

Diplomarbeit

**Eignung der perioperativen Gabe von Bromelain für die
Minderung postoperativer Beschwerden im Sinne von
Schwellung und Schmerzen nach der Entfernung retinierter
Weisheitszähne – eine Literaturanalyse**

eingereicht von

Anna Katharina Zwietasch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent. Dr.scient.med. Michael Payer

Univ. ZA Dr.med. univ. Dr.med.dent. Matthäus Schwaiger

Graz, Datum 20.12.2023

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 20.12.2023

Anna Katharina Zwietasch eh.

Danksagungen

Zuallererst möchte ich Prof. Michael Payer und DDr. Matthäus Schwaiger für die Betreuung meiner Diplomarbeit danken. Beide standen mir bei Fragen jederzeit zur Verfügung. Dank ihrer Hilfestellung konnte ich meine Idee für die vorliegende Diplomarbeit sinnvoll umsetzen und außerdem die Idee einer möglichen, folgenden Studie schaffen.

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Team des Universitätsklinikums für jegliche Unterstützung und Tipps danken: den Lehrbeauftragten, den Aufsichtsärzt*innen, den zahnmedizinischen Assistent*innen und den diplomierten Gesundheits- und Krankenpfleger*innen.

Danke an meine Kommiliton*innen für die letzten sechs Jahre. Ohne euch wäre das Studium nicht dasselbe gewesen.

Ein weiterer großer Dank gilt meiner Familie, die immer an mich geglaubt hat und immer hinter mir stand. Besonderer Dank geht da an meine Mutter, Sabine, und meine Schwestern Lena und Lisa, die auch in schwierigeren Zeiten und auf große Distanz für mich da waren. Außerdem danke auch an meine Tante und ihren Mann, Tina und Matthias, ohne die das alles so nie möglich gewesen wäre.

Danke auch an Jakob, der mir bei beim Finalisieren der Arbeit und bei den Tabellen geholfen hat. Danke für die ganzen Tipps und deine Hilfe. Ohne dich wäre ich das ein oder andere Mal echt verzweifelt.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die operative Entfernung retinierter Weisheitszähne stellt einen Standardeingriff im zahnmedizinischen Fachbereich der Oralchirurgie dar. In Verbindung damit werden häufig postoperative Beschwerden, wie Schmerzen, Schwellung und Inflammation genannt. Gängige Arzneimittel, die im Rahmen der Weisheitszahnentfernung verabreicht werden, sind NSAR, Kortikosteroide und Antibiotika. Die genannten Arzneimittel bergen jedoch das Risiko signifikanter Nebenwirkungen. Ebenso steigen aufgrund prophylaktischer Verabreichung von Antibiotika auch die Zahlen der Antibiotikaresistenzen. Aufgrund dessen konnte ein wachsendes Interesse an pflanzlichen alternativen, wie proteolytische Enzyme, verzeichnet werden. Bromelain, ein Extrakt aus der Ananas, soll in diesem Kontext die gewünschten antiödematösen, antiinflammatorischen und analgetischen Eigenschaften liefern. In der aktuellen Literatur herrschen noch Unstimmigkeiten, inwiefern Bromelain die die postoperativen Beschwerden nach der operativen Entfernung retinierter Weisheitszähne lindern kann.

Material und Methode:

Um die Frage der Eignung von Bromelain für die Reduktion postoperativer Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellung, zu ergründen, wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit eine systematische Literaturanalyse durchgeführt. Dafür wurden verschiedene Datenbanken und Fachbücher für geeignete Referenzen gesichtet. Im Zentrum standen dabei die Suchbegriffe ‚bromelain‘ und ‚third molar‘ inklusive Varianten.

Ergebnisse:

Nach anschließender Selektion durch die Durchsicht der Titel, Abstracts und anschließend der Volltexte konnten neun Artikel herausgefiltert werden.

Bei diesen Artikeln handelt es sich um verschiedene Studien, die im Rahmen der retinierten Weisheitszahnentfernung die Wirkung von Bromelain untersuchten. Dabei verglichen manche Studien Bromelain mit gängigen, in diesem Kontext verwendeten, Medikamenten, andere verwendeten Placebos als Kontrolle. Für die

Quantifizierung der Wirkung wurden Parameter, wie Schmerz, Schwellung und Trismus durch verschiedene Methoden gemessen. Aus dem Vergleich der selektierten Studien konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass die untersuchten Studien sehr heterogene Ergebnisse lieferten und die Meinungen zur Wirkung von Bromelain nicht einheitlich sind. Nicht in allen Studien und nicht hinsichtlich aller Parameter konnten positive Effekte von Bromelain festgestellt werden.

Konklusion:

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Bromelain bei der Weisheitszahnentfernung in der richtigen Dosis und dem richtigen Einnahmeschema positive Auswirkungen auf das postoperative Wohlbefinden von Patient*innen haben kann. Für signifikante klinische Ergebnisse sind dennoch weitere Studien sinnvoll. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf das Studiendesign gelegt werden. Studien mit größeren Fallzahlen und prospektivem Design, welche im Crossover Verfahren durchgeführt werden, scheinen geeignet, um eine Kausalität feststellen zu können.

Abstract

Introduction:

The surgical removal of impacted wisdom teeth is a standard procedure in dental oral surgery. Post-operative complaints such as pain, swelling and inflammation are frequently mentioned in connection with this procedure. Common drugs administered during wisdom tooth removal are NSAIDs, corticosteroids and antibiotics. However, these drugs carry the risk of significant side effects. Antibiotic resistance is also on the rise due to the prophylactic administration of antibiotics. This has led to a growing interest in plant-based alternatives such as proteolytic enzymes. Bromelain, an extract from the pineapple, is said to provide the desired anti-edematous, anti-inflammatory and analgesic properties in this context.

There is still disagreement in the current literature about the extent to which bromelain can alleviate postoperative discomfort following the surgical removal of impacted wisdom teeth.

Material and method:

In order to determine the suitability of bromelain for the reduction of postoperative complaints such as pain and swelling, a systematic literature analysis was carried out as part of this diploma thesis. For this purpose, various databases and specialist books were searched for suitable references. The focus was on the search terms 'bromelain' and 'third molar' including variants.

Results:

After subsequent selection by reviewing the titles, abstracts and then the full texts, nine articles were identified.

These articles were numerous studies that investigated the effect of bromelain in the context of impacted wisdom tooth removal. Some studies compared bromelain with conventional drugs used in this context, while others used placebos as a control. To quantify the effect, parameters such as pain, swelling and trismus were measured using various methods. The comparison of the selected studies revealed that the results of the studies examined were very heterogeneous and that opinions

on the effect of bromelain are not uniform. Positive effects of bromelain were not found in all studies and not regarding all parameters.

Conclusion:

The present study indicates that bromelain can have a positive effect on the postoperative well-being of patients undergoing wisdom tooth extraction when taken in the correct dose and according to the correct regimen. However, further studies are needed to obtain significant clinical results. Particular attention should be paid to the study design. Studies with larger numbers of cases and a prospective design, which are carried out in a crossover procedure, should be able to establish causality.

**Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen und
Anteil der eigenen Beteiligung daran**

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	I
ZUSAMMENFASSUNG	II
ABSTRACT	IV
ANGABEN VON BEREITS ERFOLGTEN VERÖFFENTLICHUNGEN UND ANTEIL DER EIGENEN BETEILIGUNG DARAN	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Weisheitszähne und ihre anatomischen Grundlagen	3
1.1.1 Die Entfernung retinierte Weisheitszähne	4
1.1.2 Klassifikationen der Retention	5
1.1.3 Prävalenz und Ätiologie retinierter Weisheitszähne	9
1.1.4 Indikationen für die Entfernung oder das Belassen retinierter Weisheitszähne	10
1.2 Komplikationen im Rahmen der Entfernung retinierter Weisheitszähne	14
1.2.1 Postoperative Beschwerden	15
1.2.1.1 Schmerzen als postoperative Komplikation	16
1.2.1.2 Trismus und Schwellung als postoperative Komplikationen	17
1.2.1.3 Inflammation und dessen Physiologie	18
1.2.1.3.1 Inflammation Zellulär	20
1.3 Prä- und postoperative Medikation	20
1.3.1 Antibiotika	21

1.3.1.1	Antibiotika als perioperative Medikation bei Weisheitszahnentfernung	21
1.3.2	Kortikosteroide	22
1.3.2.1	Kortikosteroide als perioperative Medikation bei Weisheitszahnentfernung	26
2	MATERIAL UND METHODEN	28
2.1	Methodik des Literaturscreenings	29
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Bromelain	31
3.1.1	Grobe Biochemische Einordnung von Bromelain	32
3.1.2	Die Herstellung von Bromelain	32
3.1.3	Bromelain und dessen Eigenschaften	33
3.1.3.1	Nebenwirkungen von Bromelain	35
3.1.4	Verwendung von Bromelain in anderen medizinischen Fachbereichen	36
3.1.5	Bromelain bei retinierter Zahnentfernung	38
3.2	Studienübersicht	38
3.2.1	gemessene Variablen/Parameter	47
4	DISKUSSION	55
5	LITERATURVERZEICHNIS	63

Abkürzungen und deren Erklärung

AB-Gabe.....	Antibiotika-Gabe
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Applikationsform
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BID	bis in die (lat.: zweimal täglich)
bzgl.....	bezüglich
bzw.....	beziehungsweise, beziehungsweise
CCT	controlled clinical study (engl.: kontrollierte klinische Studie)
d	dies (lat.: Tag)
FIP	F.I.P.-Einheiten (Einheiten der Fédération Internationale Pharmaceutique)
GE	Gruppeneinteilung
Gr.	Gruppe
h	Stunde(n)
KFO	Kieferorthopädie
m	männlich
mg	Milligramm
mm	Millimeter
N.....	Nervus (lat.: Nerv)
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs (engl.: nicht steroidale Antirheumatika)
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
Oberkiefer-WZ.....	Oberkiefer Weisheitszahn
p. o.	per os
PA-	Parodontal-
PoSSe	postoperative symptom severity scale
postOP	postoperativ
präOP	präoperativ
QOL.....	quality of life (eng.: Lebensqualität)
R.....	Ramus (lat.)

RCTrandomized control trial (engl. Randomisierte kontrollierte Studie)
RZEretinierte (Weisheits-)Zahntfernung
TID..... ter in die (lat.: dreimal täglich)
Unterkiefer-WZ..... *Siehe* Unterkiefer-Weisheitszahn/-zähne
VASvisual analogue scale (eng.: visuelle analoge Skala)
w weiblich
WSR.....Wurzelspitzenresektion(en)
WZ..... Weisheitszahn/Weisheitszähne
z.B.zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 schematische Darstellung der anatomischen Nachbarstrukturen von Ober- und Unterkieferweisheitszähnen: linke Gesichtshälfte (12)</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 2 Fallzahlen der retinierten Weisheitszahnentfernungen an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 3 schematische Darstellung der Klassifikation impaktierter Unterkiefer-WZ nach Pell und Gregory (1933) (16)</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 4 Klassifikation der Unterkiefer-WZ nach Archer (1975) und Kruger (1984) 1 mesial anguliert, 2 distal anguliert, 3 vertikal verlagert, 4 horizontal verlagert, 5 bukkal anguliert, 6 lingual anguliert, 7 verkehrt herum (16)</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 5 – Klassifikation der Oberkiefer-WZ nach Archer (1975) - 1 mesial anguliert, 2 distal anguliert, 3 vertikal verlagert, 4 horizontal verlagert, 5 bukkal anguliert, 6 palatinal anguliert, 7 verkehrt herum (16).....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 6 Klassifizierung der Tiefe der Impaktion nach Archer (1975)</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 7 chemische Struktur von Methylprednisolon (64)</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 8 chemische Struktur von Dexamethason (65)</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 9 Methodik des Literturscreenings</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 10 Ananaspflanze (Ananas comosus) in reifem Fruchtzustand (69) ...</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 11 Übersicht der verwendeten Arzneimittel mit Verweis auf die Fallzahlen NSAR nicht-steroidale Antirheumatika</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 12 Ausschnitt aus dem QOL-Fragebogen von Majid und Al-Mashhadani (79)</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 13 Ausschnitt aus der PoSSe Scale von Ruta et al. (80).....</i>	<i>49</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Klassifikation impakterter Unterkiefer-WZ nach Pell and Gregory (1933) zu Abbildung 3 (16)</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 2 Klassifikation retinierter Oberkiefer-WZ hinsichtlich der Tiefen der Impaktion nach Archer (1975) zu Abbildung 6 (16).....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 3 Klassifikation der Eingriffe für die perioperative Schmerzmedikation der Universitätszahnklinik Graz (66).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4 Empfehlung zur Schmerzmedikation - rot = obligat; grün = optional (66)</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen für Urbason® (66,67).....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 6 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 1).....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 2).....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 8 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 3).....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 9 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 4).....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 10 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 5).....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 11 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 6).....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 12 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 1).....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 13 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 2).....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 14 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 3).....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 15 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 4).....</i>	<i>54</i>

1 Einleitung

Die Entfernung retinierter Weisheitszähne zählt zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen in der Zahnmedizin.

