Vorgehen, die Glättung von scharfen Knochenkanten, eine primäre Deckung und spannungsfreie Naht.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) von 2018 ist eine prolongierte perioperative systemische Antibiotikagabe (z.B. oral Sultamicillin 375mg 1-0-1, 1 g Amoxicillin 1-1-1 oder 0,6 g Clindamycin 1-1-1) ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung erforderlich.(58,59)

#### **Osteoporose**

Die systemische Skeletterkrankung ist die häufigste Knochenerkrankung im höheren Lebensalter und betrifft zu 80% postmenopausale Frauen. Sie hat eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Knochenqualität zur Folge, was wiederum zu vermehrten Knochenbrüchen führt. Bisphosphonate (nachgewiesen für Alendronsäure, Zoledronsäure, Ibandronsäure und Risedronsäure) senken die Inzidenz von Knochenfrakturen um 50%. (38)

#### **Morbus Paget**

Diese progressive Skeletterkrankung unklarer Genese ist durch ihre erhöhten Knochenumbauvorgänge, chronischen Knochenschmerzen, Frakturen und Verformungen charakterisiert. Bisphosphonate werden hier zur Inhibition der pathologisch gesteigerten Osteoklastenaktivität eingesetzt. (38)

#### **Maligne Tumore**

Bösartige Tumore verursachen häufig Knochenmetastasen mit osteolytischen Läsionen, die vor allem in den Knochen des axialen Skeletts sowie der Hüfte, des

Femurs und der Tibia zu finden sind. Die von malignen Tumorzellen produzierten Zytokinen aktivieren Osteoklasten und führen zu einem unkontrollierten Knochenabbau. Zu häufig malignen Tumoren mit osteolytischen Läsionen zählen das Plasmozytom oder Multiple Myelom.

Es hat sich gezeigt, dass Bisphosphonate sowohl antitumorös als auch antimetastatisch wirken. Sie hemmen die Angiogenese und die Einwanderung von Tumorzellen in den Knochen. Sie fördern die Apoptose, verstärken bei adjuvanter Verabreichung die Wirkung von Chemotherapeutika und weisen durch die Produktion von T-Zellen einen immunmodulatorischen Effekt auf. (60)

#### **4.2.1.1 Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ)**

Antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate und Denosumab spielen eine wichtige Rolle zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen. Sie sind jedoch auch mit Nebenwirkungen verbunden.

Eine in der Zahnmedizin gefürchtete Nebenwirkung aller antiresorptiver Substanzen ist die Kiefernekrose.

Definiert wird die Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie als über 8 Wochen freiliegender Kieferknochen bei fehlender primärer Wundheilung ohne vorangegangene Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich.

Zu den lokalen Risikofaktoren zählen eine schlechte Mundhygiene, entzündliche Parodontalerkrankungen, Prothesendruckstellen und Wunden nach oralchirurgischen Eingriffen (Extraktionen).

Als systemische Risikofaktoren für die Entstehung einer ARONJ gelten eine positive Raucheranamnese, Diabetes mellitus, die Einnahme von Glucocorticoiden und Angiogeneseinhibitoren sowie eine zytostatische Chemotherapie.

<b>Niedriges Risiko (0-0,5%)</b>
Alendronat (oral)
Ibandronat (oral)
Risedronat (oral)
Zoledronat 5mg/Jahr i.v.
Ibandronat 3mg/4xjährlich i.v.
Denosumab 60mg/2xjährlich s.c.
<b>Mittleres Risiko</b>
Therapieinduzierte Osteoporose
Sekundäre Osteoporose
Cortison
Methotrexat
Immunsupprimierende Erkrankungen (Diabetes, Anämie, Leber-und Nierenerkrankungen)
Bisphosphonate/2xjährlich i.v.
Bisphosphonate (oral) + Immunmodulatoren
Bisphosphonate (oral) + immunsuppressive Erkrankung
<b>Hohes Risiko</b>
Knochenmetastasen
Multiples Myelom
Bisphosphonate 4mg/Monat i.v.
Denosumab 120mg/Monat s.c.

Tabelle 3: Risikoeinteilung ARONJ (58)

Zur Reduktion der Entstehung einer Kiefernekrose sollte vor Einleitung einer antiresorptiven Therapie eine Herdsuche bzw. Sanierung (chirurgisch/konservativ/prothetisch) durch den Zahnarzt erfolgen. Weiters gelten die vollständige Aufklärung des Patienten/der Patientin über die Entstehung einer ARONJ und über die Notwendigkeit einer guten Mundhygiene als prophylaktische Maßnahmen. Eine prophylaktische Antibiotikagabe vor Beginn einer antiresorptiven Therapie ist nicht indiziert. (16,36)

#### 4.2.2 Risikosituationen durch die Radiatio im Kopf-Hals Bereich

Die loko-regionäre Radiatio wird bei PatientInnen mit lokalen malignen Erkrankungen im Kopf-Hals Bereich als Therapieoption angewandt.

Eine gefürchtete Nebenwirkung der Strahlentherapie im Kopf-Hals Bereich ist die infizierte Osteoradionekrose (IORN). Diese kennzeichnet sich als nicht abheilende Schleimhautläsion mit freiliegendem Knochen und dem Nachweis einer Entzündung.

Das Auftreten einer IORN ist zu einem großen Teil von der applizierten Dosis im Knochen abhängig. Ab 54 Gy lokaler Effektivdosis ist das Risiko eine Osteoradionekrose zu entwickeln erhöht. Ab 70 Gy ist ein Spontanauftreten einer IORN möglich.(36) Als häufigster Auslöser gilt die Extraktion, weshalb vor Beginn einer Radiatio eine prophylaktische Herdsanierung notwendig ist. Weiters werden regelmäßige zahnärztliche Kontrollen und Fluoridierungsmaßnahmen zur Prophylaxe empfohlen.

Sind oralchirurgische Eingriffe unter laufender Strahlentherapie nötig, gilt das gleiche intraoperative Vorgehen wie bei der ARONJ oben beschrieben.

Die antibiotische Abdeckung erfolgt systemisch mittels Aminopenicillin bzw. Clindamycin eine Stunde vor dem Eingriff bis zum Abklingen der lokalen Entzündungsreaktion.(36)

## **5 Konzepte der prophylaktischen und therapeutischen Antibiotikagabe in der Oralchirurgie**

Die Antibiotikabehandlung im niedergelassenen zahnärztlichen Bereich, in dem vorwiegend kalkulierte systemische orale Antibiotika verabreicht werden, unterscheidet sich deutlich von der stationären Therapie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Hier werden die zumeist schon antibiotisch vorbehandelten PatientInnen im Regelfall gezielt nach bakteriologischem Befund und Antibioogramm behandelt.

Neben der systemischen und lokalen Antibiotikatherapie und dem prophylaktischen und therapeutischen Einsatz unterscheidet man zwischen folgenden beiden Formen:

- Kalkulierte Therapie: richtet sich nach den zu erwartenden Erregern und deren Empfindlichkeit.
- Gezielte Therapie: orientiert sich am bakteriologischen Befund und Antibioogramm nach Eintritt der Infektion (23)

## 5.1 Lokale Antibiotika

In der Oralchirurgie werden Antibiotika fast ausschließlich systemisch verabreicht und so die Erreger am Ort der Infektion erreicht. Eine lokale Anwendung bei Weichgewebeeinfektionen ist umstritten, da einerseits die Evidenz für Zelltoxizität und somit für Wundheilungsstörungen besteht und andererseits das Risiko für eine Resistenzentwicklung zu beachten ist. (11,16)

*„In einer Metaanalyse, welche die Reduktion von Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen durch die adjuvante prophylaktische Anwendung lokaler Antibiotika untersuchte, zeigte sich durch die Anwendung im Vergleich zu keiner Behandlung lediglich eine Reduktion der Infektionsrate um 2%.“ (11)*

Der Vorteil einer topischen AB Behandlung besteht vor allem im Erreichen von sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen am Zielort. Dies ist in schlecht durchblutenden Geweben wie Knochen oder Gelenken sowie bei biofilmassoziierten Infektionen notwendig. Eine kombinierte Therapie aus systemischen und lokalen Antibiotika kann beispielsweise bei infizierten Endoprothesen oder einer Osteomyelitis sinnvoll sein, da diese einen bakteriellen Infektionsherd darstellen und durch eine alleinige systemische AB Therapie schlecht erreichbar sind. In der Oralchirurgie werden für Knochendefekte >2cm häufig biologisch abbaubare Kollagenschwämme mit dem antibiotischen Wirkstoff Gentamicin angewandt.

Nebenwirkungen wie Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen, sowie Resistenzbildungen müssen auch bei topischer AB Gabe beachtet werden. (11)

Auch im Fachgebiet der Parodontologie werden des Öfteren lokale Antibiotika verabreicht. Ein 2013 veröffentlichtes systematisches Review, in der Scaling and Rootplaning mit zusätzlicher topischer Antibiotikagabe und SRP mit Placebo verglichen wurde, kam zu dem Schluss, dass durch die Antibiotikagabe direkt in den Sulcus eine signifikante Reduktion der Sondierungstiefe erreicht werden kann. In der Studie wurden die Präparate Doxycyclin und Minocyclin verwendet. (61)

Bei der Behandlung der Parodontitis kann durch die direkte Applikation des Antibiotikums in die Zahnfleischtasche eine hohe Konzentration und gute Wirkung gegenüber Bakterien erreicht werden. Die Sulcusflüssigkeit führt zu einem raschen Herausspülen des Wirkstoffs, weshalb schwer lösliche Gele, Plättchen und Fäden

entwickelt wurden. Die lokale Antibiotikaapplikation wird vor allem für einzelne entzündliche Zahnfleischtaschen von mindestens 5mm Sondierungstiefe empfohlen. (62)

## **5.2 Systemische Antibiotika als Therapie**

*„Die Indikationsstellung für Antibiotika in der Zahnmedizin ist nicht eindeutig definiert. Antibiotika bilden bei odontogenen Infektionen eine Säule der Behandlung.“ (23)*

Ist eine odontogene Entzündung vorhanden, steht immer die Abklärung der Infektionsursache und Sanierung des Infektionsherds an erster Stelle. (23)

### **5.2.1 Indikationen für eine Antibiotikatherapie**

Bei folgenden infektionsbedingten Erkrankungen werden Antibiotika als therapeutische Indikation empfohlen: (26,63)

#### **Absolute Indikationen für eine AB-Therapie**

- Akute Osteomyelitis
- Phlegmone
- Thrombophlebitis
- Mehrloggenabszess
- Ausgedehnte Wundinfektion
- Erkrankungen, die mit Gewebnekrosen einhergehen (MRONJ, ANUP)
- Sepsis
- Akute bakterielle Entzündung bei eingeschränkter Immunkompetenz (z.B. Cortisontherapie, HIV Infektion, akute Leukämie, Chemotherapie)

#### **Relative Indikationen für eine AB-Therapie**

- Weichteilinfiltrat
- Sialadenitis
- Akute Sinusitis (wenn konservative Therapie ausgeschöpft)
- Dentitio difficilis mit Ausbreitungstendenz (z.B. Kieferklemme, Schluckbeschwerden)
- Entzündliche Komplikation nach Implantation

- Logenabszess mit klinischer Allgemeinreaktion
- Abszess medial des Unterkiefers
- Alveolitis
- Osteonekrose
- Aktinomykose
- Chirurgische Notfalltherapien bei akuten apikalen Infektionen

Man spricht von einer therapeutischen Antibiotikagabe, wenn damit versucht wird eine bereits manifeste Infektion zu bekämpfen bzw. ihr Fortschreiten zu verhindern oder wenn mit einer posttraumatischen Kontamination mit Keimen zu rechnen ist. Eine spezifische Antibiotikagabe setzt eine Erregerdifferenzierung und deren individuelle Empfindlichkeit voraus. Dies gilt vor allem bei chronischen Entzündungen wie der Osteomyelitis, da meist genügend Zeit vorhanden ist, um das Vorliegen eines Antibiotogramms abzuwarten. Im Rahmen der Therapie ist auf initiale Kontrollen der Keimreduktion und Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger zu achten. Vor allem bei chronisch eitrigen Prozessen oder anhaltenden Beschwerden sollte die Therapie neu evaluiert werden, um Aktinomykosen oder Knochentuberkulose auszuschließen. Weiters bilden PatientInnen mit Diabetes mellitus eine vulnerable Gruppe, da sie häufiger mit MRE (MRSA) kolonisiert sind und nach oralchirurgischen Eingriffen öfter einen protrahierten Verlauf aufweisen. (64)

Im Vordergrund von Infektionen der Knochen- und Weichgewebe im Mund,-Kiefer,-Gesichtsbereich stehen odontogene Ursachen.

Akute Infektionen mit entzündlicher Reaktion verursachen starke Schmerzen bei den betroffenen PatientInnen. Bei einer solchen Notfallbehandlung spielt der bakterielle Auslöser nur eine untergeordnete Rolle. Im Vordergrund steht die chirurgische Sanierung der Infektionsquelle. Ob eine abschließende Antibiotikatherapie notwendig ist muss individuell entschieden werden und hängt vom Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin ab. Generell soll durch eine AB Gabe die Ausbreitung der Infektion in benachbarte Strukturen verhindert werden. (36,65)

## **5.2.2 Eingesetzte Antibiotika**

Bei einer kalkulierten Antibiotikatherapie steht die Verabreichung des effektivsten und verträglichsten Antibiotikums im Vordergrund. Penicillin und Amoxicillin zeigen in Studien gute Wirksamkeit gegen Bakterien, die odontogene Infektionen verursachen. Bei PatientInnen mit Risikofaktoren ist zusätzlich zur chirurgischen Therapie eine Gabe dieser Antibiotika indiziert. Die alleinige Behandlung mit Antibiotika kann zur Chronifizierung einer odontogenen Infektion führen.

Bei einer Penicillinallergie ist Clindamycin das Mittel der Wahl. Aufgrund der häufiger vorkommenden Nebenwirkungen und der Resistenzlage wird Clindamycin nur als Ausweichpräparat zur Therapie von odontogenen Infektionen angewendet. Weiters werden bei Penicillinallergie die Präparate Moxifloxacin, Carbapeneme oder eine Kombination aus Metronidazol und Ciprofloxacin empfohlen.

Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach den klinischen Symptomen und Entzündungsparametern. Grundsätzlich sollte das AB für mindestens eine Woche bzw. 2 -3 Tage über das Abklingen der Symptomatik verabreicht werden, um Keime in den befallenen Geweben zu eliminieren. (40,66)

## **5.3 Systemische Antibiotika als Prophylaxe**

Antibiotika werden in der Medizin nicht nur als Therapie von bestehenden bakteriellen Infektionen angewandt, sondern auch prophylaktisch eingesetzt. Vor allem in der Chirurgie spielt die Antibiotikaprophylaxe eine wichtige Rolle. Neben der Gabe eines Antibiotikums sind aber auch eine gute Operationstechnik und eine strenge Asepsis wichtige Indikatoren um die Bakterienlast im Mund zu senken und eine Sekundärinfektion zu verhindern. (20)

### **5.3.1 Prädisponierende Faktoren, die eine Antibiotikaprophylaxe indizieren**

- Alle zahnmedizinischen Untersuchungen und Therapien, die bei medizinisch prädisponierten PatientInnen zu relevanten Komplikationen führen können. Darunter befinden sich beispielsweise PatientInnen mit Endokarditis, Endo- oder Gefäßprothesen.

- Alle operativen Eingriffe mit erhöhtem lokalem und systemischen Wundinfektionsrisiko. Darunter befinden sich PatientInnen nach Perikoronitis, nach Radiatio im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. Weiters PatientInnen mit laufender Chemotherapie, Immunsuppression oder DiabetespatientInnen mit hohem HbA1c Wert.
- Alle Eingriffe und Unfälle mit ausgeprägter Hämatombildung. Besonders in Kombination mit der Einnahme einer oralen Antikoagulation.
- Bei oralchirurgischen Eingriffen mit einer Dauer von mehr als 2h und/oder mit großen Wundflächen.
- Bei einer postoperativ zu erwartenden schwierigen medizinischen Versorgung. (26)

### **5.3.2 Perioperative Prophylaxe**

Die perioperative Antibiotikaprophylaxe bezeichnet eine kurz andauernde AB Gabe vor und nach einem oralchirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff, bei dem ein hohes postoperatives Infektionsrisiko besteht. Ihr Ziel besteht darin infektiöse Komplikationen sowie postoperative Wundinfektionen zu vermindern bzw. das Risiko zu minimieren.