Aufgrund möglicher Zusammenhänge mit Krankheiten, wie Karies, Parodontitis oder Perikoronitis, und Pathologien, wie Zysten oder benigne Tumore, kommt es zu einer großen Anzahl an operativen Entfernungen dieser. (1,2)

Etwa 73% der jungen Erwachsenen in Europa haben retinierte Unterkiefer-Weisheitszähne. (3) In Schweden haben etwa 72% der 20-30-jährigen mindestens einen retinierten Weisheitszahn. (4)

Die Entfernung retinierter Weisheitszähne wird als invasiver Eingriff angesehen und in der Regel an jungen, gesunden Patient*innen durchgeführt. Mögliche und häufig vorkommende Begleiterscheinungen sind Schmerzen und Schwellung, da es zu iatrogener Verletzung von Hart- und Weichgeweben kommt. Seltener können auch Trismus, Sensibilitätsstörung oder Alveolitis auftreten. Abhängig von der Ausprägung dieser postoperativen Komplikationen müssen Patient*innen ihre Alltagsaktivität reduzieren und es ist eine Verminderung der allgemeinen Lebensqualität durch die eingeschränkte Oralgesundheit möglich. (1,2)

Eine häufig gewählte Therapieform, um die Inzidenz von postoperativen Komplikationen zu verringern, ausgelöst durch Verletzung und mögliche Infektion des Operationsgebiets, ist die prophylaktische Gabe von Antibiotika, wie beispielsweise Amoxicillin, Erythromycin, Clindamycin, Doxycyclin, and Metronidazol, welche für gewöhnlich in ein bis vier Teildosen pro Tag oral verabreicht werden.

Betrachtet man jedoch die durch Antibiotikaresistenzen verursachten, immer weiter zunehmenden medizinischen Komorbiditäten, zeigt sich einmal mehr, dass die richtige Indikationsstellung auch in der Zahnmedizin von wachsender Bedeutung ist. Laut der europäischen Kommission sind der übermäßige und falsche Gebrauch Hauptursache für mikrobielle Resistenzen gegen Medikamente. (5)

Im vereinigten Königreich ergab eine Studie, dass Zahnärzte dort für circa 7 % aller verschriebenen Antibiotika verantwortlich sind, jedoch ein Drittel aller ambulant verschriebenen Antibiotika ohne entsprechende Indikation verschrieben wurden. (6)

Eine Studie aus Spanien, die 2023 veröffentlicht wurde, stellte fest, dass die Hälfte aller befragten Zahnärzte in mehr als 28,6 % der befragten klinischen Situationen ein unangemessenes Antibiotika-Verschreibungsverhalten aufwies. (7)

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie aus Australien von Teoh et al., welche ergab, dass nur 23,6 % der durch Zahnärzte verschriebenen Antibiotika angemessen waren. (8)

In den letzten Jahren stieg somit das Interesse an der systemischen Therapie mit proteolytischen Enzymen, wie Chymotrypsin, Serratiopeptidase, Aprotinin und Bromelain. Diese alternativen Therapieoptionen sollen aufgrund ihrer positiven Auswirkungen auf die Wundheilung und ihre anti-inflammatorische Wirkung eine breitgefächerte klinische Anwendung finden, jedoch sind anti-inflammatorische Effekte proteolytischer Enzyme noch nicht vollends erforscht. (9)

Ein bereits von manchen ZahnärztInnen nach operativer Entfernung retinierter Weisheitszähne verschriebenes Arzneimittel ist das Bromelain. Bromelain ist ein wässriges Extrakt, das aus dem Stamm und Frucht der Ananas gewonnen wird. Es ist primär aus proteolytischen Enzymen zusammengesetzt und soll laut derzeitiger Forschungslage bei oraler Einnahme am effektivsten sein. (10)

In der internationalen zahnmedizinischen Fachliteratur liegen zahlreiche Studien und Publikationen vor, welche die Problematik der postoperativen Beschwerden nach der operativen Entfernung retinierter Weisheitszähne thematisieren, jedoch weist die derzeitige Forschungslage hinsichtlich des Nutzens von Bromelain als therapeutische Maßnahme für die Reduktion der postoperativen Beschwerden noch Unstimmigkeiten in der Wirksamkeit, wie auch der geeigneten Dosierung und Indikationsstellung auf. Daher soll im Zuge dieser systematischen Literaturanalyse die Kernfrage behandelt werden, ob eine systemische perioperative Gabe von Bromelain Linderung bei der häufig auftretenden Symptomatik von Inflammation, Schwellung und Schmerzen nach der operativen Entfernung retinierter Weisheitszähne bringen kann und es sich somit möglicherweise als eine sinnvolle Ergänzung oder sogar Alternative der derzeit verwendeten Medikamente präsentiert. Mit dieser Frage im Fokus wurden in dieser Diplomarbeit aktuelle Forschungsergebnisse und Studien recherchiert und Ergebnisse ausgewertet.

1.1 Weisheitszähne und ihre anatomischen Grundlagen

Die Weisheitszähne werden auch als die dritten Molaren bezeichnet, da es sich dabei um die dritten Mahlzähne (Molaren) jedes Quadranten handelt, die sich jeweils ganz distal im Zahnbogen befinden. In der englischen Sprache werden sie im Plural als ‚third molars‘ oder als ‚wisdom teeth‘ bezeichnet.

In Summe sind je Quadrant vier Weisheitszähne angelegt und sie brechen aktiv meist im Alter von bis zu 25 Jahren durch, sofern ausreichend Platzangebot im Kiefer vorhanden ist.

Häufig ist jedoch das Platzangebot, das den dritten Molaren nach Durchbruch der restlichen bleibenden Zähne bleibt, für die Eruption nicht ausreichend. Dieser Platzmangel hat dann zur Folge, dass die dritten Molaren schließlich falsch positioniert, impaktiert oder nur teil-eruptiert sind, sodass Weisheitszähne damit die Zähne sind, welche am häufigsten gar nicht, nicht vollständig durchbrechen oder die Okklusionsebene nicht erreichen. Haben Weisheitszähne am Ende ihres Wurzelwachstums die Okklusionsebene nicht erreicht, bezeichnet man sie als ‚retiniert‘. (11)

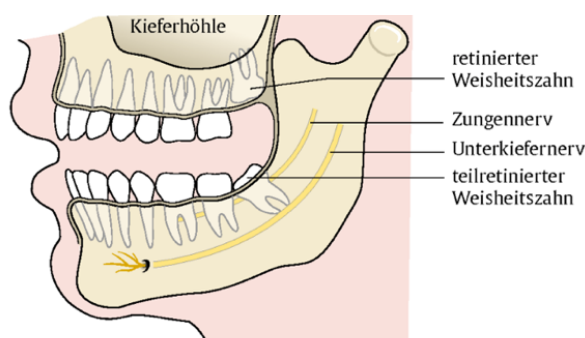


Abbildung 1 schematische Darstellung der anatomischen Nachbarstrukturen von Ober- und Unterkieferweisheitszähnen: linke Gesichtshälfte (12)

Betrachtet man die anatomischen Nachbarstrukturen, welche bei einer operativen Entfernung retinierter WZ zu berücksichtigen und zu schonen sind, so ist erkennbar, dass sowohl die Oberkiefer- als auch die Unterkieferweisheitszähne Risiken und Komplikationen in der operativen Entfernung mit sich bringen können.

Die Unterkieferweisheitszähne zeigen im Vergleich zu allen anderen Zähnen die nächste Lagebeziehung zum N. Lingualis und die Wurzeln derer eine häufige Nähe zum N. alveolaris inferior, wobei dieser sogar von den Wurzeln umschlossen sein kann, wodurch der Schwierigkeitsgrad der Entfernung erhöht wird. Im Oberkiefer ist in erster Linie die Nähe zur Kieferhöhle zu beachten. (11)

Ein weiterer Aspekt, der einen Unterschied zwischen Oberkiefer und Unterkiefer darstellt, ist die Knochenqualität. Die Verhältnisse von spongiösem und kortikalem Knochen unterscheiden sich, wodurch die Osteotomie und Luxation bei der chirurgischen Entfernung von WZ unterschiedlich schwierig sein können.

Ein Oberkieferweisheitszahn kann in der Regel mit weniger Kraftaufwand entfernt werden, da die Knochenstruktur spongiöser und der Zahn von einer dünneren Kortikalis bedeckt ist. (13,14)

1.1.1 Die Entfernung retinierte Weisheitszähne

Die Häufigkeit der operativen Entfernung retinierter Weisheitszähne lässt sich auch an den dokumentierten Zahlen des Universitätsklinikums für Zahnheilkunde und Mundgesundheit in Graz erkennen.

Im Zeitraum von 2016 bis 2021 wurden am dort im Durchschnitt 1049 retinierte Weisheitszähne operativ entfernt, wobei hier nicht zwischen teil- und vollretinierten Weisheitszähnen unterschieden wurde. Eine etwas niedrigere Zahl ist für das Jahr 2020 feststellbar, welche wahrscheinlich auf den reduzierten Klinikbetrieb, wie auch die Zurückhaltung durch Patient*innen während der ersten Coronawelle zurückzuführen ist.

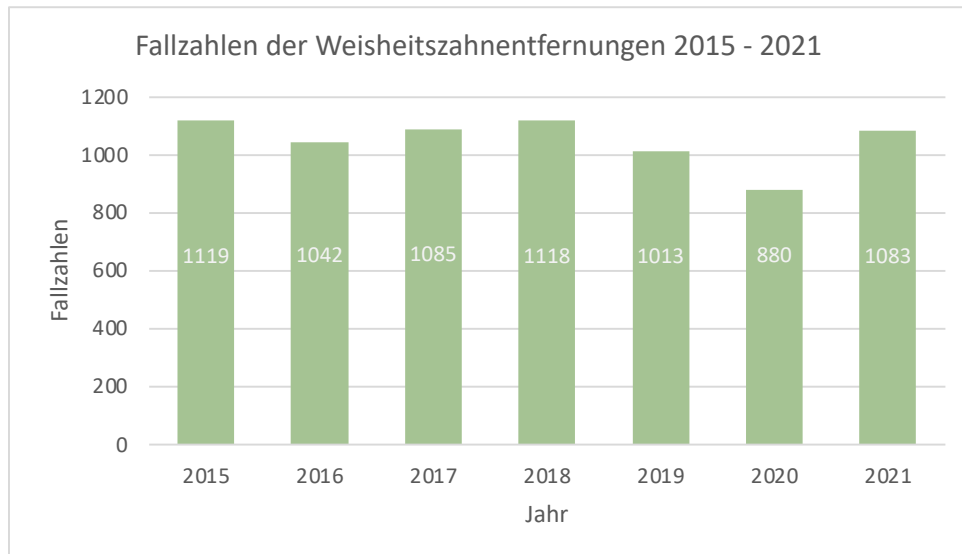


Abbildung 2 Fallzahlen der retinierten Weisheitszahnentfernungen an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz

Allgemein kann man die Entfernung von sowohl teil-eruptierten, als auch retinierten Weisheitszähnen zu den gängigsten oralchirurgischen Eingriffen in der zahnmedizinischen Praxis zählen. Im Gegensatz zu regulären, einfacheren Zahnextraktionen muss der Zahnarzt jedoch bei der Entfernung der dritten Molaren, dabei besonders bei denen des Unterkiefers, umfassendere präoperative Diagnostik betreiben. In manchen Fällen reicht ein Orthopantomogramm aus, unter manchen Umständen muss zusätzlich Gebrauch von dreidimensionaler Bildgebung gemacht werden. Grund dafür sind mögliche Risiken und Komplikationen, die besonders mit anatomischen Lagebeziehungen zusammenhängen können.

Die durch diese Diagnostik gesammelten Patient*innen-Informationen werden dann ausgewertet, um anschließend zu entscheiden, ob die Operation hinsichtlich Risiko-Nutzen-Analyse indiziert ist, es werden also Indikationen und Kontraindikationen, unter Einbezug von Risiken und Nutzen, gegeneinander abgewogen. (15)

1.1.2 Klassifikationen der Retention

Vor der Entfernung retinierter Weisheitszähne ist es allgemein adäquat, sich ein Bild der Lage und Ausrichtung zu machen, um sich auf die Operation vorzubereiten und

die Herangehensweise durchdenken zu können. (2,16) Es ist jedoch auch zu bedenken, dass diese erste Einschätzung nicht immer allein und uneingeschränkt zuverlässig ist, da sowohl zahnbezogene Faktoren wie die Wurzelmorphologie, Anzahl der Wurzeln, Durchmesser der Krone, wie auch patientenbezogene Faktoren, wie Knochendichte, Zungengröße, Mundöffnung und Body Mass Index, eine Rolle in der Komplexität spielen. (17)

Betreffend die Klassifikation von Weisheitszähnen gibt es zunächst die Unterscheidung zwischen vollretinierten und teilretinierten Weisheitszähnen.

Vollretinierte WZ stehen in keiner Verbindung zur Mundhöhle, während teilretinierte Weisheitszähne entweder nur teilweise die Schleimhaut durchbrochen haben oder aber über den Parodontalspalt des Nachbarzahnes (zumeist der zweite Molar) mit der Mundhöhle in Verbindung stehen. (18)

Weiters lassen sich die retinierten WZ angesichts ihrer Position und Angulation im Kiefer klassifizieren. Retinierte WZ nehmen nicht ihre anatomisch-physiologische Position im Zahnbogen ein und können somit nach mesial, distal, oral oder vestibulär verkippt oder rotiert, sowie unterschiedlich tief im Knochen stehen. (18)

Die meisten gebräuchlichen Klassifikationen für retinierte WZ basieren auf röntgenologischer Grundlage und sind von Nutzen, um die operativen Eingriffe im Voraus grob einschätzen zu können, sollten aber niemals als alleinige Komponente für die Einschätzung der Komplexität sein.

Es werden zumeist die Neigung des Zahnes entsprechend seiner Längsachse oder die Tiefe der Impaktion bewertet. (17)

Beispielsweise klassifiziert das Winter-System Weisheitszähne nach der Neigung ihrer Längsachse im Verhältnis zur Längsachse des zweiten Molaren.

Eine Pell-Gregory-Klassifikation (*Tabelle 1 Part a*) basiert auf der Lage des verlagerten Zahnes zum vorderen Rand des Unterkieferastes, die andere (*Tabelle 1 Part b*) gilt für Oberkiefer- und Unterkiefer-WZ und basiert auf der Beziehung des verlagerten Zahns zur Okklusalfäche des benachbarten zweiten Molaren. (17)

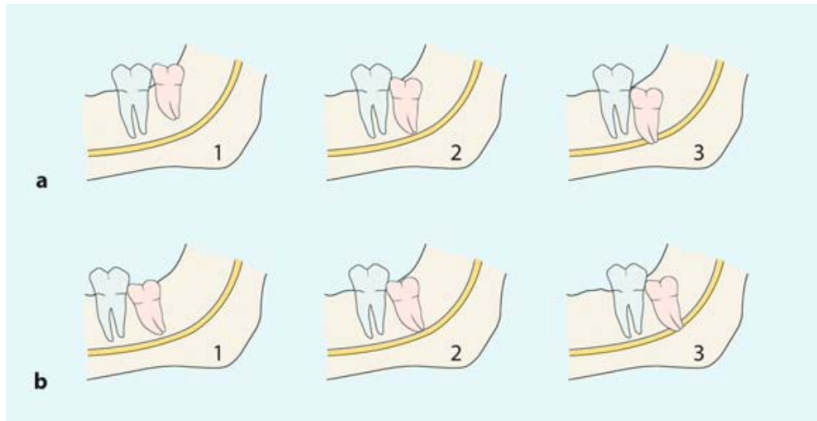


Abbildung 3 schematische Darstellung der Klassifikation impaktierter Unterkiefer-WZ nach Pell und Gregory (1933) (16)

Part a Tiefe der Retention	1	die Okklusalfläche des Unterkiefer-WZ befindet sich auf der Höhe oder leicht unterhalb der Okklusalfläche des zweiten Molars
	2	die Okklusalfläche des Unterkiefer-WZ befindet sich zwischen mittlerer Höhe der Zahnkrone des zweiten Molaren bis hin zur Zervikallinie
	3	die Okklusalfläche des Unterkiefer-WZ liegt unterhalb der Zervikallinie des zweiten Molaren
Part b Nähebeziehung zum Vorderrand des R. mandibulae	1	der Abstand zwischen zweitem unterem Molar und Vorderrand des Ramus mandibulae ist größer als die mesio-distale Ausdehnung der Krone des retinierten Zahnes
	2	der Abstand ist geringer und auch geringer als die mesio-distale Ausdehnung der Krone des retinierten Zahnes
	3	es ist kein Platz zwischen dem zweiten Molar und dem Vorderrand des R. mandibulae vorhanden, der retinierte Zahn ist also vollständig oder zum Teil im Ramus verlagert

Tabelle 1 Klassifikation impaktierter Unterkiefer-WZ nach Pell and Gregory (1933) zu Abbildung 3 (16)

Für die Einteilung der Unterkiefer-WZ bezüglich ihrer Angulation und Rotation kann man die Klassifikation nach Archer (1975) und Kruger (1984) heranziehen. (16)

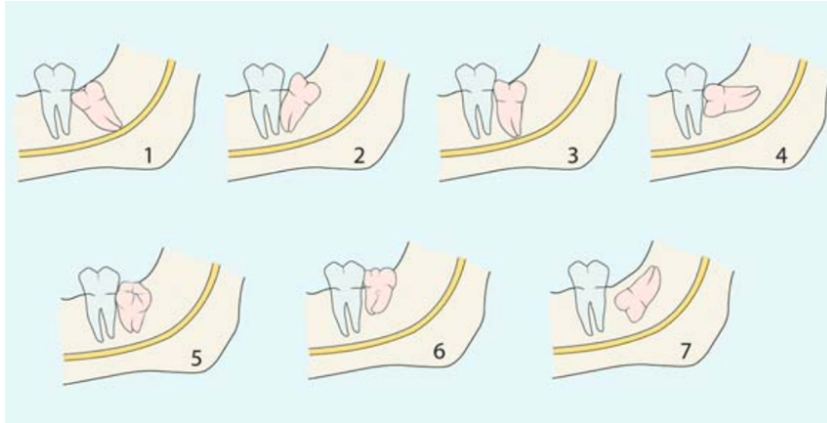


Abbildung 4 Klassifikation der Unterkiefer-WZ nach Archer (1975) und Kruger (1984) 1 mesial anguliert, 2 distal anguliert, 3 vertikal verlagert, 4 horizontal verlagert, 5 bukkal anguliert, 6 lingual anguliert, 7 verkehrt herum (16)

Auch die Oberkiefer-WZ lassen sich hinsichtlich ihrer Angulation einteilen. Eine Möglichkeit ist mittels der Klassifikation nach Archer aus dem Jahr 1975. Laut dieser können Oberkiefer-WZ mesial, distal, vertikal, horizontal, bukkal oder palatinal anguliert oder auch umgedreht (sprich mit der Krone nach kranial gerichtet) stehen. (16)

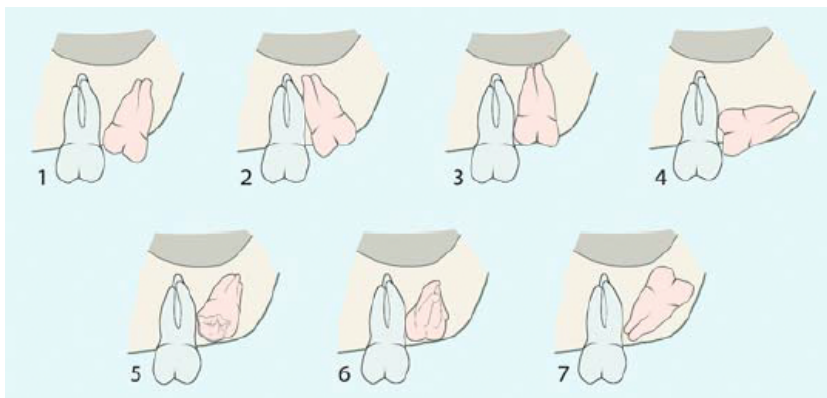


Abbildung 5 – Klassifikation der Oberkiefer-WZ nach Archer (1975) - 1 mesial anguliert, 2 distal anguliert, 3 vertikal verlagert, 4 horizontal verlagert, 5 bukkal anguliert, 6 palatinal anguliert, 7 verkehrt herum (16)

Zusätzlich lässt sich auch bei den Oberkiefer-WZ die Tiefe der Impaktion in Relation zum zweiten Molar klassifizieren. Archer unterscheidet dabei drei Gruppen: (16)

Klasse A	die Okklusalfäche des Oberkiefer-WZ befindet sich in etwa auf dem Niveau der Okklusalfäche des zweiten Molaren
Klasse B	die Okklusalfäche des Oberkiefer-WZ befindet sich auf mittlerer Höhe der Krone des zweiten Molaren
Klasse C	die Okklusalfäche des Oberkiefer-WZ befindet sich unterhalb der Zervikallinie des zweiten Molaren, wobei es da nochmal drei Unterscheidungen hinsichtlich der Tiefe gibt, die aber nicht dezidiert bezeichnet sind

Tabelle 2 Klassifikation retinierter Oberkiefer-WZ hinsichtlich der Tiefe der Impaktion nach Archer (1975) zu Abbildung 6 (16)

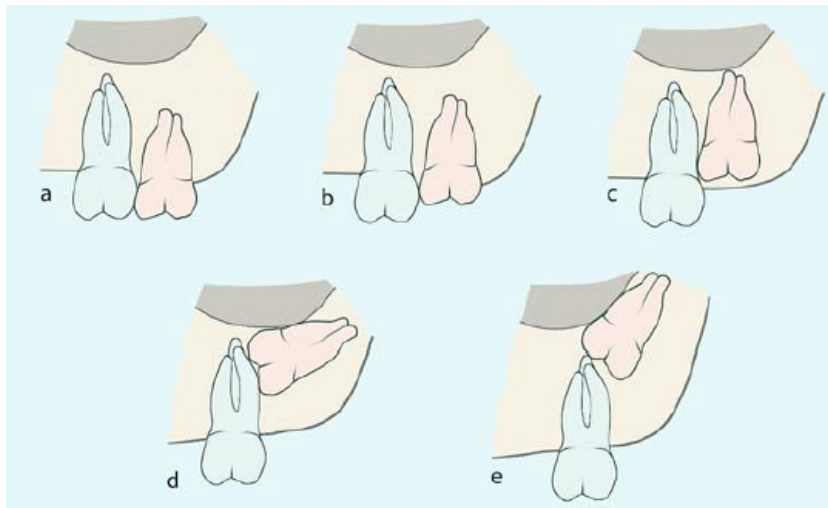


Abbildung 6 Klassifizierung der Tiefe der Impaktion nach Archer (1975)

a = Klasse A, b = Klasse B, c-e = Klasse C (16)