Der präventive Einsatz einer antibakteriellen Substanz ist eine Gratwanderung zwischen sinnloser Ausgabe und sinnvoller Prävention. Eine routinemäßige Prophylaxe bei allen Eingriffen ist abzulehnen.

Es sollte immer individuell über eine AB Gabe entschieden und Nutzen-Risiko abgewogen werden.

Jede Manipulation in der Mundhöhle bedingt eine bakterielle Streuung, die bei PatientInnen mit Vorerkrankungen zur Endokarditis führen kann. Daher ist eine AB Gabe bei RisikopatientInnen unbedingt empfohlen. (20,23)

Für die Oralchirurgie lassen sich folgende Risikogruppen definieren:

<b>Perioperative Antibiotikaphylaxe</b>		
<b>Risikogruppe</b>	<b>Beispiele</b>	<b>Verabreichung</b>
<b>Prophylaxe bei PatientInnen mit systemischem Risiko</b>	Z.n. Endokarditis Herzklappenersatz angeborener Herzfehler Immunschwäche laufende Chemotherapie Diabetes mellitus	Single shot 60min präoperativ, bei langen Eingriffen noch eine Dosis postoperativ
<b>Prophylaxe bei PatientInnen mit lokalem Risiko</b>	Bisphosphonattherapie Z.n. Radiatio Kiefernekrose infizierter OP-Situs	Beginn mind. 24h präoperativ über 10-14 Tage bzw 3 Tage über die Symptomatik bis die Wundheilung abgeschlossen ist
<b>Prophylaxe bei eingriffsbezogenem Risiko</b>	ausgedehnte Osteotomie Operationsdauer >2h Knochen transplantation Hartgewebsaugmentation Komplexe Implantation Kieferhöhlenrevision	Es gibt keine eindeutigen Richtlinien zur Verabreichung. Empfohlen wird eine Single shot Gabe vor und eventuell zusätzlich nach der OP bzw. 4-5 Tage perioperativ

Tabelle 4: Perioperative Antibiotikaphylaxe (40)

Dem Zeitpunkt der Antibiotikaphylaxe kommt eine große Bedeutung zu. Um einen ausreichenden Antibiotikaspiegel in Blut und Gewebe bereits während dem Eingriff gewährleisten zu können, muss die Gabe des gewählten Präparates bei PatientInnen ohne Systemerkrankungen mindestens 30-60min vor Operationsbeginn per os oder alternativ direkt vor Beginn der Operation über die Vene erfolgen.

Übersteigt die Operationsdauer 3-4 Stunden bzw. 2,5 Halbwertszeiten des Antibiotikums, wird eine zweite Dosis benötigt. Aus Studien aus der Allgemeinchirurgie kann entnommen werden, dass sich bei rechtzeitiger Antibiotikagabe die postoperative Infektionsrate beinahe halbieren lässt. Einer der häufigsten Fehler besteht in der zu späten oder allein postoperativen Gabe des Antibiotikums. (36,40,67)

### 5.3.3 Oralchirurgische Eingriffe mit Indikation für eine perioperative Antibiotikagabe

Bei Knochenaugmentationen mit autologem Knochen und in der orthognathen Chirurgie kann durch die Gabe eines Antibiotikums das Risiko einer postoperativen Wundinfektion reduziert werden. Deshalb wird bei den genannten Eingriffen eine perioperative Antibiotikaphylaxe durchgeführt. Bei Augmentationen mit Knochenersatzmaterialien wird ebenfalls eine Prophylaxe empfohlen, jedoch fehlen hierzu systematische Studien.

In der aktuellen Literatur geht hervor, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe bei Einbringen von Implantaten nicht indiziert ist.

(23,67–69)

Je nach Infektionsrisiko werden Operationstechniken in folgende Untergruppen eingeteilt:

- Cleansurgery
- Clean-Contaminated Surgery
- Contaminated Surgery
- Infected Surgery

In der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie handelt es sich um sauber-kontaminierte Operationen, da keine Entzündungen oder Kontaminationen vorhanden sind, aber das Infektionsrisiko aufgrund von Bakterien, die normalerweise auf diesen Geweben zu finden sind, zu berücksichtigen ist. (11) Bei Eingriffen in der Mundhöhle handelt es sich generell immer um sauber kontaminiertes oder kontaminiertes Areal. Daher wird von einer Wundinfektionsrate von etwa 5% ausgegangen. Bei kontaminiertem oder infiziertem Operationsgebiet, wie es beispielsweise bei einer WSR oder Perikoronitis vorkommen kann, ist diese Rate höher. (36)

### **Implantation**

In den Leitlinien der DGZMK von 2007 wird eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei PatientInnen ohne Allgemeinerkrankung im Rahmen einer Implantation befürwortet, da es sich bei dem Eingriff um Fremdkörpermaterialien handelt.

Neben der Vermeidung postoperativer Infektionen zeigten sich in wissenschaftlichen Studien signifikant erhöhte Implantatüberlebensraten durch die Einnahme von Antibiotika (Single-shot vor dem Eingriff).

In der aktuellen Literatur zeigen sich immer mehr kontroverse Aussagen, die von einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei PatientInnen ohne Risikofaktoren im Rahmen einer Implantation absehen. (36,69)

### **Knochen transplantation und Hartgewebsaugmentation**

Im Falle einer Augmentation sollte eine verlängerte Antibiotikagabe über 3-5 Tage in Betracht gezogen werden, denn eine bakterielle Kontamination des

Augmentationsmaterials ist unabhängig von der Entnahmetechnik fast unvermeidbar. Dies gilt ebenso für die Verwendung von Fremdmaterialien wie Knochenersatzpräparate. (36)

### **Kieferhöhlenrevision**

Bei PatientInnen mit odontogener Sinusitis maxillaris, welche unter anderem durch devitale Zähne, follikuläre Zysten, Parodontopathien oder MAV nach Zahnextraktion ausgelöst werden kann, ist neben der chirurgischen Beseitigung des odontogenen Auslösers eine begleitende Antibiotikatherapie notwendig. Bei den bakteriellen Pathogenen der Sinusitis maxillaris handelt es sich vorwiegend um Streptokokken und Anaerobier. (70–72)

### **Zahnextraktion**

In einer älteren Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn,- Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) wird von einer prophylaktischen Antibiotikagabe im Rahmen einfacher Zahnextraktionen bei gesunden PatientInnen abgesehen. Im Gegensatz dazu finden sich bei Weisheitszahnentfernungen mehrere randomisierte, teils Doppelblindstudien, welche eine perioperative Antibiotikagabe zur Vorbeugung von Wundinfektionen empfehlen. Weiters wurde festgehalten, dass eine verlängerte Antibiotikaeinnahme außerhalb der Single-shot Gabe keinen zusätzlichen positiven Effekt zeigt. (36)

*„Somit ist die prophylaktische, einmalige Gabe eines Antibiotikums auch für gesunde Patienten zur Prophylaxe einer Wundinfektion bei besonderer Risikokonstellation zu empfehlen.“ (36)S. 21*

Der Schwierigkeitsgrad der Zahnentfernung muss jedoch zuvor evaluiert und das Infektionsrisiko abgeschätzt werden.

### **5.3.4 Empfohlene Wirkstoffe für die perioperative Antibiotikaprophylaxe**

Zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen werden Präparate mit einem möglichst breiten antibakteriellen Spektrum eingesetzt. Geeignet sind Aminopenicilline, Cephalosporine der 2.Generation (z.B. Cefuroxim) sowie Aminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Laktamase Inhibitor. Bei Penicillin- bzw. Cephalosporinallergie kommt Clindamycin zum Einsatz. (16,67)

<b>First Choice</b>
Amoxicillin = 1 g with oral administration (per os)/8 h for 7 days or more
Amoxicillin + clavunilate = 1 g per os/8–12 h for 7 days or more
Amoxicillin (500 mg per os/8 h) + metronidazole (500 mg per os/ 8 h) = AP for patients at risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) or medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ); AT in combination with nonsurgical treatment for aggressive periodontitis
<b>Patients Allergic to Betalactams</b>
Claritromicine= 250–500 mg per os/12 h for 7–14 days
Azitromycine= 500 mg per os/24 h for 3 days or more
Clindamycin= 300 mg/6 h for 7–14 days
<b>Posological Adjustments in Children (Weight &lt; 20 Kg and/or Age &lt; 10 Years)</b>
Amoxicillin = 12.5–25 mg/Kg/8 h
Macrolids = 15 mg/Kg/24 h
Clindamycin = 5 mg/Kg/6 h

Abbildung 1: Empfohlenes Schema für eine längerfristige AB Gabe (11)  
 Buonvoglia A. et al.: prolonged antibiotic schemes, in: 10.07.2024  
 [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151289/>

<b>First Choice</b>
Amoxicillin = 2 g with oral administration (per os)/1 h before procedure
Amoxicillin + clavunilate = 2 g per os/1 h before procedure
<b>Patients Allergic to Betalactams</b>
Macrolides = 500 mg per os/1 h before procedure
Clindamycin = 600 mg per os/1 h before procedure
<b>Posology Adjustments in Children (Weight &lt; 20 Kg and/or Age &lt; 10 Years)</b>
Amoxicillin = 50 mg/Kg
Macrolides = 15 mg/Kg
Clindamycin = 20 mg/Kg

Abbildung 2: Empfohlenes Schema für eine kurzfristige AB Gabe (11)  
 Buonvoglia A. et al.: short preoperative antibiotic prophylaxis, in: 10.07.2024  
 [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151289/>

### 5.3.5 Endokarditisprophylaxe

In der Zahnmedizin dient die Antibiotikaprophylaxe hauptsächlich der Vermeidung einer Endokarditis. Das Konzept der Endokarditisprophylaxe basiert auf der Annahme, dass eine Antibiotikagabe zum Zeitpunkt eines Eingriffs, der zu Bakterienverschleppung führen kann das Risiko einer Endokarditis verringert.

Als Folge einer Bakteriämie nach einem zahnärztlichen Eingriff kann es besonders bei RisikopatientInnen zu der Entstehung einer infektiösen Endokarditis kommen. Diese ist zwar selten, weist aber eine hohe Morbidität und Mortalität auf. Im

nachfolgenden Kapitel wird auf die derzeitigen Empfehlungen und neuesten Erkenntnisse zur Endokarditisprophylaxe eingegangen. (22,36)

### **5.3.5.1 Endokarditis-Definition**

Als infektiöse Endokarditis wird eine durch meist bakterielle Krankheitserreger hervorgerufene Entzündung der innersten Schicht der Herzwand sowie der Herzklappen bezeichnet. Grampositive Kokken, heute vor allem Staphylokokken sind als Haupterreger einer Bakteriämie und in Folge einer Endokarditis zu nennen. Über das Einschwemmen von Bakterien in den Blutkreislauf siedeln sich Erreger an den Strukturen des Endokards an und vermehren sich dort. Ein weiterer bevorzugter Ort der Ansiedlung sind künstliche Herzklappen. Durch die zusätzlichen Anlagerungen von Fibrin und Thrombozyten entstehen mit Mikroorganismen dicht besiedelte Vegetationen, die für Antibiotika oft nur unzureichend zugänglich gemacht werden können. Die daraus resultierende infektiöse Endokarditis ist mit 3–10 auf 100.000 Fällen eine seltene, aber potenziell tödliche Erkrankung, die trotz neuer therapeutischer Erkenntnisse mit schweren Komplikationen verbunden ist. Die Gefahr der Endokarditis besteht vor allem in der septischen Streuung und dem nachfolgenden Multiorganversagen.

Als Auslöser für eine Entzündung des Endokards können unter anderem operative Eingriffe, eine hämatogene Ausbreitung bakterieller Infektionen oder unsterile Injektionen genannt werden. Zu den Symptomen einer Endokarditis zählen Leistungsabfall, Fieber, Blässe, Tachykardie, Herzinsuffizienz oder ein neu aufgetretenes Herzgeräusch.

Die Diagnose wird durch positive Blutkulturen sowie durch den Nachweis einer Endokardbeteiligung in der Bildgebung gestellt. (16,22,36,73)

### **5.3.5.2 Leitlinien und Empfehlungen**

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zum Thema Infektiöse Endokarditis wird die Endokarditisprophylaxe auf die PatientInnengruppe mit hohem Endokarditisrisiko begrenzt und die Durchführung generell auf eine einmalige orale Gabe präoperativ reduziert.

Danach werden RisikopatientInnen mit sehr hohem Risiko eine infektiöse Endokarditis durch eine zahnärztlich induzierte Bakteriämie zu erleiden in drei Gruppen eingeteilt: (22,74)

- PatientInnen mit mechanischen oder biologischen Herzklappenprothesen oder rekonstruierten Herzklappen
- PatientInnen mit St.p. mikrobiell verursachter Endokarditis
- PatientInnen mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern

Neben der Klassifizierung der RisikopatientInnen muss auch der geplante Eingriff nach seinem Infektionspotenzial eingeschätzt werden. Nach ESC/DGK-Leitlinien lautet der Grundsatz wie folgt:

*„Eine Prophylaxe mit Antibiotika sollte nur bei zahnärztlichen Eingriffen in Betracht gezogen werden, bei denen es zu einer Manipulation der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion oder zu einer Perforation der oralen Mukosa kommt.“ (74)*

Die Definition von zahnärztlichen Risikoeingriffen ist jedoch nicht einheitlich definiert und individuell abzuwägen. Grundsätzlich wird eine Antibiotikaprophylaxe bei allen Maßnahmen empfohlen, die zu einer Bakteriämie führen können. Darunter befinden sich: (36)

- Zahnextraktion/Osteotomie/WSR/Implantation
- PZR/Scaling
- Biopsien/Schleimhauteingriffe/Resektionen
- Intraligamentäre Anästhesie, Injektion in infiziertes Areal
- Maßnahmen mit Manipulation an der Gingiva: Platzieren und Entfernen kieferorthopädischer Bänder, Retraktionsfäden, Separieren von Zähnen
- Endodontische Behandlungen

Da davon auszugehen ist, dass ein Zusammenhang zwischen einer möglichen Bakteriämie und täglichen Routineaktivitäten wie Zähneputzen oder Kauen besteht, kommt einer guten Mundhygiene und einer gründlichen Zahnsanierung für die Prophylaxe der infektiösen Endokarditis neben Antibiotika eine besondere Bedeutung zu. (22)

## Eingesetzte Antibiotika

Wie bereits oben erwähnt, muss die antibiotische Prophylaxe vor allem orale grampositive Kokken erreichen. Zur Prophylaxe bei den genannten PatientInnen für oralchirurgische Risikoeingriffe werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Antibiotika empfohlen.

<b>Empfohlene Antibiotika-Prophylaxe bei zahnärztlichen Risikoeingriffen</b>			
		<b>Einzeldosis 30–60 min vor dem Eingriff</b>	
<b>Situation</b>	<b>Antibiotikum</b>	<b>Erwachsene</b>	<b>Kinder</b>
Keine Allergie gegen Penicillin oder Ampicillin	Amoxicillin oder Ampicillin <sup>a</sup>	2 g oral oder i.v.	50 mg/kg oral oder i.v. <sup>b</sup>
Allergie gegen Penicillin oder Ampicillin	Clindamycin	600 mg oral oder i.v.	20 mg/kg oral oder i.v. <sup>b</sup>

<sup>a</sup> alternativ Cefalexin 2 g i.v. für Erwachsene oder 50 mg/kg i.v. bei Kindern, Cefazolin oder Ceftriaxon 1 g i.v. für Erwachsene oder 50 mg/kg i.v. bei Kindern.

Cephalosporine sollten aufgrund der Kreuzallergie nicht bei Patienten mit Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Einnahme von Penicillin oder Ampicillin eingesetzt werden.

<sup>b</sup> Die Dosierung bei Kindern sollte nicht die Dosierung bei Erwachsenen übersteigen.