1.1.3 Prävalenz und Ätiologie retinierter Weisheitszähne

Die am häufigsten retinierten Zähne sind die Weisheitszähne, gefolgt von den bleibenden Eckzähnen im Oberkiefer und den Prämolaren im Unterkiefer, wobei die beiden Letzten seltener retiniert sind als die Weisheitszähne. (19)

Hinsichtlich der Prävalenz für mindestens einen retinierten Weisheitszahn präsentieren sich in verschiedenen Studien Ergebnisse, die von etwa 22 % bis über 80 % reichen. (4,20–25) Die Metaanalyse von Carter et al., welche 49 Studienergebnisse zusammenfasst, ergab einen weltweiten Durchschnitt von

24,4 %, jedoch wird betont, dass die Ergebnisse der analysierten Studien sehr heterogen waren. (26)

Hugoson und Kugelberg analysierten die schwedische Bevölkerung und stellten fest, dass 77 % der Patient*innen im Alter von 20 Jahren alle vier Weisheitszähne hatten, im Alter von 30 Jahren nur 32 %. (24)

Für eine geschlechterspezifische Prävalenz gibt es keine eindeutigen Hinweise. Carter et al. stellten auch fest, dass die Unterkiefer-WZ häufiger retiniert sind und außerdem, dass die mesiale Verkippung dieser am häufigsten dokumentiert wurde. (26)

Als Hauptursachen für die Impaktion von dritten Molaren werden in den meisten Studien und Publikationen der jeweilige Platzmangel in den Kiefern (20,27) sowie eine mögliche verspätete Mineralisation der Zähne genannt. Darüber hinaus können auch limitiertes Schädelwachstum, Zahnform, lokal erhöhte Knochendichte, Infektionen, Zysten, systemische Erkrankungen und Syndrome ursächlich sein. (20)

Eine weitere Ursache für die Zunahme der Häufigkeit der retinierten dritten Molaren könnte auch das zunehmende Hygieniveau und der damit verbunden immer seltener werdende Zahnverlust sein. (27)

1.1.4 Indikationen für die Entfernung oder das Belassen retinierter Weisheitszähne

Angeichts der Prävalenz retinierter dritter Molaren sind die Richtlinien beziehungsweise die Definitionen von Indikationen beziehungsweise Kontraindikationen für und gegen eine Entfernung sinnvoll.

Die Indikationen für die Entfernung dritter Molaren können zunächst einmal grob in zwei große Gruppen unterteilt werden. Es gibt therapeutische und strategische beziehungsweise prophylaktische Gründe für die Entfernung.

Eine therapeutische Indikation besteht, wenn aufgrund der Durchbruchsstörung Schmerzen oder Pathologien an den WZ, Nachbarzähnen oder umliegenden Strukturen bestehen. (28)

Die strategischen Indikationen greifen bereits früher, da hierdurch beispielsweise mögliche, später auftretende Pathologien und Problematiken verhindert werden können.

In zahnmedizinischen und kieferchirurgischen Fachkreisen ist die Notwendigkeit der strategischen/prophylaktischen Entfernung von retinierten Weisheitszähnen nach wie vor eine kontrovers diskutierte Thematik. Dabei geht es vor allem um die häufig als ‚asymptomatisch‘ bezeichneten Weisheitszähne, die vollständig knöchern impaktiert sind.

Gegner dessen begründen ihre Ansicht damit, dass Patient*innen ohne Nachweis einer vorhandenen Pathologie oder Symptomen einem unnötigen chirurgischen Eingriff unterzogen werden, welcher mit Risiken und Schmerzen verbunden ist. (29) Eindeutiger ist die Indikation für die Entfernung, wenn bereits Symptome bestehen. Besonders häufig sind eine wiederkehrende Perikoronitis, Zystenbildung, Karies profunda oder parodontale Pathologien distal des zweiten Molaren. Statistiken zeigen, dass fast die Hälfte aller impaktierten dritten Molaren eine Pathologie aufweisen, wobei Karies (20 %) und parodontale Erkrankungen (17 %) am häufigsten sind. (29)

Auch in der Studie von Kiencało et al. war die Hauptindikation für die Weisheitszahnentfernung eine wiederkehrende Perikoronitis.

Eine Entfernung nach Abklingen der Akutsymptomatik erscheint da sinnvoll. (28)

Äquivalent zu den Indikationen für das Entfernen von retinierten WZ gibt es auch Studien, die Indikationen für das Belassen retinierter WZ untersuchen. Bei einer Studie von De Bruyn et al., welche 2016 an der Universitätsklinik Leuven durchgeführt wurde und bei welcher 1682 Patient*innen beteiligt waren, wurden folgende Gründe für das Belassen festgestellt:

- Risiko von Schäden an benachbarten Strukturen, wie der N. Alveolaris inferior
- kompromittierter Gesundheitszustand
- ausreichender Platz für den Durchbruch
- Relevanz für die intermaxilläre Abstützung
- kieferorthopädische Gründe

- WZ in Okklusion
- symptomlose Weisheitszähne bei Patient*innen über 30 Jahren
- Ablehnung seitens Patient*in

Es kann in Fällen der fehlenden Pathologie oder Symptomatik sinnvoll sein, die WZ zunächst nur regelmäßig röntgenologisch zu kontrollieren. Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass eine fehlende Symptomatik nicht gleichbedeutend mit einer guten Gesundheit der Weisheitszähne ist (30), weswegen der Begriff ‚asymptomatisch‘ in dem Kontext nicht treffend ist. (31)

Folgende Empfehlungen zur Indikation der Entfernung beziehungsweise dem Belassen von Weisheitszähnen wurden seitens AWMF in den aktualisierten Leitlinien 2019 wie folgt zusammengefasst. (32)

Eine Indikation für die Entfernung von Weisheitszähnen besteht:

- a. bei akuten oder chronischen Infektionen (dentitio difficilis)
- b. bei nicht restaurierfähigen, kariös zerstörten Zähnen oder nicht behandelbarer Pulpitis
- c. wenn sich bei Patient*innen mit unklarem Gesichtsschmerz Hinweise ergeben, dass der Weisheitszahn eine relevante Schmerzursache darstellt
- d. bei nicht behandelbaren periapikalen Veränderungen
- e. bei manifesten pathologischen Strukturen in Zusammenhang mit Zahnfollikeln (z. B. Zyste, Tumor) oder dem Verdacht auf derartige Veränderungen
- f. im Zusammenhang mit der Behandlung von/und Begrenzung des Fortschreitens von parodontalen Erkrankungen
- g. bei Zähnen, die bei der kieferorthopädischen und/oder rekonstruktiven Chirurgie stören
- h. bei Zähnen im Bruchspalt, die eine Frakturbehandlung erschweren
- i. bei der Verwendung des Zahnes zur Transplantation (32)

Eine mögliche Indikation für die Entfernung von Weisheitszähnen kann bestehen:

- a. zur Vereinfachung der kieferorthopädischen Zahnbewegungen und/oder zur Erleichterung der kieferorthopädischen Retention oder Sicherung einer abgeschlossenen KFO-Behandlung

- b. zur prophylaktische Zahnentfernung aus übergeordneten, der Lebensführung zuzuordnenden Gesichtspunkten (z.B. fehlende Verfügbarkeit medizinischer Versorgung etc.)
- c. bei Resorptionen an benachbarten Zähnen
- d. bei Pulpaexposition durch Zahnkaries
- e. bei Zähnen, die bei einer geplanten prothetischen Versorgung stören, wenn beispielsweise ein sekundärer Durchbruch aufgrund der weiteren Atrophie des Alveolarkammes bzw. aufgrund der Druckbelastung durch herausnehmbaren Zahnersatz zu erwarten ist
- f. wenn andere Maßnahmen unter Narkose vorgenommen werden und eine erneute Narkose zur Entfernung eines Weisheitszahnes durchgeführt werden müsste
- g. wenn der elongierte/gekippte Weisheitszahn eine Störung der dynamischen Okklusion darstellt
- h. wenn der Weisheitszahn die Ursache einer behandlungsbedürftigen Halitosis darstellt und andere, zahnerhaltende Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren (32)

Eine Indikation zum Belassen von Weisheitszähnen besteht, wenn:

- a. eine kieferorthopädische Einordnung des Zahnes geplant ist
- b. sie für eine prothetische Versorgung genutzt werden sollen

Eine Indikation zum Belassen von Weisheitszähnen kann bestehen, wenn:

- a. eine spontane, regelrechte Einstellung der Weisheitszähne zu erwarten ist
- b. bei tief impaktierten und verlagerten Zähnen ohne klinische bzw. radiologisch nachweisbare pathologische Befunde und ein hohes Risiko operativer Komplikationen besteht (32)

Ein mögliches hinzukommendes Argument für eine frühzeitige Entfernung kann sein, dass die Entfernung retinierter WZ im jungen Alter aufgrund von Knochenstruktur und -beschaffenheit komplikationsärmer ist.

Im Alterungsprozess kommt es zu einer Veränderung der Knochen in ihrer Zusammensetzung zugunsten eines höheren Mineralgehaltes und aufgrund der veränderten Kollagenstruktur, wodurch die Knochen steifer werden, aber auch spröder.

Zusätzlich können bei älteren Patient*innen systemisch physiologische Zustände wie Antikoagulationstherapien oder Bisphosphonat-Therapien eine zusätzliche Gefahr darstellen. Mit ihnen stehen Komplikationen wie erheblichen Blutungen bzw. Osteonekrosen des Kiefers in Verbindung. (29)

1.2 Komplikationen im Rahmen der Entfernung retinierter Weisheitszähne

Bei der Entfernung retinierter Weisheitszähne kann es sowohl intra- als auch postoperativ zu Komplikationen kommen.

Zu den häufig vorkommenden, postoperativen Komplikationen zählen unter anderem die lokalisierte Alveoläre Ostitis, heute meist als Alveolitis sicca bezeichnet, lokale Wundinfektionen, Abszessbildung, Wundheilungsstörungen, persistierende Blutungen, Parästhesien aufgrund von Verletzungen des N. alveolaris inferior oder des N. Lingualis, die Verletzung von Nachbarzähnen, Frakturen knöcherner Strukturen, sowie durch den Eingriff entstandene parodontale Defekte. Besonders die Parästhesien stellen ein signifikantes und häufig genanntes Problem dar.

Schwerere Komplikationen, wie Mandibulafraktur, schwere Blutungen oder iatrogene Dislokation des WZ sind hingegen deutlich seltener. (2,33,34)

In einer Studie von Kiencało et al. waren unter allen postoperativen Komplikationen die akute lokale Inflammation am häufigsten, was sich auch mit anderen Quellen deckt. Außerdem waren Trismus und Hämatome postoperative Komplikationen, die bei Patient*innen seiner Studie auftraten. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Auftreten postoperativer Komplikationen konnte er nicht feststellen, jedoch eine Häufung bei der Entfernung unterer dritter Molaren, was mit der Nähe zu

Nerven und großen Blutgefäßen, wie auch die höhere Knochendichte und limitierte Sichtverhältnisse erklärbar ist. (28)

Als Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen beeinflussen, sind folgende zu nennen: Alter, Geschlecht, medizinische Historie, Mundhygiene, Lebensstil (z.B. Rauchen) des Patient*innen, Art der Impaktion, Relation zum N. alveolaris inferior, Eingriffsdauer, Operationstechnik, Erfahrung des Operateurs, Gabe von perioperativer Medikation (z.B. Antibiotika, Glukokortikoide), topische Anwendung antiseptischer Mittel, Anästhesietechnik. (2,33,34)

1.2.1 Postoperative Beschwerden

Betrachtet man nun nur die gängigen postoperativen Beschwerden Schmerzen, Schwellung, Trismus und lokale Inflammation, so gibt es verschiedene Faktoren, die für gewöhnlich im Zusammenhang mit diesen Beschwerden als Ursache bzw. Auslösers genannt werden.

Unter anderem spielen Dauer des operativen Eingriffs, Ausmaß der Osteotomie im Operationsgebiet, iatrogen gesetzte Schäden oder Verletzungen eine Rolle. (2,35)

In der Studie von Rizqiawan et al. zeigte sich, dass Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß an Komplikationen und der Position bzw. Tiefe der retinierten WZ und dem vorhandenen Platz für eine mögliche Eruption erkennbar waren. So waren tiefer impaktierte WZ, solche mit weniger Platz zwischen zweitem Molar und Ramus ascendens des Unterkiefers, und WZ, die nach distal verkippt waren, die Zähne mit den größeren Komplikationen. Erklären lässt sich dies möglicherweise durch die ausgedehntere Osteotomie. (2)

Die häufigste Ursache für eine Infektion im Zahnmedizinischen Setting sind bakteriellen Infektionen durch endogene aerob/anaerobe Mischinfektionen aus der Standort-Flora der Mundhöhle. (18)

Es ist bewiesen, dass diese postoperativen Beschwerden die Lebensqualität massiv einschränken können. (35)

1.2.1.1 Schmerzen als postoperative Komplikation

Postoperative Schmerzen sind eine der am häufigsten genannten Beschwerden, die Patient*innen nach einer retinierten Weisheitszahnentfernung erleben. Vor allem als Folge von Inflammation, ausgelöst durch Gewebeverletzung. (36,37)

In der Studie von White et al. gaben 54% der Patient*innen an, innerhalb der ersten 24 Stunden Schmerzspitzen empfunden zu haben, aber nur 20% gaben ihren tagesdurchschnittlichen Schmerz als stark an. Am siebten postoperativen Tag gaben noch 15% der Patient*innen an starke Schmerzen im vergangenen Zeitraum gehabt zu haben, 5% gaben ihre tagesdurchschnittlichen Schmerzen weiterhin als starke Schmerzen an.

Dies spiegelte sich auch darin wider, dass 96% der Patient*innen am ersten postoperativen Tag zu Analgetika griffen. Am siebten postoperativen Tag nahmen noch 55% Schmerzmittel ein. (37)

Im physiologischen Sinne ist Schmerz ein komplexes sensorisches und emotionales Erlebnis, welches durch aktuelle oder potenzielle Gewebeschädigung ausgelöst wird und damit eine wichtige Schutzfunktion des Körpers darstellt, da auf noxische Reize hingewiesen wird.

Sobald die Reizschwelle überschritten wird, werden Nozizeptoren aktiviert, welche spezialisierte Nervenendigungen sind, die auf schädliche Reize, wie Hitze, Druck, chemische oder mechanische Gewebeschäden reagieren.

Diese aktivierten Nozizeptoren senden anschließend elektrische Signale entlang der Nervenfasern des peripheren Nervensystems bis zum Rückenmark und schließlich über Synapsen bis zum Gehirn, wo die Signale verarbeitet und interpretiert werden. Dabei spielen Bereiche, wie der Thalamus und die Großhirnrinde eine Rolle in der Wahrnehmung und Verarbeitung des Schmerzes. Schließlich kommt es zu einer Rückkopplung und Reaktion, wodurch der Körper mit Schutzmechanismen oder auch Reflexen reagieren kann. (38)

Somit können Gewebetrauma, Entzündung, Nervenreizung und der ablaufende Heilungsprozess an der Entstehung von Schmerzen nach Weisheitszahnentfernung beteiligt sein. (36)

1.2.1.2 Trismus und Schwellung als postoperative Komplikationen

Trismus ist im alltäglichen Sprachgebrauch auch als ‚Kieferklemme‘ bekannt und bezeichnet eine limitierte Mundöffnung aufgrund einer tonisch verkrampften Kaumuskulatur, wird aber häufig auch als Bezeichnung für eine eingeschränkte Mundöffnung ohne ätiologische Zuordnung verwendet. (39)

In der Regel ist Trismus selbstlimitierend und bildet sich innerhalb von weniger als zwei Wochen zurück, es kann aber auch zu einer länger anhaltenden Erscheinung kommen, wodurch tägliche Aktivitäten, wie Sprechen, Essen, Schlucken, Mundhygiene und die Durchführung zahnmedizinischer Behandlungen beeinträchtigt sind. (40)

Trismus kann sich als akute Form nach fazialem, mandibulärem oder iatrogenem Trauma, wie beispielsweise Weisheitszahnentfernung (39,40) oder intramuskuläre Anästhesieapplikation präsentieren. In diesen Fällen zeigt sich Trismus eher als eine selbstlimitierende Problematik.(40)

Ausgeprägtere Traumata führen eher zu einem chronischen Trismus, welcher darüber hinaus durch Kiefergelenkserkrankungen, lokale Infektionen, Neoplasien, chirurgische Eingriffe, Bindegewebserkrankungen, Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich bedingt sein kann, wobei letztere seltener sind. (39,40)

Derzeit existiert noch keine Regelung, ab wann von Trismus gesprochen werden kann, da die maximale Mundöffnung sehr individuell ist und von Individuum zu Individuum verschieden ist.

Patient*innen mit Trismus erleben eine eingeschränkte Mundöffnung und manchmal Schmerz beim Versuch den Mund zu öffnen, jedoch ist die ursächliche Beschwerde meist im Fokus.

Im Falle von Trismus ohne ersichtliche Ursache ist immer eine vollständige medizinische Untersuchung angezeigt.

Therapeutische Ansätze beziehen sich meist auf die auslösende Problematik und es wird symptomorientiert behandelt. Dies beinhaltet feucht-warme Umschläge, Analgetika und Muskelrelaxantien. Weitere Maßnahmen sind Dehnungsübungen in Form von wiederholten Öffnungsversuchen gegen Widerstand und lateralen Bewegungen mit dem Ziel Ödeme zu reduzieren, die Durchblutung anzuregen, den Bewegungsradius zu vergrößern und den Muskel zu stärken und aktiv zu halten.

Bis zum Abklingen der Akutsymptomatik sollte weiche Kost konsumiert und weitere zahnmedizinische Behandlungen vermieden werden. (40)

Wie bereits erwähnt, zählen auch Schwellungen zu den häufigen postoperativen Beschwerden nach RZE und wurden daher bereits in unzähligen Studien als Parameter nach RZE gemessen. (35,41–48)

In der Studie von White et al. gab etwa ein Drittel aller Patient*innen an, am ersten postoperativen Tag ‚ziemlich viele‘ oder ‚viele‘ Probleme mit Schwellung zu haben. Es schien eine Spitze am zweiten postoperativen Tag zu geben, jedoch gaben am fünften postoperativen Tag nur noch etwa 5 % der Patient*innen Probleme mit Schwellungen an. (37) Dies deckte sich auch mit anderen Studien. (43)

1.2.1.3 Inflammation und dessen Physiologie

Bei einer Entzündung oder Inflammation handelt es sich um die lokale und systemische Abwehrreaktion eines Organismus, im Fall dieser Arbeit der Organismus Mensch, auf den ein innerer oder äußerer Reiz wirkt. Ziel dieser Abwehrreaktion ist es, den schädlichen Reiz zu beseitigen und damit Reparaturvorgänge zu ermöglichen. Die dabei ablaufenden Vorgänge sind entscheidend für die Abwehr von Krankheitserregern und die Reparatur von Gewebeschäden. (49)

Schadende Reize können Mikroorganismen (wie zum Beispiel Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten), Fremdkörper (wie zum Beispiel Fremdeiweiß) oder auch Gewebeerstörung, durch welche Gewebetümmern entstehen, darstellen. Gewebeerstörung kann hierbei durch mechanische Schädigung (z.B. Schnitte, Stiche, Reibung oder Fremdkörper), chemische Noxen (z.B. Säuren oder Basen), physikalische Einflüsse (wie Kälte, Hitze oder Strahlen), aber auch durch körpereigene Auslöser, wie zum Beispiel zerfallende Tumorzellen, extravasales Blut, durch im Körper ausgefallte Stoffe oder durch Autoimmunreaktionen entstehen. (49,50)

Entzündungen können je nach Kriterium unterteilt werden. So kann man Entzündungen nach zeitlichem Ablauf in zwei große Gruppen unterteilen, die akuten und die chronischen Entzündungsprozesse. Hier liegt der Fokus auf den akuten Entzündungsprozessen.

Akute Entzündungsprozesse entwickeln sich in wenigen Tagen, zeigen dabei deutliche Beschwerdesymptome und sind lokal begrenzt, während chronische Entzündungsprozesse eher schleichend ablaufen und sich Beschwerdesymptomatiken im Verlauf von Wochen bis Monate entwickeln, wobei es darüber hinaus noch weitere Unterteilungen gibt. Weiters lässt sich anhand der exsudativen Reaktion unterteilen, sodass man in dieser Hinsicht zwischen Ödem, Infiltrat und Einschmelzung unterscheidet. Ödeme treten besonders bei akuten Entzündungen in der frühen Phase auf, entzündliches Infiltrat ist in der akuten Phase ein Ergebnis der zellulären Exsudation (granulozytär). (51)

Typische Zeichen für eine akute Entzündung sind die Symptome Schmerz, Schwellung, Rötung, Erwärmung und eine eingeschränkte Funktion. Darüber hinaus treten zusätzlich allgemeine Entzündungsreaktionen auf, welche auch als ‚akute-Phase-Antwort‘ bezeichnet werden kann. (50,52)

Die lokale Vasodilatation bei einer akuten Entzündung hat zur Folge, dass die Durchblutung erhöht wird und es zur Erwärmung und Rötung des betreffenden Areals kommt. Dies passiert aus verschiedenen Gründen. So führt die Vasodilatation dazu, dass der Blutfluss erhöht wird und somit Immunzellen, Antikörper und andere Entzündungsmediatoren schneller zum Ort der Entzündung gelangen können. Darüber hinaus wird eine bessere Versorgung der Region mit Nährstoffen und Sauerstoff ermöglicht, da diese für die Reparatur und den Heilungsprozess notwendig sind. Oftmals geht mit einer Vasodilatation außerdem eine erhöhte Gefäßpermeabilität einher, was bedeutet, dass Immunglobuline, Komplementfaktoren, Fibrinogen und andere Bestandteile des Blutplasmas leichter in das betroffene Gewebe gelangen, die Abwehr erleichtern können und somit die Verbreitung des Fremdpartikels im Organismus verhindert und die Beseitigung dessen gefördert wird. All dies soll bei gleichzeitig minimalem Schaden gegen die körpereigenen Zellen und das körpereigene Gewebe geschehen.

Die erhöhte Gefäßpermeabilität bedeutet aber auch, dass es zu einer Schwellung und dadurch zu einem erhöhten Gewebedruck kommt, welcher zur Schmerzentstehung beiträgt. (38,52)

Bei der Bezeichnung einer Entzündung eines bestimmten Organs oder Gewebes wird in der Regel das Suffix -itis verwendet, sodass beispielsweise in Bezug auf die entzündete Alveole von der Alveolitis gesprochen wird. (49)

Die genaue Ätiologie der Alveolitis ist jedoch noch nicht zu Gänze geklärt. So gibt es Studien, die verschiedene Faktoren in ihrer Ursächlichkeit untersucht haben. Dazu gehören sowohl chirurgische wie auch Patient*innen bezogene Faktoren, wie beispielsweise das Lappen-Design, chirurgisches Trauma, die Erfahrung des Chirurgen, Geschlecht der Patient*innen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, das Vorhandensein von lokalen Infektionen oder auch eine Historie der Alveolitis bei vergangenen Extraktionen. (53)

1.2.1.3.1 Inflammation Zellulär

Das Ziel einer Entzündung im physiologischen Sinne ist es, immunologische Ressourcen in der Region der Entzündung zu erhöhen, um eine optimierte Funktionalität und Wirksamkeit der Abwehrmechanismen zu ermöglichen.