*Tabelle 5: Endokarditisprophylaxe(74)*

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: ECS Pocket Guidelines Infektiöse Endokarditis, in: 10.07.2024  
[online] [https://leitlinien.dgk.org/files/10\\_2015\\_pocket\\_leitlinien\\_infektiuese\\_endokarditis.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/10_2015_pocket_leitlinien_infektiuese_endokarditis.pdf)

## Inzidenz und Evidenzlage

Die Auffassung, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe eine Endokarditis verhindern könne, wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nie in prospektiven randomisierten placebokontrollierten Studien untersucht. Die bereits durchgeführten Studien und Literaturrecherchen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Reduktion einer Bakteriämie. Einerseits konnte bewiesen werden, dass Amoxicillin+Clavulansäure i.v. oder Amoxicillin oral die Inzidenz der postoperativen Bakteriämie am besten senken können, andererseits liegen keine Studien vor, die beweisen, dass die antibiotikaassoziierte Reduktion bakterieller Streuung nach einem zahnmedizinischen Eingriff auch die Inzidenz einer infektiösen Endokarditis verringert. Dennoch wurden Empfehlungen aus verschiedenen wissenschaftlichen Betrachtungen, wie beispielsweise aus tierexperimentellen Untersuchungen, Fallkontroll- oder Registerstudien zur Häufigkeit von Endokartiden abgeleitet.

Generell ist das genaue Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis nach zahnmedizinischen Behandlungen nicht bekannt, wird aber wie in der folgenden Tabelle angegeben. (22,36)

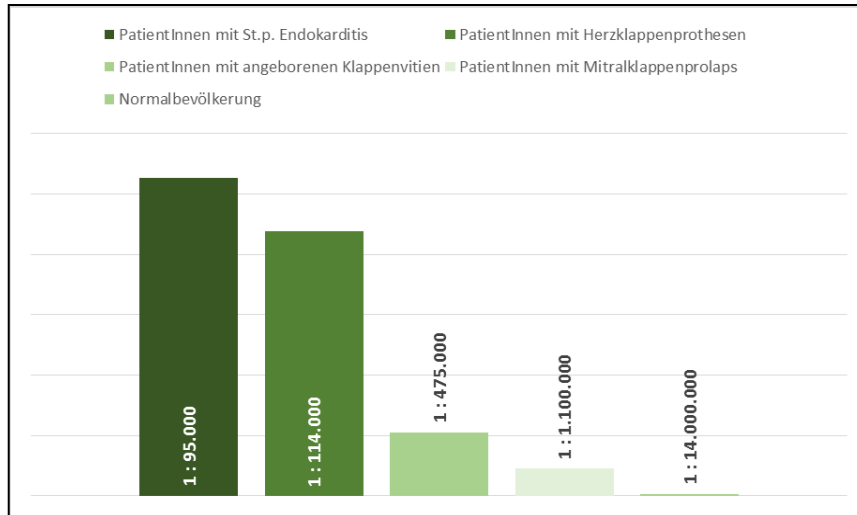


Abbildung 3: Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis nach zahnmedizinischen Eingriffen (39)

## 6 Material und Methoden

Zur Bearbeitung der Thematik dieser Diplomarbeit erfolgte eine Literaturrecherche mittels folgender digitaler Literatur-Datenbanken: Pubmed, Medline, Cochrane Library und allgemeiner Google Suche. Im Rahmen der Literatursuche wurde nach den folgenden themenrelevanten Schlagwörtern in verschiedenen Kombinationen gesucht: Antibiotikaphylaxe, zahnärztliche Verfahren, oralchirurgische Eingriffe, Leitlinien, infektiöse Endokarditis, Prävention, Risiko, antibiotics in dental surgery, antibiotic prophylaxis, tooth extraction, adverse reactions, antibiotics, bacterials, bacteremia, endocarditis, dental, guidelines, immunodeficiency, infections, local, microorganism, prevention of endocarditis, risk factors, risk patient, systemic antibiotics, medication-related osteonecrosis of the jaw.

Zusätzlich wurde aktuelle deutsche Literatur mittels Handrecherche sowie vorhandene Leitlinien unter anderem der DGZMK und AWMF aufgesucht.

Das Erscheinungsjahr der verwendeten Literatur wurde im Rahmen der Möglichkeiten auf den Zeitraum von 2012– 2024 begrenzt. Es wurden die folgenden Einschlusskriterien angewendet: Humanstudien, Artikel in deutscher oder englischer Sprache, systematische Übersichten, Literatur-Reviews, Meta-Analysen, klinische Studien, vergleichende Studien, beobachtende Studien, zahnärztlicher Bezug.

Ausschlusskriterien waren Artikel ohne zahnärztlichen Bezug, Umfragen und Duplikate.

Basierend auf den Ergebnissen wurde ein Leitfaden für die prophylaktische Antibiotikagabe bei internistischen RisikopatientInnen in der Zahnmedizin erstellt.

Nach Ausschluss entsprechend der Ein- und Ausschlussverfahren, Ausschluss von Duplikaten, Durchsicht der Titel und Abstracts und schlussendlich der Volltextanalyse wurden 136 Quellen aufgrund ihrer Relevanz in die Arbeit miteinbezogen. Davon 10 Fachbücher, 84 Artikel, 8 offizielle Leitlinien und 34 Internetquellen. 67 Quellen wurden für die Diskussion sowie die Ergebnisse und 69 für den theoretischen Teil verwendet.

Die folgende Abbildung soll die Literaturrecherche illustrieren.

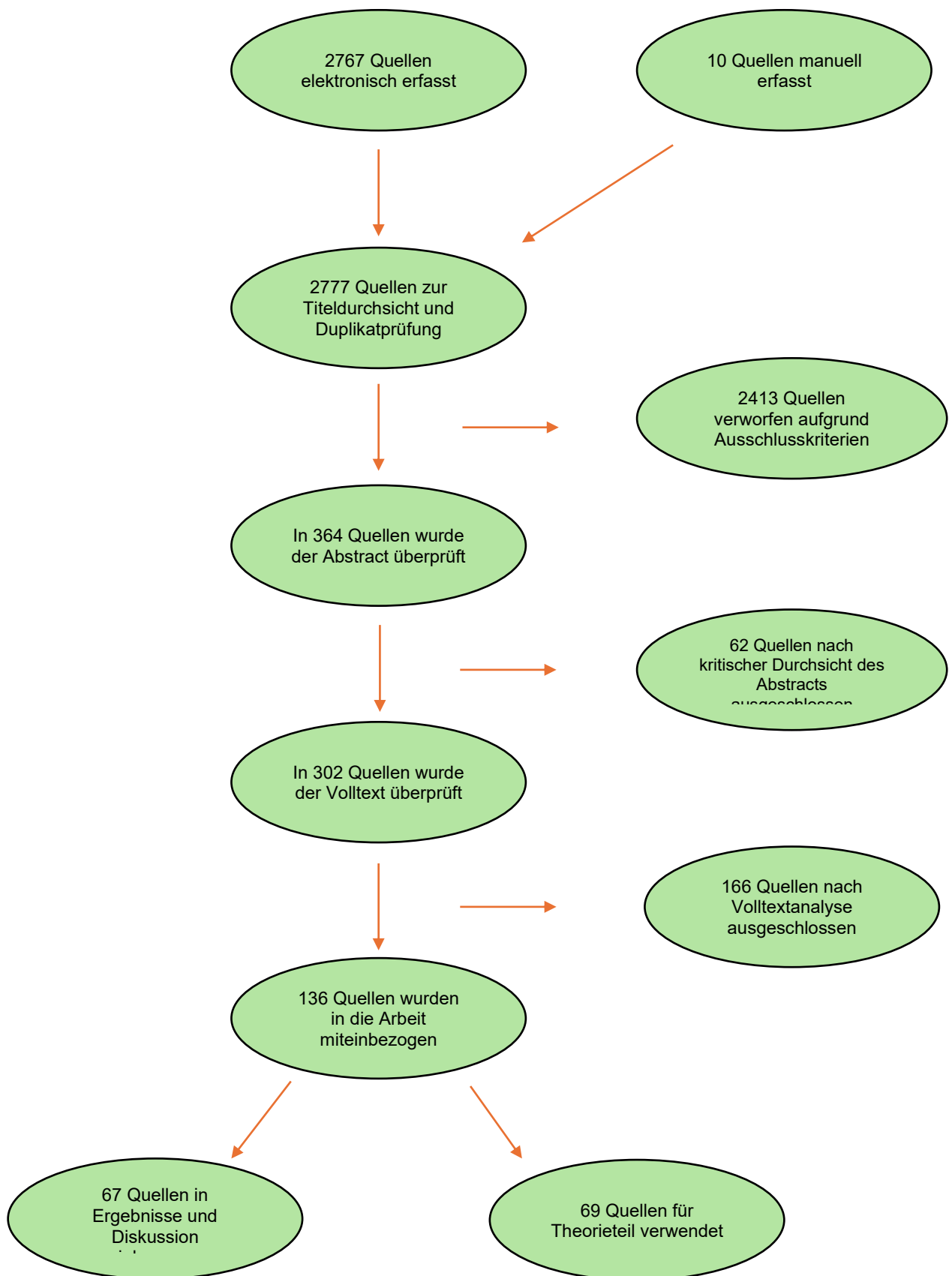


Abbildung 3: Methodik des Literaturscreenings

## 7 Ergebnisse

In diesem Kapitel der Arbeit werden Ergebnisse, Empfehlungen und bestehende Richtlinien von Fachgesellschaften präsentiert.

Den Hauptteil der PatientInnen mit systemischem Risiko machen Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit Endokarditisrisiko aus.

### **7.1 *Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaphylaxe bei PatientInnen mit Erkrankungen bzw. Risikosituationen mit Endokarditisrisiko***

Aktuelle Richtlinien zur Endokarditisprophylaxe unterschiedlicher Gesellschaften werden folgend beschrieben:

- **American Heart Association (AHA) (75–77)**

Die infektiöse Endokarditis ist mit dem Risiko folgeschwerer Komplikationen verbunden, weshalb Versuche zu ihrer Prävention bei Hochrisikopersonen gerechtfertigt sind.

Es fehlen bis heute randomisierte klinische Studie um festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen invasiven zahnmedizinischen Eingriffen und dem Auftreten von IE gibt und ob Antibiotika bei der IE-Prävention tatsächlich wirksam sind.

Große Interessengruppen, darunter die American Heart Association (AHA) und die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), empfehlen nach wie vor die AP bei Risikopersonen, die sich invasiven zahnärztlichen Eingriffen unterziehen. Durchgeführte umfangreiche Fallüberschneidungen, Analysen und Kohortenstudien in großen US-Populationen stützen diesen Gedanken.

Trotz fehlender klinischer Studien, die einen Zusammenhang zwischen invasiven zahnmedizinischen Eingriffen und dem Endokarditis Risiko belegen, hat die AHA in den letzten 70 Jahre den potenziellen Nutzen der AP bestätigt. Im frühesten Dokument aus dem Jahre 1955 wurde die Antibiotikaphylaxe für PatientInnen mit rheumatischen oder angeborenen Herzerkrankungen vor zahnärztlichen Eingriffen empfohlen. Aufgrund der steigenden Antibiotikaresistenz und der

Nebenwirkungen kam es im Jahr 2007 zu einem Perspektivenwechsel und die Gruppe an kardialen RisikopatientInnen wurde genauer definiert.

Zur Prävention einer infektiösen Endokarditis bei PatientInnen mit Herzerkrankungen erstellte die AHA 2021 basierend auf den Leitlinien von 2007 eine „Wallet Card“, die den betroffenen PatientInnen ausgehändigt werden soll.

Mitglieder des American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines und der American Heart Association's Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee sowie nationale und internationale ExpertInnen am Gebiet der IE kamen zu dem Schluss, dass die Antibiotikagabe vor zahnärztlichen Eingriffen nur für bestimmte PatientInnen mit erhöhtem Risiko an einer IE zu erkranken sinnvoll ist.

Zu diesen zählen:

- PatientInnen mit künstlichen Herzklappen (einschließlich transkatheterimplantierter Klappen und Homografts)
- PatientInnen nach Herztransplantation mit Klappeninsuffizienz
- PatientInnen welche ein prothetisches Material für die Herzklappenreparatur erhalten haben, beispielsweise für die Anuloplastik (Ringe, Akkorde oder Clips)
- PatientInnen mit durchgemachter IE
- PatientInnen mit untherapiertem zyanotisch angeborenem Herzfehler oder mit therapiertem zyanotischem Herzfehler mit verbleibenden Shunts oder Klappeninsuffizienz.

Für alle anderen angeborenen Herzfehler empfiehlt die AHA keine prophylaktische Antibiotikagabe.

Die AHA definiert folgende Eingriffe als Risikoeingriffe, welche eine AP erfordern:

- Eingriffe mit Manipulation am Zahnfleisch
- Eingriffe mit Manipulation der periapikalen Region
- Eingriffe mit Perforation der Mundschleimhaut

Die unten angeführte Tabelle zeigt eine Auflistung der empfohlenen Antibiotikatherapie bei kardialen RisikopatientInnen und ist Teil der Wallet Card.

## Antibiotic Prophylactic Regimens for Dental Procedures

*Regimen – Single dose 30 to 60 minutes before procedure*

Situation	Agent	Adults	Children
Oral	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Unable to take oral medication	Ampicillin <b>OR</b>	2 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
Allergic to penicillins or ampicillin—oral regimen	Cephalexin*	2 g	50 mg/kg
	<b>OR</b>		
	Azithromycin or clarithromycin	500 mg	15 mg/kg
	<b>OR</b>		
	Doxycycline	100 mg	<45 kg, 2.2 mg/kg >45 kg, 100 mg
Allergic to penicillin or ampicillin and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone†	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV

*Tabelle 6: AHA Antibiotikaregime Endokarditisprophylaxe(78)*

American Heart Association 2021: Antibiotic prophylactic regimens for dental procedures, in:  
[online] <https://www.heart.org/-/media/files/health-topics/infective-endocarditis/infective-endocarditis-wallet-card.pdf>

Cephalosporine sollten nicht bei PatientInnen mit anaphylaktischer Reaktion, Angioödem oder Urtikaria nach Penicillin oder Ampicillin Einnahme angewendet werden.

Die Antibiotikaprophylaxe soll in einer einzigen Dosis vor dem Eingriff verabreicht werden. Wird die Dosis versehentlich nicht vor dem Eingriff verabreicht, kann das Antibiotikum bis zu 2 Stunden nach dem Eingriff erhalten werden. (79)

Die Verabreichung von Clindamycin wird in der 2021 erstellten Wallet Card im Gegensatz zu den Leitlinien von 2007 nicht mehr empfohlen.

Ansonsten erbrachte die Wallet Card keine Neuerungen in Bezug auf die 2007 beschriebenen Leitlinien zur Endokarditisprophylaxe.

- **European Society of Cardiology (ESC)** (80,81)

Die Leitlinien zur Prävention, Diagnose und Therapie der infektiösen Endokarditis wurden von der ESC aufgrund neuer Studien zur Antibiotikaprophylaxe und Fortschritten in der Bildgebung im Jahr 2023 auf den neuesten Stand gebracht.

Für PatientInnen mit erhöhtem Risiko an einer infektiösen Endokarditis zu erkranken werden in den neuen Leitlinien klarere Empfehlungen zur Prävention und Prophylaxe beschrieben. Die ESC stufte ihre Empfehlungen für eine AP vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen bei HochrisikopatientInnen im Jahr 2023 auf Klasse I (Evidenz und/oder Übereinstimmung, dass eine bestimmte Behandlung oder Verfahren vorteilhaft, nützlich oder wirksam ist) hoch.

RisikopatientInnen werden in zwei Kategorien unterteilt. Für beide wird eine antibiotische Prophylaxe vor zahnmedizinischen Eingriffen empfohlen.

Hohes Risiko:

- PatientInnen mit St.p. IE
- PatientInnen mit chirurgisch implantierten Herzklappenprothesen
- PatientInnen mit angeborenen Herzerkrankungen
- PatientInnen nach Operationen mit Prothesenmaterial oder mit einem Herzunterstützungssystem

Mittleres Risiko:

- PatientInnen mit rheumatischen Herzerkrankungen
- PatientInnen mit nicht-rheumatischen degenerativen Herzklappenerkrankungen
- PatientInnen mit angeborenen Herzklappenanomalien,
- PatientInnen mit kardial implantierbaren Devices (CIED)
- PatientInnen mit hypertropher Kardiomyopathie

Nachfolgend werden in der Tabelle Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen vor zahnmedizinischen Eingriffen mit erhöhtem Risiko eine IE auszulösen aufgeführt. Vergleichend die Fassungen 2015 und 2023.