Eine Entzündung beginnt, wie bereits oben erwähnt, mit einer Schädigung oder Infektion des Gewebes; es kommt zu Nekrosen oder zu einer Infektion durch einen Krankheitserreger. Werden infolgedessen die Rezeptoren der angeborenen Immunabwehr aktiviert, werden Entzündungsmediatoren produziert und freigesetzt. (52)

1.3 Prä- und postoperative Medikation

In der Zahnmedizin und Oralchirurgie ist die Frage der adäquaten perioperativen Medikation, wie auch der allgemeinen postoperativen Behandlung und Therapie bei der RZE schon lange diskutiert, während es verschiedene Ansätze und Meinungen gibt.

Die am häufigsten verwendeten Medikamente beziehungsweise Maßnahmen sind Analgetika, Kortikosteroide, Antibiotika, antibakterielle Mundspülungen, postoperatives Spülen der Alveole, topische Gele und Kryotherapie.

Die Übersicht und Zusammenfassung von Cho et al. zeigt, dass als dies gängige Vorgehensweisen sind, wobei besonders Kortikosteroide und Antibiotika nur bei entsprechender Indikation verschrieben werden sollten.

Inwiefern Kryotherapie bei postoperativen Komplikationen hilft, ist in der Literatur umstritten. (54)

1.3.1 Antibiotika

Entsprechend der postoperativen Komplikationen, insbesondere inflammatorische Geschehen in der Eingriffsregion, welche im Rahmen der Weisheitszahnentfernung auftreten können, ist die perioperative Gabe von Antibiotika eine häufig gewählte Maßnahme, um eben diese zu reduzieren. (54,55)

1.3.1.1 Antibiotika als perioperative Medikation bei Weisheitszahnentfernung

Diese wird sowohl als prophylaktische Therapie angewandt als auch als symptomatische Therapie, jedoch gibt es trotz der jahrelangen Verwendung diesbezüglich keinen Konsens. Bis heute wurde auf Grundlage des derzeitigen Wissensstands keine einheitliche Therapielösung definiert. (56,57)

Die derzeitige Studienlage spiegelt dies durch uneinheitliche Ergebnisse wider. So zeigt die systematische Übersicht von Blatt et al., dass es Studien und Metaanalysen gibt, die beide Meinungen stützen. Insgesamt haben sie 19 Studien untersucht, wovon neun klinische Studien und zwei retrospektive Analysen keine Hinweise auf signifikant reduzierte Infektionen im Operationsgebiet fanden. Außerdem kamen drei Metaanalysen zu dem Ergebnis, dass eine Routinegabe von AB bei Weisheitszahnentfernung bei gesunden Patient*innen keine Vorteile brachte. Hingegen ergaben zwei klinische Studien, dass signifikant mehr Infektionen im Operationsgebiet, bei Patient*innen, die keine AB bekamen. Drei

weitere Reviews ergaben, dass eine systemische Antibiose die Entstehung der Alveolitis und Infektionen im Operationsgebiet signifikant verringerte. (57)

Die Review von Lodi et al. untersuchte 23 Studien und kam zu dem Ergebnis, dass angesichts der steigenden Zahlen betreffend der Antibiotikaresistenzen eine strenge Indikationsstellung wichtig ist, da die Recherche statistisch ergab, dass 19 gesunde Patient*innen mit prophylaktischen Antibiotika behandelt werden müssen, damit bei einem/er Patient*in eine Infektion verhindert werden kann.

Es gibt keine verlässlichen Beweise, dass eine AB-Prophylaxe zur Vorbeugung infektiöser Komplikationen bei gesunden Patient*innen das Risiko wirklich verringert, jedoch ein Überdenken der routinemäßigen, prophylaktischen Verschreibung von Antibiotika vor dem Hintergrund der zunehmenden mikrobielle Resistenz gegen Medikamente sinnvoll ist.

Anders könnte es sich da bei Patient*innen-Gruppen mit Begleiterkrankungen oder erhöhtem Infektionsrisiko verhalten, jedoch gibt es dazu keine Studien, da es fraglich ist, inwiefern placebokontrollierte Studien mit diesen Patient*innen-Gruppen ethisch vertretbar ist, aber es ist davon auszugehen, dass diese von der AB-Prophylaxe mehr profitieren. (5)

Eine aktuelle Studie von Kirnbauer et al., welche an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz durchgeführt und 2022 veröffentlicht wurde, ergab ebenfalls, dass eine perioperative, prophylaktische Verschreibung von AB bei routinemäßiger chirurgischer Entfernung von Weisheitszähnen in einer den Hygienestandards entsprechender Umgebung und ohne Zeichen lokaler Inflammation nicht notwendig ist. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, im ‚split-mouth‘ Verfahren, bei der 50 Proband*innen mit vier impaktierten oder teilretinierten Weisheitszähnen (18, 28, 38, 48) diese in zwei Eingriffen chirurgisch entfernt wurden. (55)

1.3.2 Kortikosteroide

Eine weitere Medikamentengruppe, welche häufig standardmäßig bei der Entfernung retinierter Weisheitszähne gegeben werden, sind Kortikosteroide.

Hauptaugenmerk liegt dabei darin, die postoperative Schwellung und Trismus zu vermindern. (58)

Sie lassen sich in Glukokortikoide und Mineralkortikoide einteilen. Bei beiden Gruppen handelt es sich um Steroidhormone der Nebennierenrinde, welche nach ihrer Synthese direkt ins Blut abgegeben werden. Glukokortikoide haben antiinflammatorische Eigenschaften (58,59), weswegen sie in der Zahnmedizin beispielsweise für die Verringerung postoperativer Schwellungen und Trismus nach der RZE Verwendung finden. (58)

Zu den Wirkungen von Glukokortikoiden zählen glukoneogenetische, immunsuppressive, wie auch antiphlogistische beziehungsweise antiinflammatorische Eigenschaften.

Sie können sowohl lokal als auch systemisch angewandt werden und lassen sich weiters in die natürlichen, physiologisch im Körper vorkommenden und die synthetisch hergestellten Glukokortikoide, welche für die medikamentöse Therapie chemisch hergestellt werden, unterteilen. Die natürlichen Glukokortikoide weisen eine kürzere Wirkdauer mit einer biologischen Halbwertszeit von acht bis zwölf Stunden auf, synthetische Glukokortikoide hingegen weisen bei mittellanger Wirksamkeit eine biologische Halbwertszeit von 12-36 h auf und Substanzen mit langer Wirksamkeit eine Halbwertszeit von 36-72 h.

Bezugnehmend auf die wichtigste pharmakologische Eigenschaft von Glukokortikoiden, der antiphlogistische bzw. antiinflammatorische Effekt, ist zu erwähnen, dass Glukokortikoide Entzündungsmechanismen sehr potent hemmen können, da sie in den Zellstoffwechsel der beteiligten Zellen eingreifen können. Sie sind in der Lage, die Zellmembran zu durchdringen und intrazellulär an spezielle Rezeptoren zu binden. Dadurch regt der gebildete Komplex die Proteinsynthese zahlreicher Proteine im Zellkern an, welche an den Entzündungsprozessen beteiligt sind. Außerdem aktivieren sie Lipocortin, ein Protein, das wichtig für die schnelle Zellmembranreparatur ist. Schäden an Zellmembran entstehen beispielsweise durch mechanische Belastungen. (59–62)

Beispiele für synthetische Glukokortikoide sind Methylprednisolon und Dexamethason. Beide sind Arzneimittel, die auch in der Zahnmedizin bzw. Oralchirurgie für die Verminderung postoperativer Beschwerden bei Weisheitszahnoperationen Verwendung finden. (58)

Die natürlich vorkommenden Glukokortikoide Cortisol und Kortikosteron beeinflussen auch den Mineralhaushalt. Methylprednisolon und Dexamethason hingegen haben keine mineralokortikoide Wirkung.

Unerwünschte Nebenwirkungen treten bei pharmakologischer Therapie mit Glukokortikoiden nur in unphysiologischen Dosen auf. (63)

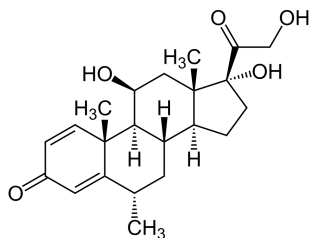


Abbildung 7 chemische Struktur von Methylprednisolon (64)

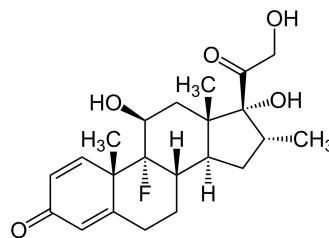


Abbildung 8 chemische Struktur von Dexamethason (65)

Auch an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits in Graz wird bei der chirurgischen Entfernung retinierter WZ häufig ein synthetisches Kortikoid, genauer ein Methylprednisolon (Urbason® 40 mg 1x1), als perioperative, zusätzliche Medikation gegeben. Im Falle von z.B. unkomplizierten Zahnextraktionen, operativen Zahnentfernungen bzw. Freilegungen, WSR bei guter Erreichbarkeit und geringem Weichgewebstraume oder Entfernung kleiner Knochenzysten wird es als fakultative Medikation gehandhabt, hingegen bei beispielsweise komplizierten Zahnentfernungen, ausgedehnten Zystenoperationen, WSR im Unterkiefer-Seitenzahnbereich, komplizierten Implantationen und anderen größeren oralchirurgischen Eingriffen als obligat.

2012 wurde von Acham et al. eine Empfehlung für die Schmerzmedikation entsprechend verschiedener Behandlungsgruppen publiziert.

Dabei wurden die oralchirurgischen Eingriffe nach den Kriterien Art, Gewebsbeteiligung, Ausdehnung und Dauer der jeweiligen Operation in drei Gruppen kategorisiert und zu den entsprechenden Gruppen Empfehlungen für die

jeweilige Schmerzmedikation in einer übersichtlichen, farbkodierten Tabelle zusammengefasst. (66)

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

Tabelle 3 Klassifikation der Eingriffe für die perioperative Schmerzmedikation der Universitätszahnklinik Graz (66)

Bei den Empfehlungen für die Medikation wurde weiters zwischen Basismedikation, alternativer Medikation, erweiterter Medikation und additiver Medikation unterschieden. Durch die Farbkodierung wurde zwischen obligater und optionaler Medikation unterschieden. (66)

Gruppe	Basismedikation*	Alternative Medikation	Erweiterte Medikation	Additive Medikation
1	NSAR (z. B. Voltaren 50 mg oder Seractil forte 400 mg 3 x 1)	Novalgin Filmtab. 3 x 1 In Schwangerschaft und Stillperiode: Mexalen 500 mg 3 x 1		Bei NSAR und Magen-Darm-Erkrankungen: z. B. Pantoloc 20 mg oder Nexium 20 mg 1 x 1
2	NSAR (z. B. Voltaren 50 mg oder Seractil forte 400 mg 3 x 1)	Novalgin Filmtab. 4 x 1 In Schwangerschaft und Stillperiode: Mexalen 500 mg 3 x 1	Kortikoid (z. B. Urbason 40 mg oder Fortecortin 8 mg 1 x 1 kurzfristig perioperativ)	Bei NSAR bzw. Kortikoid und Magen-Darm-Erkrankungen: z. B. Pantoloc 40 mg oder Nexium 40 mg 1 x 1
3	NSAR (z. B. Voltaren 50 mg oder Seractil forte 400 mg 3 x 1)	Novalgin Filmtab. 5 x 1 In Schwangerschaft und Stillperiode: Mexalen 500 mg 4 x 1	Kortikoid (z. B. Urbason 40 mg oder Fortecortin 8 mg 1 x 1 kurzfristig perioperativ) Niedrigpotentes Opioid (z. B. Tramal 50 mg Codidol ret. 60 mg** 1 x 1 abends)	Bei NSAR bzw. Kortikoid Magen-Darm-Erkrankungen: z. B. Pantoloc 40 mg oder Nexium 40 mg 1 x 1

Tabelle 4 Empfehlung zur Schmerzmedikation - rot = obligat; grün = optional (66)

Wie bei allen Medikamenten sind bei der Verabreichung die möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten. Mit Urbason® als Beispiel sind das folgende: (66)

Präparat (Wirksubstanz)	Kontraindikation bzw. Cave	Nebenwirkungen. (i.a. bei längerfristiger Einnahme) / Wechselwirkungen
Urbason® (Methylprednisolon)	<ul style="list-style-type: none"> - bekannte Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit - floride Magendarmulzerationen oder -blutungen - Wundheilungsstörungen - schwere Osteoporose - (HS)Virusbedingte Erkrankungen - Myasthenia Gravis - schlecht eingestellter Diabetes mellitus - Schwangerschaft (1. Trimenon) - akute Psychosen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie - Hyperglykämie - Störung der Nierenfunktion; Hyperkaliämie, Gewichtszunahme - Oberbauchbeschwerden, Gastrointestinale Ulcera/Blutungen - erhöhtes Infektionsrisiko - Wundheilungsstörungen - BESONDERE VORSICHT bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglycosiden, Antidiabetika, Cumarinderivate, NSAR (Gefahr der gastrointestinalen Blutung erhöht!)