Empfehlungen Version 2015	Empfehlungen Version 2023
Eine Antibiotikaphylaxe sollte nur für PatientInnen mit dem höchsten IE-Risiko in Betracht gezogen werden:	Eine Antibiotikaphylaxe wird empfohlen bei Patienten mit durchgemachter IE
PatientInnen mit einer Klappenprothese (inkl. einer Transkatheterklappe) oder PatientInnen, bei denen ein Klappenprothesenmaterial verwendet wurde	Chirurgisch implantierte Klappenprothesen und alle Materialien, die zur chirurgischen Herzklappenreparatur verwendet werden
Patienten mit einer früheren Episode von IE	PatientInnen mit transkatheterimplantierter Aorten- und Pulmonalklappe
PatientInnen mit zyanotischer KHK	Eine Antibiotikaphylaxe sollte bei PatientInnen erwogen werden mit Transkatheterreparatur der Mitrals- und Trikuspidalklappen.
Jede Art von KHK, die mit einer Prothese repariert wurde, unabhängig davon, ob diese chirurgisch oder durch perkutane Techniken, bis zu 6 Monate nach dem Eingriff oder lebenslang, wenn ein Shunt verbleibt.	Eine Antibiotikaphylaxe wird bei PatientInnen mit unbehandelter zyanotischer KHK und bei PatientInnen empfohlen, die durch eine Operation oder Transkatheterverfahren mit postoperativen palliativen Shunts, Conduits oder anderen Prothesen behandelt werden. Nach einer chirurgischen Reparatur wird eine Antibiotikaphylaxe nur dann empfohlen, wenn keine Restdefekte oder Klappenprothesen vorhanden sind in den ersten 6 Monaten nach dem Eingriff.

Tabelle 7: Vergleich der Empfehlungen aus ESC Version 2015 + 2023 (80,81)

Der systematische Einsatz einer Antibiotikaphylaxe wird in den neuen Leitlinien weiterhin in Frage gestellt.

Der wichtigste Grund ist das Fehlen von randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit einer Antibiotikaphylaxe vor medizinischen Eingriffen bei der Prävention von IE belegen. Solche Studien würden die Aufnahme einer sehr großen Anzahl von Personen und eine lange Nachbeobachtungszeit erfordern, was die Durchführbarkeit solcher Studien unwahrscheinlich macht. Weiters werden die Kosten für die Durchführung solcher Studien als nicht akzeptabel angesehen.

Als Präventionsmaßnahmen für RisikopatientInnen werden in den ESC Leitlinien regelmäßige professionelle Zahnreinigungen, tägliches Zähneputzen und der kurative Antibiotikaeinsatz bei infektiösen Herden beschrieben.

Die unten angeführte Tabelle zeigt eine Auflistung der empfohlenen Antibiotikaphylaxe bei HochrisikopatientInnen im Rahmen zahnmedizinischer Eingriffe.

Situation	Antibiotic	Single-dose 30–60 min before procedure	
		Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin	2 g orally	50 mg/kg orally
	Ampicillin	2 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.
Allergy to penicillin or ampicillin	Cephalexin <sup>a,b</sup>	2 g orally	50 mg/kg orally
	Azithromycin or clarithromycin	500 mg orally	15 mg/kg orally
	Doxycycline	100 mg orally	<45 kg, 2.2 mg/kg orally >45 kg, 100 mg orally
	Cefazolin or ceftriaxone <sup>b</sup>	1 g i.m. or i.v.	50 mg/kg i.v. or i.m.

*Tabelle 8: ESC Prophylaktisches Antibiotikaregime bei risikoreichen (80)  
Delgado V et al: ESC Guidelines for the management of endocarditis: prophylactic antibiotic regime for high risk dental procedures, in: 10.07.2024 [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622656/>*

Vergleichend mit den ESC Leitlinien von 2015 sowie den Jahren zuvor, wird Clindamycin 2023 nicht mehr als Antibiotikum der Wahl bei PatientInnen mit Penicillinallergie angeführt.

Cephalosporine sollten aufgrund der Kreuzreaktion nicht bei PatientInnen mit Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Einnahme von Penicillin oder Ampicillin eingesetzt werden.

Die Resistenzrate gegen Azythromycin und Clarithromycin ist laut ECS höher als die gegen Penicillin. Ob die Änderungen der nationalen Leitlinien für die Antibiotikaprophylaxe zu einem Anstieg der Inzidenz von IE geführt haben, bleibt unklar.

Die Empfehlungen zur IE-Prophylaxe bei HochrisikopatientInnen nach Art des Risikoeingriffs unterscheidet sich nicht zu früheren Versionen.

Eine Antibiotikaprophylaxe wird empfohlen bei zahnärztlichen Extraktionen, oralchirurgischen Eingriffen und Verfahren, die Manipulationen am Zahnfleisch oder im periapikalen Bereich der Zähne erfordern.

• **British Society for Antimicrobial Chemotherapie (BSAC) (82)**

Die 2006 publizierten Leitlinien zur Antibiotikaphylaxe wurden bis heute (04/24) nicht aktualisiert. Aus diesem Grund folgt nur eine kurze Zusammenfassung dieser. Als kardiale RisikopatientInnen, die eine antibiotische Abschirmung vor dentalen Eingriffen erhalten sollten werden PatientInnen mit:

- Chirurgisch hergestelltem systemischem oder pulmonalem Shunt oder Conduit
- Herzklappenersatz (mechanisch oder biologisch)
- vorangegangene IE

zusammengefasst.

Als risikoreiche Eingriffe, im Rahmen derer eine Antibiotikaphylaxe benötigt wird, werden in den BSAC Leitlinien alle zahnärztlichen Eingriffe genannt, die eine dento-gingivale Manipulation beinhalten.

Eine gute Mundhygiene gilt als der wichtigste Faktor zur Verringerung des Endokarditisrisikos bei anfälligen Personen, weshalb der Zugang zu einer hochwertigen zahnärztlichen Versorgung erleichtert werden sollte.

Sobald bei einem Patienten/einer Patientin ein kardiiales Risiko festgestellt wird und er/sie ein Endokarditisrisiko aufweist, sollte der Patient/die Patientin zur zahnärztlichen Untersuchung überwiesen werden.

Population	Age			Timing of dose before procedure
	>10 years	≥5 to <10 years	<5 years	
General	amoxicillin 3 g po	amoxicillin 1.5 g po	amoxicillin 750 mg	1 h
Allergic to penicillin	clindamycin 600 mg po	clindamycin 300 mg po	clindamycin 150 mg po	1 h
Allergic to penicillin and unable to swallow capsules	azithromycin 500 mg po	azithromycin 300 mg po	azithromycin 200 mg po	1 h
Intravenous regimen expedient	amoxicillin 1 g iv	amoxicillin 500 mg iv	amoxicillin 250 mg iv	just before the procedure or at induction of anaesthesia
Intravenous regimen expedient and allergic to penicillin	clindamycin 300mg iv <sup>a</sup>	clindamycin 150 mg iv <sup>a</sup>	clindamycin 75 mg iv <sup>a</sup>	just before the procedure or at induction of anaesthesia

<sup>a</sup>Given over at least 10 min.

Where a course of treatment involves several visits, the antibiotic regimen should alternate between amoxicillin and clindamycin. Pre-operative mouth rinse with chlorhexidine gluconate 0.2% (10 mL for 1 min).

Abbildung 4: BSAC Antibiotikaregime vor zahnmedizinischen Eingriffen (82)

Gould FK et al.: Guidelines for the prevention of endocarditis: Antibiotic prophylaxis for dental procedures, in: 10.07.2024 [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624872/>

In den Konsensempfehlungen für die Bereitstellung von Diensten für infektiöse Endokarditis: Aktualisierte Leitlinien der Gemeinsamen Britischen

Fachgesellschaften von 2022 wird nicht auf die antibiotische Prophylaxe im Rahmen zahnmedizinischer Behandlungen eingegangen.

Die Antibiotikaphylaxe gegen IE wird in der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence-Leitlinie CG64 beschrieben. (83)

• **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (84)**

Im Gegensatz zu ESC und AHA nimmt das NICE von einer routinemäßigen Antibiotikaphylaxe im Rahmen zahnmedizinischer Eingriffe Abstand. Trotz erheblicher neuer Erkenntnisse hat das NICE seine Empfehlung seit 2015 nicht mehr aktualisiert und überarbeitet.

Bei Menschen mit den folgenden Erkrankungen besteht laut NICE das Risiko eine infektiöse Endokarditis zu entwickeln:

- erworbene Herzklappenerkrankung mit Stenose oder Regurgitation
- Klappenersatz
- strukturelle angeborene Herzerkrankungen, einschließlich chirurgisch korrigierter oder gelinderter struktureller Erkrankungen
- frühere infektiöse Endokarditis
- hypertrophe Kardiomyopathie

Ausgenommen werden isolierte Vorhofseptumdefekte, vollständig reparierte Ventrikelseptumdefekte oder ein vollständig reparierter Ductus arteriosus sowie Verschlussvorrichtungen, die als endothelialisiert eingestuft werden.

Eine Antibiotikaphylaxe gegen infektiöse Endokarditis für Personen, die sich zahnärztlichen Eingriffen unterziehen, wird in den NICE Leitlinien 2015 nicht empfohlen. Weiters sollten keine Chlorhexidin-Mundspülungen als Prophylaxe gegen infektiöse Endokarditis für Hochrisikopersonen angeboten werden.

Es werden in den NICE Richtlinien keine zahnmedizinischen Eingriffe genannt, im Rahmen derer eine antibiotische Prophylaxe notwendig wäre. Gründe dafür sind, dass die Wirksamkeit einer AP nicht gesichert bewiesen ist, dass gewöhnliches

Zähneputzen häufiger Bakteriämien auslöst als ein zahnmedizinischer Eingriff und dass die Nebenwirkungen eines Antibiotikums lebensbedrohlicher sind als die infektiöse Endokarditis selbst.

Weiters gibt es laut NICE keine Beweise dafür, dass ein zahnärztlicher Eingriff eine IE auslösen kann.

Effektiver sei die klare und konsistente Aufklärung der RisikopatientInnen über die Vorbeugung: diese beinhaltet Nutzen und Risiko einer Antibiotikaphylaxe, die Erhaltung einer guten Mundgesundheit, Symptome, die auf eine infektiöse Endokarditis hindeuten können und die Risiken von invasiven Eingriffen. Diese Aufklärung sollte von medizinischem Personal erfolgen.

Die Aussage des NICE aus den Leitlinien von 2008:

*"Eine Antibiotikaphylaxe gegen infektiöse Endokarditis wird nicht für Menschen, die sich zahnärztlichen Eingriffen unterziehen empfohlen"*

wurde im Jahr 2016 ohne Erklärung auf folgenden Wortlaut geändert:

*"Eine Antibiotikaphylaxe gegen infektiöse Endokarditis wird nicht routinemäßig für Personen empfohlen, die sich zahnärztlichen Eingriffen unterziehen". (84)*

Schweden folgte erneut dem NICE, indem es 2016 seine Leitlinien abschwächte und von der routinemäßigen Verwendung von AP abriet, außer auf Anraten des Kardiologen/der Kardiologin. (85)

Das Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP) erstellte 2018 Umsetzungsempfehlungen für Zahnärzte, in denen es heißt: Der großen Mehrheit an PatientInnen mit erhöhtem IE-Risiko wird keine antibiotische Prophylaxe verschrieben. Bei einer sehr kleinen Zahl von PatientInnen kann es jedoch ratsam sein, in Absprache mit dem Patienten/der Patientin und seinem/ihrer Kardiologen/Kardiologin eine Antibiotikaphylaxe in Betracht zu ziehen. Die PatientInnen, für die das SDCEP eine AP empfahl, waren identisch mit denen der ESC und AHA (siehe oben). (86)

## **7.2 Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaphylaxe bei PatientInnen mit Immundefizienz**

Zu PatientInnen mit geschwächter Immunabwehr zählen vor allem die in Kapitel 4.1.2. beschriebenen Erkrankungen sowie PatientInnen unter immunsuppressiver Medikation oder Chemotherapie.

Am besten lassen sich Stellungnahmen am Beispiel des Diabetes mellitus zusammenfassen.

Obwohl nur eine kleine Anzahl an Studien zu Immunschwäche und AP im zahnmedizinischen Setting existieren, sind Empfehlungen für eine prophylaktische Antibiose für Patientinnen mit Diabetes mellitus vor oralchirurgischen Eingriffen weit verbreitet. (87) Nach aktueller Studienlage kann man zusammenfassen, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe vor routinemäßiger Zahnextraktion nur auf Grund eines bestehenden Diabetes mellitus nicht indiziert ist. (88,89)

Bei invasiveren oralchirurgischen Eingriffen benötigen diabetische PatientInnen unabhängig vom aktuellen Blutzuckerwert eine Antibiotikaphylaxe. (89)

Weiters benötigen schlecht eingestellte DiabetikerInnen ein Antibiotikum wenn ein dringlicher oralchirurgischer Eingriff durchgeführt werden muss und keine präoperative Blutzuckereinstellung möglich ist. Gut eingestellte DiabetikerInnen benötigen keine Antibiotikaphylaxe. (26,89)

Die Schweizer Gesellschaft für Oralchirurgie empfiehlt nur bei schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 eine Antibiotikaphylaxe.

Bei größeren zahnmedizinischen Eingriffen wie einer Implantation oder Augmentation befürworten die meisten Publikationen eine Infektionsprophylaxe durch eine perioperative Antibiotikagabe bei DiabetespatientInnen. Empfohlen wird hierfür vor allem Amoxicillin, Clindamycin, Azithromycin und Clarithromycin. (89,90)

In der Studie von Morris et. al. konnte durch eine präoperative Antibiotikaphylaxe die Zahl fehlgeschlagener implantologischer Eingriffe bei Typ-2-DiabetikerInnen von 13,4% auf 2,9% reduziert werden. (91)

Auch in den Leitlinien der DGI spricht man sich eindeutig für eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums im Rahmen einer präoperativen Einmalgabe bei DiabetespatientInnen aus. (92)

Bei PatientInnen mit einer signifikant reduzierten Immunabwehr steigt das Risiko einer Infektion bei zahnmedizinischen Eingriffen. Dies wurde in einer Studie aus dem Jahr 1994 für PatientInnen mit HIV/AIDS quantifiziert. Bei dentoalveolären Eingriffen stieg die Infektionsrate um das 10-fache. Ähnlich verhält es sich bei PatientInnen, die aufgrund von Organtransplantationen oder bösartigen Tumoren unter Immunsuppression leiden. (93)

In einem Leitfaden des National Institutes of Health zur Prävention und Management von oralen Komplikationen bei KrebspatientInnen wird von elektiven oralen Eingriffen an bestrahlten Knochen wegen des Risikos einer Osteonekrose abgeraten.

Wenn eine Zahnextraktion unvermeidlich ist, sollte diese unter antibiotischer Abdeckung erfolgen. Während laufender Chemotherapie ist laut Leitfaden vor jedem zahnärztlichen Eingriff einschließlich PZR der behandelnde Onkologe/die behandelnde Onkologin zu konsultieren und die Behandlung zu verschieben, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 75.000/mm<sup>3</sup> beträgt, von der Norm abweichende Gerinnungsfaktoren vorhanden sind oder die absolute Neutrophilenzahl weniger als 1.000/mm<sup>3</sup> beträgt. Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist indiziert. (94)

Die meisten vorhandenen Stellungnahmen empfehlen eine Antibiotikaprophylaxe vor oralchirurgischen Eingriffen bei immungeschwächten PatientInnen. Allerdings existieren keine wissenschaftlichen Daten als Basis für spezifische Leitlinien zur Behandlung dieser PatientInnen.

### **7.3 Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit rheumatischen Erkrankungen**

Eine Pilotuntersuchung aus dem Jahr 2017, in der 128 PatientInnen mit chronisch rheumatischen Erkrankungen (u.a. rheumatoide Arthritis, Kollagenose,

Spondyloarthritis) untersucht wurden, ergab Hinweise auf Unterschiede in der Wundheilung nach zahnmedizinischen Eingriffen bei RheumapatientInnen zur gesunden Kontrollgruppe. Dennoch schlussfolgert der Autor der Studie, dass oralchirurgische Eingriffe bei fundierter Risikoeinschätzung sicher durchgeführt werden können. Um eine signifikante Aussage treffen zu können, sind noch weitere Studien erforderlich. (95)

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2022 zeigt, dass die Prävalenz rheumatologisch erkrankter PatientInnen eine MRONJ nach zahnmedizinischen Eingriffen zu bekommen bei 1,5 % liegt. Ziel dieser retrospektiven Querschnittsstudie aus Deutschland war es, die Prävalenz von MRONJ bei PatientInnen mit rheumatischer Grunderkrankung und gegebenenfalls immunsuppressiver Therapie zu eruieren. (96)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass noch zu wenig Studien vorliegen und nicht genügend Literatur existiert, um eine fundierte Stellungnahme abzugeben.

#### **7.4 Stellungnahmen zu Empfehlungen für eine Antibiotikaphylaxe bei PatientInnen unter antiresorptiver Therapie oder Kopf-Hals Radiatio**

##### **Radiatio**

In den S2k-Leitlinien zu infizierte Osteoradionekrose der Kiefer von 2018 wurde publiziert, dass oralchirurgische Eingriffe bei PatientInnen unter laufender Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen und unter besonderen Kautelen durchgeführt werden dürfen.

Dies sind im Konkreten: (97)

- prophylaktische Antibiotikagabe von Amoxicillin 1-2g oder Clindamycin mindestens 1h vor dem Eingriff
- bei lokaler Infektion muss die Antibiotikagabe früh vor dem operativen Eingriff begonnen werden.
- intraoperativ atraumatisches Vorgehen
- sorgfältige Glättung scharfer Knochenkanten
- primär plastische Deckung

## **Antiresorptive Therapie**

Eine Studie von Lo et al. zeigt auf, dass die Prävalenz für MRONJ bei PatientInnen welche orale Bisphosphonate über vier Jahre erhalten auf 0,21 % ansteigt.

Dies deutet auf einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen der Dauer der antiresorptiven Therapie und dem Auftreten von MRONJ. (98)

Die Prävalenz von MRONJ bei PatientInnen mit intravenöser Bisphosphonattherapie, ist signifikant höher (0,35 %) als die bei oraler Gabe. (99)

Nach Zahnextraktion steigt diese signifikant an (14,8 %), was darauf hindeutet, dass die Zahnextraktion ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer MRONJ ist.(100)

Bei KrebspatientInnen unter Denosumab Therapie, liegt die Prävalenz von Osteonekrose zwischen 0,7 % und 1,9 %.

Eine 10-Jahres-Studie, in der PatientInnen mit Osteoporose als Grunderkrankung untersucht wurden um die unerwünschten Wirkungen einer Denosumab-Behandlung zu erörtern, ergab eine Prävalenz für MRONJ von 0,04 %.(101)

In einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2023 von Ristow et al. wurden drei unterschiedliche Antibiotikaregime auf die Erfolgsraten bei PatientInnen verglichen, die sich während/nach einer antiresorptiven Therapie einer Zahnextraktion unterzogen. Gruppe 1 erhielt die Antibiotikaprophylaxe intravenös für 7 Tage, Gruppe 2 oral für 14 Tage und Gruppe 3 oral für 7 Tage. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer MRONJ 12 Wochen nach dem Eingriff. Insgesamt wurden 760 PatientInnen und 1143 Extraktionsbereiche ausgewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung einer medikamentenbedingten Osteonekrose des Kiefers zwischen den untersuchten Gruppen. Daher scheint eine reduzierte, orale Verabreichung von Antibiotika im Hinblick auf das mögliche Nebenwirkungsspektrum und die Resistenzentwicklung ausreichend zu sein. (102)

In den S3-Leitlinie 007/091: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (siehe 4.2.1.1) wird ein genaues Vorgehen vor bzw. während oralchirurgischen Eingriffen empfohlen. (58)

MRONJ ist eine relativ seltene Komplikation von antiresorptiven Medikamenten. Diese werden jedoch aufgrund der älter werdenden Bevölkerung immer häufiger verschrieben und somit steigt auch die Zahl der PatientInnen mit Nebenwirkungen. Es herrscht derzeit noch ein Mangel an wissenschaftlicher Forschung über MRONJ und ihre Risikofaktoren. (101)

## 7.5 **Stellungnahme der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Kieferorthopädie an der Univ. Klinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz**

Die folgende Stellungnahme bezieht sich auf den 2012 publizierte Artikel „Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen“, der an der Grazer Zahnklinik bis heute Gültigkeit besitzt. (40)

Acham und Jakse (2012) unterscheiden oralchirurgische Eingriffe nach Ausmaß des verursachten Traumas. Aus diesem lässt sich die Notwendigkeit einer medikamentösen Begleittherapie ableiten.

Auch die jeweilige allgemeinmedizinische Anamnese der PatientInnen hat erhebliche Auswirkung auf die medikamentöse Therapieplanung.

Die Klassifikation der Eingriffe erfolgt nach Art, Gewebsbeteiligung, Ausdehnung und Dauer der jeweiligen Operation in die Gruppen 1 bis 3 (siehe Tabelle unten).

Gruppe	Maßnahmen
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schleimhautbiopsien/Probeexzisionen</li> <li>• Implantatfreilegung</li> <li>• Kleine Laserchirurgie</li> <li>• Kleine PA-Chirurgie (Kronenverlängerung, Rezessionsdeckung)</li> <li>• Extraktion gelockerter Zähne, einfache Milchzahnextraktion</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkomplizierte Zahnextraktion</li> <li>• Operative Zahnentfernung/-freilegung</li> <li>• WSR bei guter Erreichbarkeit und geringem Weichgewebstrauma</li> <li>• Entfernung kleiner Knochenzysten, Zystostomie</li> <li>• Kleine Tumorresektion</li> <li>• Einfache Implantation (± geführte Knochenregeneration)</li> <li>• Kieferhöhlenverschluss</li> <li>• Inneninzision</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte Zahnentfernungen</li> <li>• Ausgedehnte Zystenoperationen</li> <li>• WSR im Unterkieferseitenzahnbereich</li> <li>• Komplizierte Implantationen</li> <li>• Große Knochenaugmentation/Sinuslift</li> <li>• Ausgedehnte Denudierung von Knochen/Periost (große Laseroperationen, breitflächige Vestibulumplastik etc.)</li> <li>• Operative Eingriffe mit zunehmendem Trauma eines Nervenstammes</li> <li>• Knochentransplantatentnahme</li> </ul>

Abbildung 5: Einteilung nach Eingriffsgruppen der Universitätsklinik Graz (40)  
Acham S., Jakse N. Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen

Vor jedem Eingriff muss das passende Antibiotikum ausgewählt werden. Es muss gewährleistet sein, dass zum Zeitpunkt der potenziellen Kontamination ein effektiver lokaler Wirkspiegel des Antibiotikums im Gewebe erreicht ist und bis zum Wundverschluss erhalten bleibt. Bei länger andauernden Eingriffen muss eine Wiederholungsdosis nach ca. 3 Stunden bzw. 2,5 Wirkstoffhalbwertszeiten erfolgen. Weiters wird bei zu erwartender starker Schwellung, ausgeprägtem Hämatom und postoperativen Komplikationen wie Wunddehiszenzen eine kurzfristige Antibiotikatherapie bis über die erste Wundheilungsphase empfohlen.

Die Keimzahl korreliert mit der Mundhygiene und dem Parodontalzustand der PatientInnen.

Injektionen, Kürettagen, Schnittführungen und Extraktionen stellen die vorwiegende Ursache für Keimverschleppungen dar. Operationen an der glatten, unversehrten Schleimhaut haben lediglich in geringem Maße (< 10 %) eine nachweisbare Bakteriämie zur Folge. (65)

Zu den Eingriffen in denen bei internistischen RisikopatientInnen eine Antibiotikaphylaxe verabreicht werden sollte, zählen sämtliche Manipulationen im zahnnahe Bereich aufgrund der dort bestehenden hohen Keimdichte sowie alle größeren chirurgischen Eingriffen mit der Gefahr einer relevanten intra- oder postoperativen Keimverschleppung in die Blutbahn. Zur Verhinderung einer solchen reicht eine einzige vor dem Eingriff verabreichte Single-Shot-Antibiotikagabe (mit oder ohne Wiederholungsdosis). Die Verabreichung bei der AP erfolgt perioperativ, wobei die Dauer im Wesentlichen von der jeweiligen Indikation abhängt.

Bei der therapeutischen Verabreichung von Antibiotika besteht das Ziel darin, die Keime in den befallenen Geweben zu beseitigen. In der Praxis besteht dies aus einer mehrtägigen Antibiotikaverabreichung für 2 Tage über das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus.

Die Grazer Universitätszahnklinik erklärt folgende Erkrankungen bzw. Risikosituationen als Indikation für eine therapeutische AB Gabe:

- Abszesse (Kinder, RisikopatientInnen, bei Vorliegen von Fieber, Krankheitsgefühl etc.)
- bakterielle Entzündungsinfiltrate

- Aktinomykose
- infektiöse Otitis und Osteomyelitis
- eitrige Sialadenitis
- aggressive, nekrotisierende oder topisch therapierefraktäre Gingivitis bzw. Parodontitis
- verschmutzte Wunden

Für die Antibiotikaphylaxe existieren auch nach Grazer Lehrmeinung keine allgemein gültigen Richtlinien. Man unterscheidet zwischen einer lokalen und einer systemischen Prävention. Ein lokales Risiko besteht bei PatientInnen nach Kopf-Hals Radiatio oder einer Bisphosphonattherapie.

Indikation für eine systemische Antibiotikaphylaxe ist gegeben bei PatientInnen mit:

- überstandener infektiöser Endokarditis,
- Herzklappenersatz,
- alloprothetischer Herzklappenrekonstruktion (bis 6 Monate post operationem),
- angeborenen Herzfehlern
- kardialer Valvulopathie nach Herztransplantation.

Für PatientInnen mit Immunsuppression dürfen zwingend notwendige chirurgische Eingriffe nicht ohne Kenntnis der aktuellen Immunlage erfolgen.

In Situationen massiver Immundefizienz (Neutropenie, Agranulozytose etc.) sind oralchirurgische Eingriffe generell zu vermeiden. Kein Eingriff sollte ohne Rücksprache mit dem behandelnden Facharzt/der behandelnden Fachärztin und Vorliegen einer Laboruntersuchung der aktuellen Abwehrlage durchgeführt werden.

In Bezug auf die Endokarditisprophylaxe folgt die Zahnklinik Graz den AHA Leitlinien mit folgenden Ergänzungen aus den NICE Kriterien:

- die präventive Erhaltung der Mundgesundheit
- die umgehende Untersuchung und Therapie jeder auftretenden Infektion
- die Sensibilisierung der PatientInnen für Symptome, welche auf eine infektiöse Endokarditis hinweisen können

- das unverzügliche Einleiten einer antibiotischen Behandlung bei Auftreten einer IE.

In einer in Graz durchgeführten Studie von Kirnbauer et al aus dem Jahr 2022, wurde untersucht, ob eine perioperative Antibiotikaphylaxe chirurgische Wundinfektionen, Schwellungen und Schmerzen bei der Entfernung retinierter Weisheitszähne reduzieren kann. Die orale Antibiotikagabe reduzierte die postoperativen Komplikationen im Vergleich zur Placebogruppe nicht.

Nichts desto trotz sind unter Berücksichtigung der antimikrobiellen Resistenz klare Empfehlungen für die Verabreichung von Antibiotika in der Oralchirurgie gegeben. Die Grazer Studie hat gezeigt, dass eine prophylaktische perioperative Antibiotikabehandlung bei der routinemäßigen chirurgischen Entfernung dritter Molaren in sauberen kontaminierten Bereichen im Allgemeinen nicht erforderlich ist, sofern fortschrittliche Hygienerichtlinien eingehalten werden und erfahrene Chirurgen ein schonendes intraoperatives Gewebemanagement innerhalb einer kurzen Operationszeit gewährleisten.

Um Antibiotikaresistenzen zu reduzieren wird empfohlen die individuellen Risiken sorgfältig zu eruieren und in solchen Fällen auf Antibiotika zu verzichten. (103)

In einer weiteren Grazer Überlegenheitsstudie 2019 von Payer et al. wurde die Wirkung von Antibiotika auf Ergebnisse und postoperative Komplikationen bei gesunden PatientInnen, die sich einer oralen Implantation mit simultanem Knochenaufbau (GBR) unterzogen analysiert.

Die Testgruppe erhielt präoperativ 1 Stunde vor dem Eingriff 2 g Amoxicillin und an den Tagen 1 bis 3 nach dem Eingriff dreimal täglich 500 mg Amoxicillin. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Insgesamt wurden 236 PatientInnen untersucht. In dieser Studie brachten systemische Antibiotika keinen Vorteil für den Erhalt des Implantates oder die Prävention postoperativer Komplikationen bei medizinisch und parodontal gesunden PatientInnen. Es sind noch weitere Studien mit größerer Stichprobenanzahl notwendig, um die klinischen Ergebnisse dieser Studie zu untermauern. (69)

## 8 Diskussion

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es den aktuellen Wissensstand der antibiotischen Therapie und Prophylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe zu beleuchten und dabei besonderes Augenmerk auf internistische RisikopatientInnen zu legen.

Durch Zusammenfassung der neuesten Empfehlungen aus der Literatur sowie aus renommierten Leitlinien soll der Antibiotikaverbrauch und die damit verbundene Resistenzentwicklung reduziert werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden folgende Fragen definiert, um die Suche zu vereinfachen und die Diskussion übersichtlicher zu gestalten. Die Diskussion erfolgt anhand der in Graz bestehenden Lehrmeinung.

### **-Welche internistischen Erkrankungen stellen ein Risiko für einen oralchirurgischen Eingriff dar?**

Wie in Kapitel 4 beschrieben, können einige internistische Erkrankungen das Risiko eines oralchirurgischen Eingriffs erhöhen. Dazu gehören:

RisikopatientInnen **aufgrund einer Grunderkrankung**, wie Herz-Kreislaufkrankungen, verminderter Immunabwehr, rheumatische oder hämatologische Erkrankungen. RisikopatientInnen **aufgrund einer bestehenden medikamentösen Therapie** sowie aufgrund **lokaler Risikofaktoren**.

Diese Einteilung wird an der Universitätszahnklinik Graz angewandt.

### **-Bei welchen internistischen Erkrankungen muss zwingend eine Antibiotikaprophylaxe bzw. eine Endokarditisprophylaxe vor einem invasiven zahnmedizinischen Eingriff erfolgen?**

An der Zahnmedizinischen Universität Graz gelten folgende internistische Erkrankungen bzw. Risikosituationen als Indikation für eine systemische Antibiotikaprävention:

- überstandene infektiöse Endokarditis

- Herzklappenersatz
- alloprothetische Herzklappenrekonstruktion (bis 6 Monate post operationem),
- angeborene Herzfehler (zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind/operierte Herzfehler mit Conduits oder residuellen Defekten/alle prothetisch operierten Herzfehler während der ersten 6 postoperativen Monate)
- kardialer Valvulopathie nach Herztransplantation.

*Sie weichen somit nicht von der Meinung der AHA, BSAC oder ESC ab.*

*Es gibt seit langem eine Debatte über den Zusammenhang zwischen invasiven dentalen Eingriffen und infektiöser Endokarditis und der Wirksamkeit einer Antibiotikaprophylaxe. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und fehlender großer klinischer Studien ist es schwierig eine Wirkung nachzuweisen.*

Thornhill et al (2022) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen IE-bedingten Krankenhauseinweisungen und Extraktionen oder anderen oralen chirurgischen Eingriffen in den vorangegangenen 30 Tagen bei Personen mit hohem IE-Risiko nachgewiesen. (104)

*Man kann in dieser Studie nicht ausschließen, dass nicht die Pathologie an sich das IE Risiko mit sich brachte und nicht der zahnmedizinische Eingriff selbst.*

Acham und Jakse (Graz, 2012) schreiben, dass bei PatientInnen mit reduzierter Immunabwehr ein oralchirurgischer Eingriff ausschließlich unter Kenntnis der aktuellen Immunlage bzw. nur unter Rücksprache mit dem behandelnden Facharzt der PatientInnen durchzuführen ist.