Tabelle 5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen für Urbason® (66,67)

1.3.2.1 Kortikosteroide als perioperative Medikation bei Weisheitszahnentfernung

Eine Übersichtsarbeit von Sugragan et al. untersuchte 27 Studien mit der Frage, ob Kortikosteroide auch eine Verringerung der postoperativen Schmerzen bringen.

Hierbei schlossen sie randomisierte klinische Studien (RCT) und kontrollierte klinische Studien (CCT) ein, welche die chirurgische Entfernung impaktierter Unterkieferweisheitszähne und dabei Kortikosteroide als medikamentöse Maßnahme in Auswirkung auf postoperativen Schmerz untersuchten. Von den 27 Studien vergleichen fünf die Wirkung zweier verschiedener Steroide bezüglich Schmerzen und 22 vergleichen Steroide mit Placebo. Die verwendeten Kortikosteroide waren Dexamethason, Methylprednisolon, Betamethason, Prednisolon. Die Übersichtsarbeit ergab, dass die Form der Wirkstoffapplikation den größten Unterschied macht, gefolgt von der Art des Glukokortikoids. So brachte die intramuskuläre Applikation, laut mancher Studien, mehr Minderung der postoperativen Schmerzen als die Gabe per os. Die besten Ergebnisse brachte Prednisolon bei oraler Gabe, wobei prä- oder postoperativ keinen signifikanten Unterschied machte. Dexamethason zeigte sich bei intraoperativer, intramuskulärer Applikation am wirksamsten.

Es gab jedoch ebenfalls Studien, die beispielsweise keine Unterschiede zwischen 8mg intramuskulärer Applikation von Dexamethason gegenüber der Placebogruppe herausstellen konnten, oder bei 40 mg Methylprednisolon per os und der intravenösen Applikation von 8 mg Dexamethason. Am meisten verwendet werden, laut Sugravan et al., Dexamethason und Methylprednisolon.

Sugravan et al. kamen schließlich zu der Schlussfolgerung, dass Kortikosteroide nicht nur bei der Reduktion postoperativer Schwellungen und Trismus helfen können, sondern ebenfalls schmerzmindernde Eigenschaften liefern, wenn sie in richtiger Form und zum richtigen Zeitpunkt verabreicht werden. (58)

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systemische Literaturanalyse, für welche die Datenbanken Cochrane Library, Pubmed, Medline und Google Scholar durchgesehen wurden.

Ziel dabei war es, aus dem großen Pool an Artikeln und Quellen die endgültigen Artikel für den Ergebnisteil dieser Diplomarbeit herauszufiltern, wobei diese gezielt zu der Thematik passen sollten.

Zusätzlich wurden Fachbücher aus der Bibliothek der medizinischen Universität Graz, wie auch aus privatem Bestand zur Recherche herangezogen, um die theoretische Grundlage für die Hinführung zur Kernthematik zu erarbeiten. Diese stammten aus den Fachgebieten der Pharmakologie, der allgemeinen Chirurgie, der zahnärztlichen Chirurgie, wie auch der zahnärztlichen Implantologie.

Bei der zunächst gröber formulierten Suche in den Datenbanken stellte sich heraus, dass die Schlagworte spezifiziert werden müssen. Daher wurden für diese Durchsicht folgende Schlagworte in unterschiedlichen Kombinationen verwendet: third molar(s), wisdom tooth, wisdom teeth, surgery, extraction, complications, edema, trismus, swelling, dental, dentistry, osteotomy, oral surgery. Besonders die Schlagworte ‚bromelain‘ und ‚third molar‘, beziehungsweise ‚wisdom tooth‘ als Synonym, wurden in der ‚Mesh Database‘ miteinander verknüpft verwendet.

Zusätzlich wurde das Erscheinungsjahr der verwendeten Literatur auf den Zeitraum von 2000 - 2022 begrenzt und Artikel entsprechend der Einschluss- und Ausschlusskriterien gefiltert:

- Einschlusskriterien: Humanstudien, systematische Übersichten, Literatur-Reviews, vergleichende Studien, klinische Studien, Artikel mit dem Erscheinungsjahr 2000 oder später, Artikel mit zahnmedizinischem Bezug, Metaanalysen
- Ausschlusskriterien: Tierversuche, Artikel mit fehlendem zahnärztlichem Bezug, experimentelle Laborstudien, duplizierte Artikel, Umfragen, Kommentare, Sprache (weder Englisch noch Deutsch)

2.1 Methodik des Literaturscreenings

Bei der ersten Suche mit den Schlagworten ‚medication‘, ‚third molar‘ und ‚postoperative‘ konnten $n = 1026$ Artikel herausgefiltert werden. Diese Artikel beinhalteten jedoch sämtliche Formen der prä-, post- und perioperativen Medikation, sodass die Suchbegriffe ‚bromelain‘ und ‚third molar‘ Hauptbestandteil der Recherche bildeten. Nach Ausschluss entsprechend der Ein- und Ausschlussverfahren ($n = 261$), Ausschluss von Duplikaten ($n = 43$), Durchsicht der Titel und Abstracts ($n = 64$) und schließlich der Volltextanalyse ($n = 12$), blieben 16 Artikel, wovon neun Artikel für die Datenanalyse des Ergebnisteils dieser Arbeit verwendet werden konnten und weitere sieben für den theoretischen Anteil dessen. Von den zwölf Artikeln, welche nach Volltextanalyse ausgeschlossen wurden, konnten jedoch viele Passagen genutzt werden, um das Grundlagenwissen zu den Themen, Bromelain, Inflammationsabläufe, postoperative Komplikationen nach RZE und Pharmakologie zu schaffen.

Bei den neun Artikeln, welche für die Datenanalyse verwendet wurden, handelt es sich ausschließlich um prospektive Studien, während die sieben Artikel, welche für den theoretischen Teil verwendet wurden, sowohl Studien als auch Metaanalysen und ‚systematic reviews‘ sind.

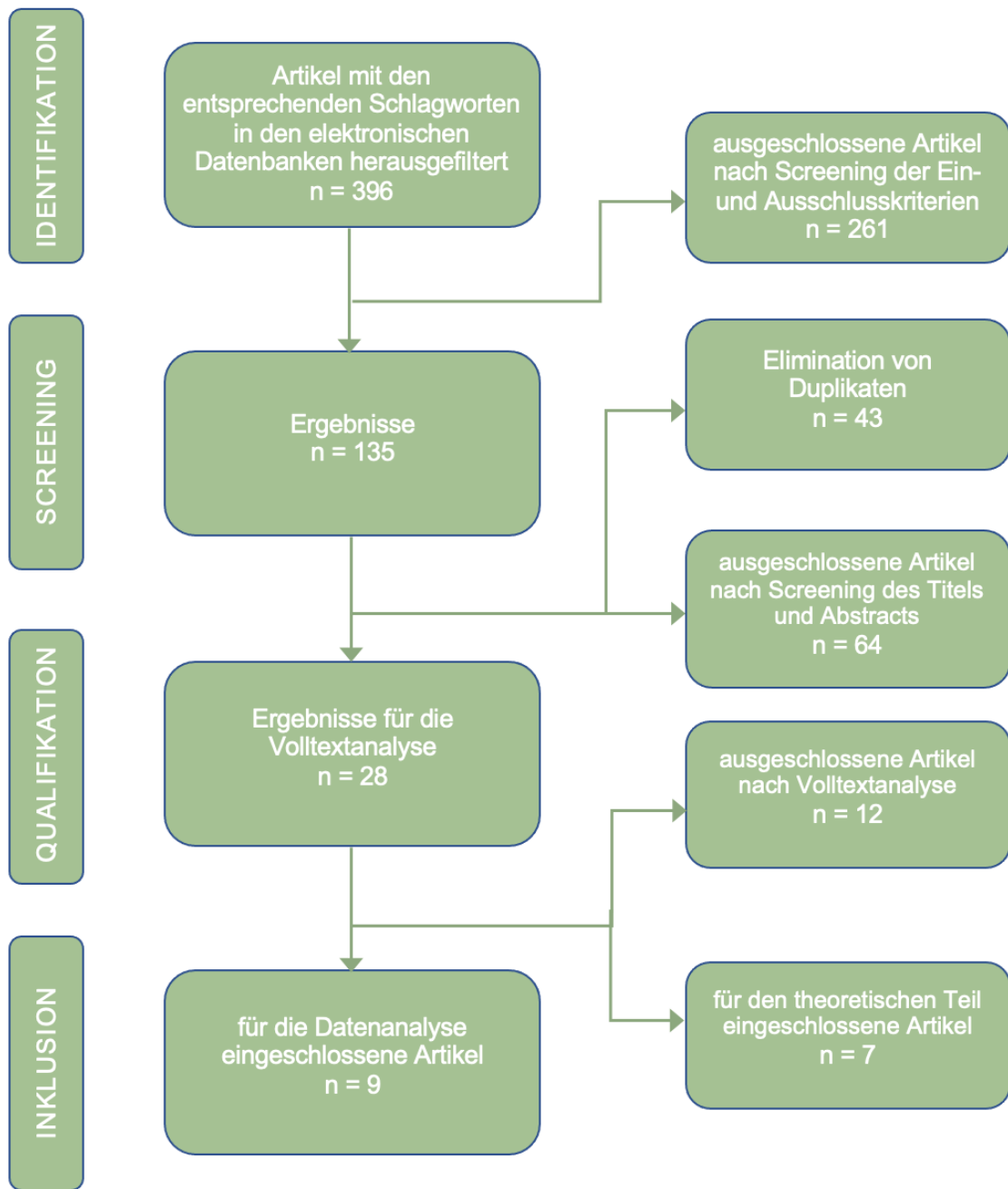


Abbildung 9 Methodik des Literturscreenings

3 Ergebnisse

3.1 Bromelain

Bromelain ist ein wässriges Rohextrakt, welches aus den Fruchtstielen und Früchten der Ananaspflanze (*Ananas comosus*) gewonnen wird, im Wesentlichen eine Mischung aus proteolytischen Enzymen ist und in vielen Bereichen der Medizin vielfältige Wirkungen zeigt. (10,68)

Bromelain zählt mit Papain, Keratinase und Ficin zu den gebräuchlichsten Proteasen. (68)



Abbildung 10 Ananaspflanze (*Ananas comosus*) in reifem Fruchtzustand (69)

Seine therapeutischen Wirkungen beruhen auf verschiedenen Bestandteilen, die über seine proteolytische Funktion hinausgehen. Bromelain wird ein breites Spektrum an therapeutischen Vorteilen zugeschrieben; so soll es blutungsstillende, entzündungshemmende, antithrombotische, antivirale, kardioprotektive und fibrinolytische Wirkungen haben.