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus ist nur im Fall eines sehr schlecht einstellbaren Blutzuckerspiegels eine perioperative Antibiotikagabe indiziert.

*Die wissenschaftliche Evidenz in Form von Studien, die als Grundlage für die Erstellung klarer Leitlinien zur sicheren Behandlung dieser Risikogruppe dienen würde, ist nicht vorhanden.*

Sykara et al (2022) schreibt, dass diabetische PatientInnen bei invasiveren oder dringend notwendigen oralchirurgischen Eingriffen unabhängig vom aktuellen Blutzuckerwert eine Antibiotikaprophylaxe benötigen. (89)

Die Schweizer Gesellschaft für Oralchirurgie (2020) empfiehlt nur bei schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 eine Antibiotikaprophylaxe. (26)

Lockhart et al (2011) vertritt die Meinung, dass in Situationen massiver Immundefizienz (ausgeprägte Neutropenie, Agranulozytose) invasive zahnärztliche Eingriffe generell zu vermeiden sind. (105)

### **-Mit welcher Prävalenz treten Antibiotikanebenwirkungen und Antibiotikaresistenzen bei zahnmedizinischen PatientInnen auf?**

Kongkaew et al (2008) publizierte, dass die Quote stationärer Aufnahmen aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen bei älteren und multimorbiden PatientInnen bei etwa 10 % liegt. (106)

*Die vergleichsweise hohe Prävalenz von Klinikeinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen sollte Anlass dazu sein, den Umgang mit Pharmazeutika kritisch zu hinterfragen.*

Acham und Jakse (2012) schreiben, dass die Qualität der Verschreibungspraxis maßgeblich von der Vermeidung derartiger Nebenwirkungen abhängt, die häufig durch vom Zahnarzt verordnete Schmerzmittel und nicht indizierte Antibiotika verursacht werden.

*Die Indikation zur Verschreibung eines Antibiotikums nach oralchirurgischem Eingriff sollte sich nach klaren Verabreichungsrichtlinien und definierten Risikosituationen richten. Die Verordnung erfolgt häufig gewohnheitsmäßig, zur forensischen Absicherung bzw. aufgrund der Erwartungshaltung der PatientInnen. Aufgrund möglicher Neben- und Wechselwirkungen muss der Einsatz von Antibiotika sorgfältiger und restriktiver erfolgen. Klare definierte und einheitliche Richtlinien sind zum jetzigen Zeitpunkt noch ausständig.*

Laxminarayan et al (2016) schreibt in seinem Paper, dass jedes Jahr etwa 700.000 Menschen an einer resistenten Infektion versterben. Die Unempfindlichkeit gegenüber  $\beta$ -LactamAntibiotika und Carbapenemen stellt dabei ein besonders hohes Risiko dar. (107)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO 2016) hat in ihrem "Globalen Aktionsplan zur antimikrobiellen Resistenz" folgende 5 Ziele zur Verbesserung der Resistenzentwicklung erstellt:

- Verbesserung des Bewusstseins und des Verständnisses von AMR,
- Verstärkung der Überwachung und Forschung,
- Verringerung der Infektionshäufigkeit,
- Verfolgung einer nachhaltigen Finanzierung
- Optimierung der Anwendung antimikrobieller Arzneimittel. (108)

*Auf diese Ziele stützt sich auch die Grazer Lehrmeinung.*

Lodi et al (2021) ist der Meinung, dass ZahnärztInnen für jeden Patienten/jede Patientin auf der Grundlage seines/ihrer klinischen Zustandes und seines/ihrer Risikos für infektiöse Komplikationen abwägen sollte, ob eine prophylaktische Antibiotikagabe vor einer Zahnextraktion indiziert ist. Insbesondere immungeschwächte PatientInnen benötigen ein individuelles Vorgehen in Absprache mit ihrem/ihrer behandelnden Arzt/Ärztin. (109)

*Dies ist ein guter Ansatz, ist in der Praxis, oft auch aufgrund von Zeitmangel, nur mangelhaft durchführbar.*

### **-Bei welchen zahnmedizinischen Eingriffen ist eine Antibiotikaphylaxe notwendig?**

Acham und Jakse (2012) unterscheiden oralchirurgische Eingriffe nach Ausmaß des verursachten Traumas. Aus diesem sowie der Allgemeinmedizinischen Anamnese lässt sich die Notwendigkeit einer medikamentösen Begleittherapie ableiten. (40)

Lambrecht et al (2004) brachten in einer Studie hervor, dass Injektionen, Kürettagen, Schnittführungen und Extraktionen die vorwiegende Ursache für Keimverschleppungen darstellen. Operationen an der glatten, unversehrten Schleimhaut haben lediglich in geringem Maße (< 10 %) eine nachweisbare Bakteriämie zur Folge. (65)

*Zu den Eingriffen in denen bei internistischen RisikopatientInnen eine Antibiotkaphylaxe verabreicht werden sollte, zählen sämtliche Manipulationen im zahnnahe Bereich aufgrund der dort bestehenden hohen Keimdichte sowie alle größeren chirurgischen Eingriffe mit der Gefahr einer relevanten intra- oder postoperativen Keimverschleppung.*

Kirnbauer et al (Graz,2022) zeigten auf, dass eine prophylaktische perioperative Antibiotikabehandlung bei der routinemäßigen chirurgischen Entfernung dritter Molaren in sauberen kontaminierten Bereichen im Allgemeinen nicht erforderlich ist, sofern fortschrittliche Hygienerichtlinien eingehalten werden und erfahrene Chirurgen ein schonendes intraoperatives Gewebemanagement innerhalb einer kurzen Operationszeit gewährleisten. (103)

*Um Antibiotikaresistenzen zu reduzieren sollten die individuellen Risiken sorgfältig eruiert und bei fehlender Risikosituation auf Antibiotika verzichtet werden.*

Payer et al (Graz, 2020) konnten im Rahmen einer Multi-Center-Studie nachweisen, dass die systemische Antibiotikagabe keinen Vorteil für den Erhalt eines Implantates oder die Prävention postoperativer Komplikationen bei medizinisch und parodontal gesunden PatientInnen haben. (69)

*Es sind noch weitere Studien mit größerer Stichprobenanzahl notwendig, um die klinischen Ergebnisse dieser Studie zu untermauern.*

Thornhill et al. (2022) konnten keinen Zusammenhang zwischen einer infektiösen Endokarditis und Zahnsteinentfernungen nachweisen. Es wird keine Prophylaxe im Rahmen von Scaling oder Zahnsteinentfernungen empfohlen. (104)

*Eine mögliche Erklärung ist, dass PatientInnen die regelmäßig einen Zahnarzt oder Hygieniker zur Zahnsteinentfernung aufsuchen, weniger Zahnfleischentzündung und bessere Mundhygiene besitzen und so ein geringeres Risiko einer Keimverschleppung aufweisen.*

Lodi et al. (2021) stellte fest, dass Antibiotika das Risiko postoperativer infektiöser Komplikationen bei PatientInnen, die sich einer Extraktion der Weisheitszähne unterziehen, um etwa 66 % senken. Es gab keinen Hinweis darauf, dass der

Zeitpunkt der Antibiotikagabe (präoperativ, postoperativ oder beides) von Bedeutung ist. (109)

*Die eingeschlossenen Studien umfassten nur gesunde Menschen. Daher sind die Ergebnisse dieser Überprüfung möglicherweise nicht auf PatientInnen mit Begleiterkrankungen oder erhöhtem Infektionsrisiko verallgemeinerbar, die sich einer Zahnextraktion unterziehen.*

### **-Welche aktuellen Leitlinien sollten zur Vermeidung odontogener Infektionen eingehalten werden?**

Antibiotika werden in der Zahnmedizin aus zwei Gründen verabreicht: therapeutisch und prophylaktisch.

Für die therapeutische Gabe existieren eindeutige Richtlinien zur Indikation einer Antibiotikatherapie (oben in der Arbeit beschrieben). Der Stellenwert der Antibiotikaverordnung aus prophylaktischer Sicht unterliegt weiterhin einem Diskussionsprozess. Es existieren keine allgemein gültigen Richtlinien.

Invasive procedures	Guidelines/recommendations for risk groups where antibiotic prophylaxis recommended								
	AHA 1990 <sup>5</sup>	AHA 1997 <sup>6</sup>	AHA 2007 <sup>7</sup>	AHA 2021 <sup>8</sup>	ESC 1995 <sup>9</sup>	ESC 2004 <sup>10</sup>	ESC 2009 <sup>11</sup> /2015 <sup>12</sup>	UK-BSAC 2006 <sup>13</sup>	UK-NICE 2008/2015/2016 <sup>14</sup>
	Moderate and high risk	Moderate and high risk	High risk only	High risk only	Moderate and high risk	Moderate and high risk	High risk only	Moderate and high risk	None
Dental procedures									
Dental extractions	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓§	-
Other oral surgical procedures	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓§	-
Scaling of teeth	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓§	-
Endodontic treatment	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓§	-

This table summarizes international guideline recommendations over the past 30 years for the use of antibiotic prophylaxis before invasive procedures in those at moderate or high risk of infective endocarditis. AHA indicates American Heart Association; BSAC, British Society for Antimicrobial Chemotherapy; ESC, European Society for Cardiology; GI, gastrointestinal; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; and UK, United Kingdom.

✓Antibiotic prophylaxis recommended.

*Tabelle 9: Empfehlungen für eine AP vor zahnmedizinischen Eingriffen(77)*

*Baddour LM et al.: Nondental Invasive Procedures and Risk of Infective Endocarditis, Recommendations for the Use of Antibiotic Prophylaxis Before Invasive Procedures in Previous Guidelines (AHA), in: 10.07.2024 [online] <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000001180>*

Mitglieder der American Heart Association et al (AHA, 2022) kamen zu dem Schluss, dass die Antibiotikagabe vor zahnärztlichen Eingriffen nur für bestimmte PatientInnen mit erhöhtem Risiko an einer IE zu erkranken sinnvoll ist. Zu diesen zählen: PatientInnen mit künstlichen Herzklappen, PatientInnen nach Herztransplantation, PatientInnen welche ein prothetisches Material für die

Herzklappenreparatur erhalten haben, PatientInnen mit durchgemachter IE und PatientInnen mit untherapiertem zyanotisch angeborenem Herzfehler.

Weiters kam das Komitee zu dem Schluss, dass eine gute Mundhygiene, regelmäßige PZR und engmaschige zahnärztliche Kontrollen ebenfalls das Risiko an einer IE zu erkranken reduzieren. Laut AHA gelten Eingriffe mit Manipulation am Zahnfleisch oder der periapikalen Region sowie Eingriffe mit Perforation der Mundschleimhaut als Risikoeingriffe, welche eine AP benötigen.

*Personen mit erhöhtem Risiko eine infektiösen Endokarditis zu erleiden müssen laut AHA vor einem invasiven zahnmedizinischen Eingriff eine Antibiotikaprophylaxe erhalten.*

Aus den Leitlinien der AHA ist die Erstellung der Wallet Card für RisikopatientInnen hervorzuheben. Diese bringt den Vorteil, dass der Patient/die Patientin sowohl aufgeklärt ist, als auch stellt es eine Hilfe für ZahnärztInnen da, die unabhängig von der Anamnese vor einem oralchirurgischen Eingriff sofort über das Infektionsrisiko des Patienten/der Patientin Bescheid wissen und mittels des auf der Walletcard aufgeführten Antibiotikaregimes handeln können.(78)

Thornhill et al. zeigten in Zeitverlaufsstudien, dass eine Endokarditis am häufigsten innerhalb von 4 Wochen nach einem oralchirurgischen Eingriff, vor allem nach Zahnextraktionen auftritt. Dieser zeitliche Zusammenhang betraf vor allem RisikopatientInnen. Durch eine antibiotische Prophylaxe verringerte sich die IE Inzidenz deutlich. Somit konnte die Assoziation zwischen IE und oralen chirurgischen Eingriffen bei Personen mit hohem IE-Risiko und die Wirkung von AP zur Verringerung bestätigt werden.

*Diese Daten unterstützen die Empfehlungen der American Heart Association, dass Personen mit erhöhtem Risiko eine infektiöse Endokarditis zu erleiden vor einem invasiven zahnmedizinischen Eingriff eine Antibiotikaprophylaxe erhalten sollen.*  
(104,110)

Die European Society of Cardiology (ESC, 2023) teilt RisikopatientInnen in die zwei Kategorien hohes Risiko und mittleres Risiko ein. Für beide wird eine antibiotische Prophylaxe vor zahnmedizinischen Eingriffen empfohlen. Die Erkrankungen bzw. Risikosituationen entsprechen zum Großteil denen der AHA. Als

Präventionsmaßnahmen für RisikopatientInnen werden in den ESC Leitlinien regelmäßige professionelle Zahnreinigungen, tägliches Zähneputzen und der kurative Antibiotikaeinsatz bei infektiösen Herden beschrieben.

Der systematische Einsatz einer Antibiotikaprohylaxe wird weiterhin in Frage gestellt.

*Die ESC ist in ihren Leitlinien etwas restriktiver als die AHA, dennoch wird eine systemische AP bei zahnärztlichen Extraktionen, oralchirurgischen Eingriffen und Verfahren, die Manipulationen am Zahnfleisch oder im periapikalen Bereich der Zähne erfordern empfohlen.*

Laut British Society for Antimicrobial Chemotherapie (BSAC, 2006) gelten alle PatientInnen mit chirurgisch hergestelltem systemischem oder pulmonalem Shunt, Herzklappenersatz oder einer vorangegangene IE als RisikopatientInnen und sollten somit vor einem zahnärztlichen Eingriff eine AP erhalten. Dies sind alle Eingriffe, die eine dento-gingivale Manipulation beinhalten.

Eine gute Mundhygiene gilt als der wichtigste Faktor zur Verringerung des Endokarditisrisikos.

*Die Leitlinien der BSAC sind sehr oberflächlich und wurden seit 18 Jahren nicht mehr aktualisiert. Aus diesem Grund entsprechen sie nicht mehr den derzeitigen Gegebenheiten.*

Die AHA, BSAC und ESC empfehlen zusammengefasst eine Endokarditisprohylaxe bei definierten HochrisikopatientInnen und Manipulationen an Gingiva und Parodont.

*Dieser Meinung schließt sich die Grazer Universitätszahnklinik an.*

Diesen Empfehlungen stehen die Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gegenüber.

Das NICE (2015) sieht von einer routinemäßigen Antibiotikaprohylaxe im Rahmen zahnmedizinische Eingriffe ab. Es werden keine zahnmedizinischen Eingriffe genannt, im Rahmen derer eine antibiotische Prophylaxe notwendig wäre.

Die genannten Gründe dafür sind, dass die Wirksamkeit einer AP nicht gesichert bewiesen ist, dass gewöhnliches Zähneputzen häufiger Bakteriämien auslöst, als

ein zahnmedizinischer Eingriff und dass die Nebenwirkung eines Antibiotikums lebensbedrohlicher sind als die infektiöse Endokarditis selbst. Bei der Studie müsste es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit langfristiger Nachbeobachtung handeln, in der eine Antibiotikaprophylaxe mit einer Nicht-Antibiotikaprophylaxe bei PatientInnen mit strukturellen Herzfehlern verglichen wird, die sich einem oralchirurgischen Eingriff unterziehen.

Statt der prophylaktischen Verschreibung eines Antibiotikums empfiehlt die NICE eine klare und vollständige Aufklärung der RisikopatientInnen über die Vorbeugung einer IE von medizinischem Personal.

*Laut NICE gibt es keine Beweise für den Zusammenhang eines zahnärztlichen Eingriffes und einer infektiösen Endokarditis. Dieser konnte in verschiedenen Studien der letzten Jahre jedoch mehrfach bewiesen werden.*

Eine britische Analyse aus dem Jahr 2023 widerlegt die Aussagen des NICE und belegt den Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und IE und zeigt, dass AP sowohl sicher als auch wirksam sind.

Die Daten zeigen auch, dass AP zu erheblichen Kosteneinsparungen führen und gesundheitliche Vorteile bringen würde, wenn sie für HochrisikopatientInnen eingeführt würde. Angesichts dieser Erkenntnisse sind Thornhill et al der Meinung, dass NICE seine Leitlinien überarbeiten sollte um HochrisikopatientInnen im Vereinigten Königreich den gleichen Schutz vor IE zu bieten, wie er PatientInnen im Rest der Welt gewährt wird. (111)

IE ist eine verheerende Infektion der Herzklappen mit einer 30 % Sterblichkeit. In Großbritannien steigt die Inzidenz weiter an, was auf mehrere Faktoren zurückzuführen ist. Darunter eine immer älter werdende Bevölkerung und somit auch eine zunehmende Zahl an Hochrisikopersonen, eine stärkere Sensibilisierung für IE und der Rückgang der Verwendung von AP vor zahnärztlichen Eingriffen.

Im Laufe der Jahre wuchsen Bedenken hinsichtlich des Mangels an Beweisen für die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe, des Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen und der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen. Dies veranlasste Gesellschaften wie die BSAC dazu, die Verabreichung einer antibiotischen Prophylaxe auf die oben genannten HochrisikopatientInnen zu beschränken. (112–116)

Das NICE widersprach diesen Meinungen und empfahl im Jahr 2008 den Einsatz von AP zur Vorbeugung von IE vollständig einzustellen.

Im Oktober 2012 folgte Schweden dem NICE und riet ebenfalls von der Verwendung von AP zur IE-Prävention ab. (84,117)

In einer Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2015 wurde festgestellt, dass die NICE-Leitlinien im Vereinigten Königreich in hohem Maße befolgt werden und dies einen Rückgang der Verschreibung von Antibiotika um 88 % seit 2008 zur Folge hatte. In diesem Zusammenhang konnte ein signifikanter Anstieg der IE-Inzidenz verifiziert werden. (115)

*Aus den Leitlinien des NICE ist herauszunehmen, dass eine strukturierte Aufklärung der PatientInnen über die Vorbeugung einer IE vor der Verschreibung einer systemischen Antibiotikaprophylaxe sinnvoll ist. In dieser sollte vor allem Nutzen und Risiko besprochen und mit dem Patienten/der Patientin bzw. seinem/ihrem behandelnden Arzt/Ärztin abgewogen werden.*

*Ein restriktiver Umgang mit der prophylaktischen Verschreibung von Antibiotika hat aufgrund der steigenden Resistenzzahlen seine Berechtigung.*

Eine kürzlich durchgeführte systematische Überprüfung von 18 europäischen Studien hat ergeben, dass sich die Häufigkeit von IE in Europa in den letzten zwei Jahrzehnten verdoppelt hat.

Dies entspricht einem Anstieg der jährlichen Inzidenz von 0,27 Fällen pro 100.000 Einwohner. Staphylokokken und Streptokokken waren die häufigsten Erreger.

Der Anstieg ist wahrscheinlich auf eine Kombination von Faktoren zurückzuführen. Einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung, einer Zunahme der Implantation kardiovaskulärer Geräte (wodurch sich die Zahl oder der Anteil der Personen mit hohem IE-Risiko erhöht), leichterem Zugang zu diagnostischer Bildgebung, vermehrter Konsum illegaler Injektionsdrogen, erhöhtes Bewusstsein für IE und möglicherweise Einschränkungen bei der Verwendung von Antibiotika.

Die Rolle von Veränderungen bei der Verwendung von Antibiotika auf die IE-Inzidenz ist anhand von Zeittrendstudien schwer zu bestimmen, da die meisten diese Variable nicht berücksichtigt haben und selbst diejenigen, die dies taten nicht in der Lage waren festzustellen, ob bestimmte zahnärztliche Verfahren bei Personen durch AP abgedeckt wurden oder ob sich die restlichen AP Verschreibungen auf Personen mit dem höchsten IE-Risiko bezogen haben. Daher

ist es schwierig, eine Korrelation festzustellen. Dennoch lässt sich aufgrund der steigenden IE Inzidenz in Ländern, in denen AP auf HochrisikopatientInnen beschränkt wurde und Ländern, in denen AP ganz abgeschafft wurde ein Zusammenhang vermuten. (112,115,116,118–121)

Seit 2015 haben mehrere Studien untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und der Entwicklung einer infektiösen Endokarditis gibt. Die meisten dieser Studien waren nicht ausreichend aussagekräftig, um einen signifikanten Zusammenhang festzustellen.

Eine große US-Studie ergab in einer Case-Crossover Analyse von 3774 IE-PatientInnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und der Entwicklung von IE 30 Tage nach dem Eingriff bei PatientInnen mit hohem IE-Risiko. Am stärksten war dies nach Zahnextraktionen und oralchirurgischen Eingriffen der Fall.

Die Kohortenstudie mit fast 8 Millionen PatientInnen ergab außerdem, dass die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer IE in den 30 Tagen nach einer Extraktion und nach oralchirurgischen Eingriffen bei Personen aus Risikogruppen hoch ist. Nur 32,6 % der bei HochrisikopatientInnen durchgeführten zahnmedizinischen Eingriffe waren durch Antibiotika abgeschirmt. Somit war bei 67,4 % der HochrisikopatientInnen jeder Zusammenhang zwischen IDPs und der Entwicklung einer IE nicht durch die Verwendung von AP verschleiert. (104)

In einer sehr ähnlichen Fall-Crossover-Analyse von 2647 IE-Fällen konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und der Entwicklung von IE in den darauffolgenden 30 Tagen bei HochrisikopatientInnen gezeigt werden. Auch hier war dies insbesondere nach Extraktionen und oralchirurgischen Eingriffen der Fall. (110)

Obwohl in keiner dieser Studien der IE-Erreger identifiziert wurde, spricht das Auftreten von IE innerhalb von 30 Tage nach dem Eingriff für einen Zusammenhang zwischen dem Eingriff und dem anschließenden Auftreten von IE unabhängig vom verursachenden Organismus.

Es ist jedoch auch möglich, dass die Ursache für die Durchführung des zahnmedizinischen Eingriffs (z. B. schlechte Mundhygiene, Karies oder

Alveolarabszess) Grund für die Assoziation sein könnte und nicht die Intervention selbst. (122,123)

Eine schlechte Mundhygiene erhöht die Wahrscheinlichkeit wiederkehrender transienter Bakteriämien nach täglichen Aktivitäten wie Zähne putzen, die Benützung von Zahnseide oder einfach nur Kauen.

In Übereinstimmung damit zeigte eine kürzlich durchgeführte große Studie, dass schlechte Mundhygiene ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer durch orale Bakterien verursachten IE sein kann. Eine regelmäßige professionelle Zahnreinigung kann das Risiko einer IE langfristig verringern.

Es sind jedoch prospektive klinische Studien erforderlich, um die langfristige Verringerung des Endokarditisrisikos durch Verbesserung der Mundhygiene von PatientInnen mit mittlerem und hohem Risiko zu quantifizieren. (124)

*Zusammengefasst belegen die beschriebenen Studien einen Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und einer nachfolgenden IE, insbesondere bei HochrisikopatientInnen.*

Daten aus dem Jahr 2015 (UK), zeigen dass das Risiko Nebenwirkungen zu erleiden nach der Standarddosis von 2-3 g oralem Amoxicillin für die Prophylaxe wesentlich niedriger ist, als die Schätzungen des NICE. Nach 3 Millionen Amoxicillin-AP-Verordnungen wurden keine tödlichen Nebenwirkungen und nur 22,6 nicht tödliche Nebenwirkungen pro 1 Million Verordnungen gemeldet.

Die NICE-Schätzung von 20 tödlichen und 20000 nicht tödlichen unerwünschten Nebenwirkungen pro Millionen Verschreibungen stützte sich auf Daten aus den Jahren 1968,1984 sowie 1997. Diese Schätzungen betrafen jedoch das Risiko für unerwünschte Reaktionen bei allen Penicillinarten in allen Dosierungen und über alle Verabreichungswege. Es überrascht daher nicht, dass die NICE Schätzungen viel höher waren, als die tatsächlichen Daten. (125–128)

Ein großes Problem stellt die Tatsache dar, dass Antibiotika in der Lage sind uns ihre Wirksamkeit zur Behandlung und Vorbeugung von Infektionen durch die Bildung von Resistenzen vorzuenthalten.

Die Hauptbedrohungen sind die Verwendung von antimikrobiellen Mitteln in der Lebensmittelproduktion und die unsachgemäße Verwendung in der Veterinär- und Humanmedizin. (129)

Antibiotika-Stewardship-Programme betonen, wie wichtig es ist die Verwendung auf geeignete Indikationen zu beschränken und das richtige Antibiotikum (d. h. mit dem richtigen Wirkungsspektrum) in ausreichender Menge (zur wirksamen Abtötung des Organismus bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen) für die kürzeste Zeit (vereinbar mit der Eradikation der Infektion) zu verschreiben. (130)

Bei oralen Infektionen ist die Beachtung der möglichen Entwicklung einer Antibiotikaresistenz zwar wichtig, aber weniger verbreitet, obwohl die unangemessene Verwendung von Amoxicillin zur Behandlung dentoalveolärer Infektionen besondere Aufmerksamkeit verdient. (130)

Amoxicillin ist das am häufigsten verschriebene zahnärztliche Antibiotikum. Seine Verschreibungen zur Behandlung zahnmedizinischer Infektionen übersteigen in den meisten Ländern die Verwendung einer einzigen hohen Dosis Amoxicillin für prophylaktische Zwecke erheblich.

Amoxicillin ist nicht nur für viele zahnmedizinische Infektionen ungeeignet, sondern wird auch häufig in einer zu niedrigen Dosis über einen zu langen Zeitraum verschrieben, was die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz Entwicklung weiter erhöht. (131–133)

Trotz der Anwendung von hochdosierten, kurz dauernden Amoxicillin-Therapien für AP gibt es Hinweise darauf, dass dies vorübergehend den Anteil der speichelresistenten Amoxicillin-resistenten oralen Erreger für bis zu 5 Tage erhöht.(134)

Die sich in den letzten 20 Jahren die Leitlinien geändert haben, hat sich der Einsatz von Antibiotika drastisch reduziert.

Es gab drei Hauptgründe warum die AHA und die ESC die Beendigung der AP für Personen mit mäßigem Risiko empfohlen haben und warum NICE die vollständige Einstellung befürwortete:

- fehlende Beweise für die Wirksamkeit der Antibiotikaphylaxe
- das Risiko von Nebenwirkungen
- Bedenken, dass die unnötige Verwendung von Antibiotika zu Resistenzen führe. (80,82,86)

Dennoch verschreiben Zahnärzte Antibiotika nach wie vor in unangemessener Weise. In zwei neueren Studien waren mehr als 80 % der AB-Verschreibungen unnötig. (135,136)

In einer US Studie aus dem Jahr 2022 entsprachen nur 2,8 % von 2.116.931 zahnärztlichen Eingriffen, die durch AB abgedeckt waren, den AHA-Richtlinien. (104,110)

*Als präventive Maßnahmen sollten folgende Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe bei RisikopatientInnen gemäß den Leitlinien der American Heart Association (AHA) ergänzt werden:*

- *die umgehende Untersuchung und Therapie jeder auftretenden Infektion,*
- *die Aufklärung über Symptome, die auf eine infektiöse Endokarditis hinweisen können*
- *das unverzügliche Einleiten einer antibiotischen Behandlung bei Auftreten einer infektiösen Endokarditis*

Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Verringerung des Risikos eine Antibiotikaresistenz zu entwickeln. Die größte Chance besteht in einer besseren Aufklärung und Anleitung zum Umgang mit zahnmedizinischen Infektionen sowie die Verschreibung auf HochrisikopatientInnen zu beschränken.

Mehr Forschung und Überlegungen über die exakte Dosierung von Amoxicillin (2 g oder 3 g) könnten das Risiko weiter verringern. (76,80)

## 9 Konklusion

Im Rahmen dieser Literaturrecherche konnte festgestellt werden, dass ein breites Spektrum von Meinungen und Empfehlungen zur Antibiotikaphylaxe vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen vorliegt. Dies spiegelt das Fehlen an klaren Leitlinien und wissenschaftlichen Grundlagen für die klinische Praxis wider.

Eine Kombination und Vereinheitlichung aus den vorliegenden Leitlinien würde die Unsicherheit bei BehandlerInnen beheben.

In der aktuellen Literatur überwiegen die Vorteile einer Antibiotikaphylaxe gegenüber den Nachteilen, wenn diese auf Hochrisikopersonen beschränkt wird.

Die meisten in dieser Arbeit zusammengefassten Studien belegen den Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen und der Entwicklung einer infektiösen Endokarditis. Sie zeigen auf, dass eine antibiotische Prophylaxe sicher, kosteneffizient und wirksam ist. Sie liefern wichtige neue Beweise, dass eine Antibiotikagabe das IE-Risiko bei HochrisikopatientInnen, die sich einem oralchirurgischen Eingriff unterziehen, verringern kann.

Die meisten recherchierten Studien unterstützen die aktuellen ESC- und AHA-Leitlinien. Eine gut konzipierte randomisierte Kontrollstudie wäre zwar der ideale Weg um die Wirksamkeit von AB nachzuweisen, deren Umsetzung ist jedoch unrealistisch. Denn die Randomisierung von HochrisikopatientInnen auf Placebo oder keine AB-Behandlung wird aufgrund der hohen Sterblichkeit einer IE als ethisch inakzeptabel angesehen und ist nicht vertretbar. (111)

Aufgrund der überzeugenden Beobachtungsdaten zur Wirksamkeit von Antibiotika sollten die NICE-Leitlinien überarbeitet werden. Dann würde ein einheitlicher Ansatz zum Thema Antibiotikaphylaxe im Rahmen zahnmedizinischer Eingriffe in Europa vorliegen und den unnötigen Einsatz von Antibiotika und die Entwicklung bakterieller Resistenzen minimieren.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Keller, A. „KI wird ein Gamechanger in der Antibiotikaforschung“ from: <https://www.helmholtz.de/newsroom/artikel/ki-wird-ein-gamechanger-in-der-antibiotikaforschung> [06.07.2024]
2. Europäische Kommission. „EU-Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen“ from: [https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance\\_de](https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_de) [06.07.2024]
3. Systematik der Bakterien, from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Systematik\\_der\\_Bakterien/](https://www.amboss.com/de/wissen/Systematik_der_Bakterien/) [10.08.2021]
4. Ebeleseder K. Orale Struktur und Mikrobiologie, Lektion 13: „Einteilung der Bakterien“ from: <https://vmc.medunigraz.at/moodle/mod/lti/view.php?id=28489> [08.03.2021]
5. Marsh P. Martin M V. Orale Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag; 2003. 1–14, 20–35 p.
6. Mikrobiologie Teil I, 2019. from: <https://www.univie.ac.at/hygiene-aktuell/VO3.pdf> [11.08.2021]
7. Serotyp-Serotype from: <https://at.wikiqube.net/wiki/Serotype> [11.08.2021]
8. Gesamt-Genom-Sequenzierung from: <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/wenn-essen-krank-macht/gesamt-genom-sequenzierung/> [11.08.2021]
9. Wie viele Zellen hat der Mensch? - Spektrum der Wissenschaft from: <https://www.spektrum.de/frage/wie-viele-zellen-hat-der-mensch/620672> [16.01.2022]
10. Der Kampf um das Biotop Mundhöhle from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-37-2008/der-kampf-um-das-biotop-mundhoehle> [05.08.2021]
11. Buonavoglia A, Leone P, Solimando AG, Fasano R, Et.al. Antibiotics or No Antibiotics, That Is the Question: An Update on Efficient and Effective Use of Antibiotics in Dental Practice, 2021
12. Weber T. Zahnmedizin. 4. Auflage. Thieme Verlag Germany; 2016. 44,518-519.
13. Miksits K, Hahn H. Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 1999. 3–14 p.
14. Allgemeine Infektiologie - Wissen @ AMBOSS from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Allgemeine\\_Infektiologie/](https://www.amboss.com/de/wissen/Allgemeine_Infektiologie/) [15.01.2022]

15. MedizInfo®: Formen von Infektionskrankheiten from:  
<http://www.medizininfo.de/infektionen/allgemeines/formen.shtml> [15.01.2022]
16. Gutwald R, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. Deutscher Zahnärzte Verlag; 2019. 246, 281-284,316, 229–244, 319–320 p.
17. Stöcker W. Infektion. In: Gressner A, Arndt T (eds) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik Springer Reference Medizin Springer, Berlin, Heidelberg. 2018
18. Wundinfektion | Gesundheitsportal from:  
<https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/w/wundinfektion-hk> [16.01.2022]
19. Prävention postoperativer Wundinfektionen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018
20. Hof H, Schlüter D. Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage. Thieme Verlag; 2019. 322–324, 678–679 p.
21. Bodmann KF, Grabein B, Huber K. Bakteriämie und Sepsis from:  
[https://cme.medlearning.de/pfizer/bakteriaemie\\_sepsis\\_rez1/pdf/cme.pdf](https://cme.medlearning.de/pfizer/bakteriaemie_sepsis_rez1/pdf/cme.pdf) [16.01.2022]
22. Staedt H, Heimes D, Kämmerer PW. Antibiotika im Rahmen der Endokarditisprophylaxe - Risiko und Nutzen. wissen kompakt3. 2021
23. Halling F. Antibiotika in der Zahnmedizin. Zahnmedizin up2date. 2014; 67–82.
24. Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. 982–983, 1030 p.
25. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. 4. Auflage. Springer Verlag, Wien; 2018. 170–171 p.
26. Bornstein M, Filippi A, Heinzmann JL, Kühl S, Stadlinger B, Weiss P. Leitlinie Antibiotika in der Oralchirurgie. Swiss Dental Journal SSO. 2020
27. Füssle R, Biscopig J, Sziegoleit A. Wirkungsspektrum von Antibiotika. In: 1 x 1 der Infektiologie auf Intensivstationen. Springer, Berlin, Heidelberg; 2002. p. 305.
28. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie. Thieme; 2016. 568–579 p.
29. Methotrexat - DocCheck Flexikon from:  
<https://flexikon.doccheck.com/de/Methotrexat> [29.11.2021]

30. Probenecid - DocCheck Flexikon from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Probenecid> [29.11.2021]
31. Ampicillin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen from: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ampicillin\\_39#Dosierung](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ampicillin_39#Dosierung) [29.11.2021]
32. Universitätsklinikum des Saarlandes. Antibiotika-Dosierungen für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren. 2019 from: [www.eucast.org](http://www.eucast.org) [20.02.2022]
33. Cephalexin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten - ratiopharm GmbH from: <https://www.ratiopharm.de/produkte/details/paeparate/paeparatedaten/detail/pzn-3574204.html> [20.02.2022]
34. Cephalosporine - Wissen @ AMBOSS from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Cephalosporine/> [07.01.2022]
35. Clindamycin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen from: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Clindamycin\\_537#Anwendung](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Clindamycin_537#Anwendung) [07.01.2022]
36. Al-Nawas B, Eickholz P, Hülsmann M. Antibiotika in der Zahnmedizin. 1. Auflage. Vols. 3-46,175-221. Quintessence Publishing; 2021.
37. Suerbaum S, Buchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9. Auflage. Springer Verlag; 2020. 940–942 p.
38. Herold G und M. Innere Medizin. Vols. 158–159, 96, 660–675. 2024. 178–193 p.
39. Medizinische Universität Wien – Kinderherzzentrum. 2024 Endokarditis und Endokarditisprophylaxe from: <https://www.meduniwien.ac.at/web/kinderherzzentrum/fachinformation-herz-abc/haeufige-fragen/endokarditis-und-endokarditisprophylaxe/> [10.03.2024]
40. Acham S., Jakse N. Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Quintessenz. 2012
41. Lambrecht JT, Von Planta M. Zahnärztliche Risikopatienten. Quintessence Publishing. 2017
42. Diabetes mellitus. Available from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Diabetes\\_mellitus/](https://www.amboss.com/de/wissen/Diabetes_mellitus/) [02.11.2022]
43. Diabetiker in der Zahnarztpraxis als Risikopatienten from: [https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/allgemeine-zahnheilkunde/story/diabetiker-in-der-zahnarztpraxis\\_7824.html](https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/allgemeine-zahnheilkunde/story/diabetiker-in-der-zahnarztpraxis_7824.html) [02.11.2022]
44. Gazal G. Management of an emergency tooth extraction in diabetic patients on the dental chair. Saudi Dent J. 2020

45. Gesundheitsportal R. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. HIV-ELISA. from: <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/infektionen-virus/hiv-elisa.html> [02.11.2022]
46. HIV Infektion. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/HIV-Infektion/>
47. Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? S57 Australian Dental Journal Medications Supplement. 2005
48. Leukämie from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Leuk%C3%A4mie> [17.03.2024]
49. Rettig-Günther N. Tumorpatienten in der Zahnarztpraxis. Quintessenz Team Journal 7-8/2018 . 2018;
50. Immunsuppression from: <https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/l/lexikon-immunsuppression.html> [03.09.2022]
51. Immunsuppression from: <https://www.medicoconsult.de/immunsuppression/> [03.09.2022]
52. Vereb T, Augusztin LÉ, Seres L, Piffkó J. Principles of dental care of transplanted patients. Orv Hetil. 2020; 161(36):1506–13. from: [https://www.dimagazin-aktuell.de/implantologie/implantologie-allgemein/story/risikopatienten-in-der-zahnmedizin\\_12999.html](https://www.dimagazin-aktuell.de/implantologie/implantologie-allgemein/story/risikopatienten-in-der-zahnmedizin_12999.html) [25.03.2024]
53. Hayashi M, Morimoto Y, Iida T, Tanaka Y, Sugiyama S. Risk of Delayed Healing of Tooth Extraction Wounds and Osteonecrosis of the Jaw among Patients Treated with Potential Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Cohort Study. Tohoku J Exp Med. 2018
54. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013
55. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2009
56. Sendi P, Uçkay I, Suvà D, Vogt M, Borens O, Clauss M. Antibiotic Prophylaxis During Dental Procedures in Patients with Prosthetic Joints. J Bone Jt Infect. 2016
57. Sjögren Syndrom from <https://www.msmanuals.com/de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/rheumatische-autoimmunerkrankungen/sj%C3%B6gren-syndrom-ss> [25.03.2024]

58. Eik Schiegnitz BANSHSOCPORPVKAG. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). ÄWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2018
59. Wolff TFGKA. Risikopatienten in der Zahnmedizin. Dentale Implantologie und Parodontologie. 2023
60. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2009
61. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuera E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 2013
62. Lokale Antibiotika from: <https://www.parodontitis.com/lokale-antibiotika-fuer-die-parodontosebehandlung.html> [09.01.2022]
63. Becker J, Deppe H, Eskici A, Et.al. Zahnärztliche Chirurgie. 4.Auflage. Horch HH, editor. Urban & Fischer; 2003. 102–103 p.
64. Eufinger H, Kübler A, Schliephake H. Mund-,Kiefer,-und Gesichtschirurgie. 5. Auflage. Springer; 2021. 173–174 p.
65. Lambrecht TJ. Antibiotische Prophylaxe und Therapie in der zahnärztlichen Chirurgie. Swiss Dental Journal SSO. 2004
66. Al-Nawas B, Karbach J. Odontogene Infektionen - S3 Leitlinie (Langversion). awmf online. 2016
67. Nkenke E. Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). 2007
68. Tan WC, Ong M, Han J, Mattheos N, Pjetursson BE, Tsai AY, et al. Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy – a multicenter randomized controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2014
69. Payer M, Tan WC, Han J, Ivanovski S, Mattheos N, Pjetursson BE, et al. The effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcome measures of oral implant therapy with simultaneous guided bone regeneration. Clin Oral Implants Res. 2020
70. Krimmel M. S2k-Leitlinie Leitlinie odontogene Sinusitis maxillaris-Langfassung. 2019.
71. Ott R et al. Klinik- und Praxisführer Zahnmedizin. 2003. 351–353 p.

72. Federspil P, Elies W, Federspil PA, Luckhaupt H, Marklein PG, Mollenhauer HW, et al. Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen S2K-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 017/066. awmf online. 2008
73. Infektiöse Endokarditis - from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Infekti%C3%B6se\\_Endokarditis/](https://www.amboss.com/de/wissen/Infekti%C3%B6se_Endokarditis/) [13.01.2022]
74. European Society of Cardiology (ESC), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). ECS Pocket Guidelines Infektiöse Endokarditis, Version 20. Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2015
75. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021
76. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021
77. Baddour LM, Janszky I, Thornhill MH, Esquer Garrigos Z, Desimone DC, Welty-Wolf K, et al. Nondental Invasive Procedures and Risk of Infective Endocarditis: Time for a Revisit: A Science Advisory from the American Heart Association. Vol. 148, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2023.
78. American Heart Association. 2021 Prevention of infective endocarditis, from: <https://www.heart.org/-/media/files/health-topics/infective-endocarditis/infective-endocarditis-wallet-card.pdf> [29.03.2024]
79. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. Vol. 116, Circulation. 2007
80. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023
81. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015
82. Gould FK. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006
83. Sandoe JAT, Ahmed F, Arumugam P, Guleri A, Horner C, Howard P, et al. Expert consensus recommendations for the provision of infective

- endocarditis services: updated guidance from the Joint British Societies. Heart. 2023
84. National Institute of health and care excellence. 2008, updated 2016. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures.
  85. Tong,D. Rothwell B.R. Antibiotic prophylaxis in dentistry – a review and practice recommendations The Journal of the American Dental Association. 2000
  86. Implementation Advice for National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline 64 Prophylaxis Against Infective Endocarditis. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. 2018
  87. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2001
  88. Fernandes KS, Glick M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. The Journal of the American Dental Association. 2015 Aug;146(8):592–9.
  89. Sykara M, Maniatakos P, Tentolouris A, Karoussis IK, Tentolouris N. The necessity of administering antibiotic prophylaxis to patients with diabetes mellitus prior to oral surgical procedures-a systematic review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2022 Oct;16(10):102621.
  90. Marchand F, Raskin A, Dionnes-Hornes A, Barry T, Dubois N, Valéro R, et al. Dental implants and diabetes: Conditions for success. Diabetes Metab. 2012 Feb;38(1):14–9.
  91. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant Survival in Patients With Type 2 Diabetes: Placement to 36 Months. Ann Periodontol. 2000, 157–65.
  92. Wiltfang J NHDHWK. Zahnimplantate bei Diabetes - mellitus - S3-Leitlinie . S3 Leitlinien. 2022
  93. Dodson TB PDGRKL. Human immunodeficiency virus serostatus and the risk of postextraction complications. Int J Oral Maxillofac Surg. 1994;23:100–3.
  94. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health 2009 Dental Provider’s Oncology Pocket Guide, from: [https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/oncology-guide-dental-provider\\_0.pdf](https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/oncology-guide-dental-provider_0.pdf) [26.04.2024]
  95. Jährig C. Prävalenz von Infektionen und Wundheilungsstörungen nach zahnärztlichen Eingriffen bei Patienten mit chronisch rheumatischen

Erkrankungen. REFUBIUM - REPOSITORY DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN. 2017.

96. Streit A. Prävalenz von medikamentenassoziierten Kiefernekrosen und deren Risikofaktoren bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Universität Würzburg, Medizinische Fakultät. 2022.
97. Krüger MHMBA et al. S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer AWMF-Registernummer: 007/046. AWMF online. 2018.
98. Lo JC OFGNYJHRMD et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68.
99. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015 Jan 1;30(1):3–23.
100. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;41(11):1397–403.
101. Bansal H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. *Natl J Maxillofac Surg.* 2022;13.
102. Ristow O, Rückschloß T, Schnug G, Moratin J, Bleymehl M, Zittel S, et al. Comparison of Different Antibiotic Regimes for Preventive Tooth Extractions in Patients with Antiresorptive Intake—A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics.* 2023 Jun 1;12(6):997.
103. Kirnbauer B, Jakse N, Truschneegg A, Dzidic I, Mukaddam K, Payer M. Is perioperative antibiotic prophylaxis in the case of routine surgical removal of the third molar still justified? A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with a split-mouth design. *Clin Oral Investig.* 2022 Jul 6;26(10):6409–21.
104. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Sep;80(11):1029–41.
105. Lockhart PB. EAOM – Diagnostic and therapeutic protocols antibiotic prophylaxis for dental procedures to prevent distant site infections. Draft 8 October 2011.
106. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Annals of Pharmacotherapy.* 2008 Jul 27;42(7–8):1017–25.

107. Laxminarayan R MPPSBCRJKK et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* . 2016;387:168–75.
108. WHO Secretariat. Global action plan on antimicrobial resistance. 2016; A69/24.
109. Lodi G, Azzi L, Varoni EM, Pentenero M, Del Fabbro M, Carrassi A, et al. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Feb 24;2021(2).
110. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, Dayer MJ, Prendergast BD, Lockhart PB, et al. Endocarditis, invasive dental procedures, and antibiotic prophylaxis efficacy in Medicaid patients. *Oral Dis*. 2023 Apr 27;
111. Thornhill M, Prendergast B, Dayer M, Frisby A, Baddour LM. Endocarditis prevention: time for a review of NICE guidance. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Apr;39:100876.
112. Quan TP, Muller-Pebody B, Fawcett N, Young BC, Minaji M, Sandoe J, et al. Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med*. 2020 Dec 2;18(1):84.
113. Østergaard L, Voldstedlund M, Bruun NE, Bundgaard H, Iversen K, Køber N, et al. Temporal Changes, Patient Characteristics, and Mortality, According to Microbiological Cause of Infective Endocarditis: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2022 Aug 16;11(16).
114. Jensen AD, Østergaard L, Petersen JK, Graversen PL, Butt JH, Hadji-Turdeghal K, et al. Temporal trends of mortality in patients with infective endocarditis: a nationwide study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Dec 13;9(1):24–33.
115. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet*. 2015 Mar;385(9974):1219–28.
116. Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast BD, Lockhart PB, Baddour LM. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *The Lancet*. 2020 Apr;395(10233):1325–7.
117. Horstkotte D. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(3):267–76.
118. Vähäsarja N, Lund B, Ternhag A, Götrick B, Olaison L, Hultin M, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci in Sweden – effect of cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry for risk individuals. *J Oral Microbiol*. 2020 Jan 1;12(1):1768342.

119. Vähäsarja N, Lund B, Ternhag A, Götrick B, Olaison L, Hultin M, et al. Infective Endocarditis Among High-risk Individuals Before and After the Cessation of Antibiotic Prophylaxis in Dentistry: A National Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Sep 30;75(7):1171–8.
120. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017 Jan;119(2):317–22.
121. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017, 1;3(2):141–7.
122. Komiyama EY, Lepageur LSS, Yassuda CG, Samaranayake LP, Parahitiyawa NB, Balducci I, et al. Enterococcus Species in the Oral Cavity: Prevalence, Virulence Factors and Antimicrobial Susceptibility. *PLoS One*. 2016
123. Khaledi M SFAH et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. . *J Cardiothorac Surg*. 2022;185.
124. Lockhart PB, Chu V, Zhao J, Gohs F, Thornhill MH, Pihlstrom B, et al. Oral hygiene and infective endocarditis: a case control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023;136(3):333–42.
125. Ahlstedt S. Penicillin Allergy – Can the Incidence be Reduced? *Allergy*. 1984, 28;39(3):151–64.
126. Idsoe O, GTWR de WAL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38(2):159. – 188.
127. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007, 17;60(5):1172–3.
128. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015, 1;70(8):2382–8.
129. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83.
130. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 ;399(10325):629–55.
131. Durkin MJ, Feng Q, Warren K, Lockhart PB, Thornhill MH, Munshi KD, et al. Assessment of inappropriate antibiotic prescribing among a large cohort of

general dentists in the United States. *The Journal of the American Dental Association*. 2018;149(5):372-381.e1.

132. Teoh L, Stewart K, Marino R, McCullough M. Current prescribing trends of antibiotics by dentists in Australia from 2013 to 2016. Part 1. *Aust Dent J*. 2018 Sep 21;63(3):329–37.
133. Thornhill MH DMDMLPBLM. Oral antibiotic prescribing by NHS dentists in England 2010-2017. *Br Dent J*. 2019;227(12):1044–50.
134. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Nov;22(11):949.e1-949.e4.
135. Suda T, Nikovski D. Deep Reinforcement Learning for Optimal Sailing Upwind. In: 2022 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). IEEE; 2022. p. 1–8.
136. Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershov RC, et al. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Netw Open*. 2019 May 31;2(5):e193909.