Dank seiner Wirksamkeit bei oraler Einnahme, wie auch der guten Verträglichkeit und der geringen Toxizität, hat Bromelain eine wachsende Akzeptanz

bei den Patient*innen und großes wissenschaftliches Interesse als phytotherapeutisches Arzneimittel unter Forschern erlangt. (10,70–72)

Ein elementares Ziel der modernen Medizin ist, neue biologisch aktive Substanzen zu finden, die einen großen Wirkungsbereich mit möglichst geringen Nebenwirkungen haben. So hat es in den letzten Jahren eine Zunahme an Interesse an möglichen pflanzlichen Komponenten und ihren Möglichen Einsatzzwecken gezeigt, unter anderem Bromelain. (70)

3.1.1 Grobe Biochemische Einordnung von Bromelain

Bromelain ist in seiner derzeit verwendeten Form grob einer Gruppe proteolytischer Enzymen zuzuordnen, welche als oral verabreichte, systemische (Begleit-) Maßnahme entzündlicher, blutgerinnungsbedingten und malignen Erkrankungen Verwendung finden.

Seine genaue Zusammensetzung ist noch nicht vollständig erforscht, da es sich um ein komplexes Gemisch verschiedener Komponenten wie Thiol-Endopeptidasen, Phosphatasen, Glukosidasen, Peroxidasen, Cellulasen, Glykoproteinen, Kohlenhydraten und außerdem zahlreichen Proteinase-Inhibitoren handelt. (72)

Auf die Frage, ob die Enzyme, welche aus den Stämmen und der Frucht der Ananas gewonnen werden, dieselben sind, gab es in bisherigen Untersuchungen Unstimmigkeiten. Laut aktueller Literatur gibt es verschiedene Proteasen in der Ananas, wobei die beiden wichtigsten heute als Stamm- und Fruchtbromelain bezeichnet werden. (10)

Nach oraler Einnahme wird Bromelain im Darm absorbiert und bleibt bei einer Halbwertszeit von sechs bis neun Stunden biologisch aktiv, während die höchste Konzentration im Blut während der ersten Stunde nach Einnahme gemessen wurde. (73,74)

3.1.2 Die Herstellung von Bromelain

Anders als andere pflanzliche Proteasen, welche in den frühen Entwicklungsstadien hergestellt werden, da dann die Konzentration dieser Proteasen am höchsten ist und mit dem Reifeprozess abnimmt, weist die Ananas in frühen Stadien kaum Bromelain auf. Allerdings steigt die Bromelain-Konzentration im Reifeprozess rapide an.

Ein entscheidender Aspekt im Gewinnungsprozess ist der damit verbundene große Aufwand und die verhältnismäßig hohen Herstellungskosten, da damit auch der Marktwert entsprechend ausfällt. Für hochwertiges und hochreines Bromelain sind mehrere Schritte notwendig. Beim konventionellen Aufbereitungsverfahren wird mit dem Gewinnungsprozess von Ananassaft aus den dafür gewählten Teilen der

Ananas ohne Wasserzufuhr mittels Entsafter begonnen. Der daraus gewonnene Saft beinhaltet das Rohenzymextrakt. Anschließend folgen Zentrifugation (Beseitigung fester Bestandteile und Verbesserung der Homogenität, ohne für eine Denaturierung zu sorgen), Ultrafiltration (Methode zur Konzentrierung von Proteinen) und Lyophilisation, auch Gefriertrocknen genannt. (68) Bei der Lyophilisation handelt es sich um eine Trocknung in gefrorenem Zustand. Der dann noch wasserhaltige Rohstoff wird tiefgefroren und anschließend in einer Vakuumkammer einem Unterdruck von weniger als 6mbar ausgesetzt, wodurch das eingefrorene Wasser direkt von Eis in Dampf übergeht, eine sogenannte Sublimation. In einer weiteren Trocknungsphase wird die Temperatur erhöht, um Restwasser zu entfernen, wonach der gelöste Stoff überbleibt.

Ein Nachteile dieses Prozesses ist der beträchtliche Energieaufwand und die dafür notwendigen teuren Geräte, einen Vorteil bringt es hingegen für die Pharmaindustrie, da Wirkstoffe, welche in Wasser keine lange Haltbarkeit aufweisen, getrocknet und damit haltbarer gemacht werden können. (75)

Das Ergebnis dieser Lyophilisation ist ein gelbliches Pulver.

Um ein möglichst reines Endprodukt zu erhalten, ist der Aufbereitungsprozess von elementarer Bedeutung, da die Reinheit des Endprodukts wichtiger als die Enzymausbeute ist, wenngleich auch diese von großer Wichtigkeit ist.

Stand 2017 gab es noch keine Richtlinien für den Aufbereitungsprozess von Bromelain, solche sind aber für Studien und Labortests notwendig (68), da die Zusammensetzung je nach Methode der Aufbereitung und je nach Quelle variieren kann. Stamm-Bromelain enthält beispielsweise auch größere Mengen an Proteasen als das aus der Frucht gewonnene Bromelain. (73)

3.1.3 Bromelain und dessen Eigenschaften

Die potente antiinflammatorische Eigenschaft war eine der erstentdeckten Eigenschaften von Bromelain (76) und ist mit der antiödematösen Eigenschaft einer der ausschlaggebenden Gründe, die perioperative Gabe von Bromelain als mögliche (Begleit-)Maßnahme bei Weisheitszahnentfernungen in Betracht zu ziehen. (73)

Ein großes Problem, das durch Entzündungen entsteht, ist die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, welches teilweise polymerisiert ist und Gefäßwände und Lumen verstopft, wodurch keine adäquate Drainage möglich ist. (73)

Bromelain wirkt da fibrinolytisch und ermöglicht dadurch die Auflösung von Fibrin und erhöht damit die Durchlässigkeit, wie auch die Reabsorption von Ödemflüssigkeit in den Blutkreislauf. Mit der Normalisierung der Durchlässigkeit klingt die Entzündung ab und das Ödem wird reduziert. (72,73)

Eine weitere Eigenschaft, die Bromelain mit sich bringt, ist seine Anti-Aggregationswirkung aufs Blut. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Bromelain die Thrombozytenaggregation senken kann und bei Patient*innen mit erhöhtem Thrombozytenaggregationswert diesen Wert normalisieren kann. (74)

Bisherige Daten geben Hinweis darauf, dass hämostatische Prozesse beteiligt sind wie die Verlängerung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit und die Senkung des Fibrinogen-Blutspiegels, welcher auch bei der Ödembildung von Relevanz ist. Bromelain erhöht die fibrinolytische Aktivität, welche jedoch in bereinigter Fibrinogenlösung deutlicher zu sein scheint als in Plasma, was möglicherweise auf die im Plasma vorhandenen Proteinase-Inhibitoren zurückzuführen ist. Dennoch wurde eine ausgeprägtere fibrinolytische Aktivität nach Bromelaingabe beobachtet.

Auch die ADP-induzierte Plättchen-Aggregation wird bei oraler Gabe von Bromelain besonders bei gesunden Patient*innen mit hoher Plättchenzahl verringert. Versuche zeigten, dass eine Plättchen-Aggregation vollständig verhindert werden konnte, wenn die Plättchen noch nicht durch Thrombin aktiviert wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass Bromelain die Adhäsion von Thrombin-aktivierten, fluoreszenzmarkierten Thrombozyten an Endothelzellen von Arterien und die Thrombusbildung in Arteriolen und Venolen verringert werden kann.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente hemmen das Enzym Cyclooxygenase, welches zu einem Rückgang von pro-inflammatorischen aber auch der antiinflammatorischen Prostaglandine führt. Im Gegensatz dazu soll Bromelain selektiv die proinflammatorische Thromboxanbildung hemmen können und damit

das Verhältnis von Thromboxan zu Prostazyklin zugunsten des antiinflammatorischen Prostazyklins verschieben. (72,76)

Ein weiterer Aspekt, der in manchen Fällen von Nutzen sein kann, ist die verbesserte Bioverfügbarkeit und verringerten Nebenwirkungen von verschiedenen AB bei kombinierter Therapie von Bromelain und Antibiotika (73), da es zu einer Erhöhung der Gewebedurchlässigkeit von Penicillinen und Tetracyclinen nach oraler Verabreichung kommt. Dies erhöht die Absorption und führt zu einer verbesserten Diffusion. Es werden höhere Serum- und Gewebespiegel erreicht, und die Nebenwirkungen werden verringert, jedoch gilt dies nur nach subkutaner und intramuskulärer Anwendung der Antibiotika. (72)

Die bisher gemeldeten Wirkungen von Bromelain, wie die blutgerinnungshemmende, entzündungshemmende, antithrombotische und fibrinolytische Wirkung lassen vermuten, dass bei der Wirkungsweise von Bromelain verschiedene Mechanismen auf verschiedenen Ebenen beteiligt sind. (72) Die größte, jedoch nicht alleinige Bedeutung, wird dabei der proteolytischen Aktivität beigemessen. (72,77)

3.1.3.1 Nebenwirkungen von Bromelain

Die bereits erwähnte geringe Toxizität macht Bromelain bei entsprechender Indikation zu einer Alternative gegenüber anderen, herkömmlichen antiinflammatorischen Medikamenten, wie Kortison und NSARs. Es wird von Patient*innen sehr gut toleriert und kommt dabei ohne typische Nebenwirkungen aus. (74)

Da es als nicht-toxisch bezeichnet wird, gelten tägliche Dosen von 500-5000 FIP über einen längeren Zeitraum als unbedenklich.

In zwölf placebokontrollierten Studien wurden sehr wenig Nebenwirkungen beobachtet. Eine Studie bemerkte eine 1,8%ige Wahrscheinlichkeit, dass Durchfall, Übelkeit, gelegentliche Magenbeschwerden oder allergische Reaktionen auftreten können.

Eine Firma, die Bromelain-Präparate zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits seit sieben Jahren vertrieb, meldete nur acht Fälle von Nebenwirkungen, wie Exanthenen oder Urtikaria bei über 3,5 Millionen verkauften Tabletten mit einer Dosierung von 500 FIP pro Tablette.

Um einen positiven Effekt hinsichtlich der Reduktion von Traumata durch sportliche Aktivität oder Zahnextraktionen zu erzielen, sollte der Beginn der Einnahme mindestens 48 Stunden im Voraus geschehen. Dosen von 750 mg pro Tag schienen bisher am effektivsten. (72)

3.1.4 Verwendung von Bromelain in anderen medizinischen Fachbereichen

Bromelain wird schon lange als anti-inflammatorisches Arzneimittel verwendet und fand schon Verwendung bei rheumatoider Arthritis, Thrombophlebitis, Hämatomen, oralen Entzündungen, diabetischen Ulzera, rektalen und perirektalen Entzündungen, Sportverletzungen und in allgemeiner, oraler und plastischer Chirurgie. (77)

Die Indikationsstellung bezieht sich in erster Linie auf die therapeutischen Effekte bei der Behandlung von Entzündungen und Weichteilverletzungen. (73)

Besonders in den Jahren 1960 bis 1970 wurden verschiedene Studien gemacht, die die positiven Effekte von oral verabreichtem Bromelain, wie die Verringerung von Ödemen, Prellungen, Schmerzen und die Dauer des Heilungsprozesses nach einem Trauma oder operativen Eingriff, belegen konnten. (78)

In der Traumatherapie und Chirurgie findet Bromelain in verschiedenen Fällen Verwendung. Im Fachbereich der Orthopädie wurde eine Studie durchgeführt, welche eine signifikante Reduktion von Schwellung und Schmerzen wie auch eine schnellere Heilung bei Patient*innen mit einer Fraktur der langen Knochen unter perioperativer, oraler Bromelain-Therapie gegenüber der Gabe von Standard anti-inflammatorischen Analgetika feststellte.

In der Ophthalmologie hat eine orale Bromelain-Therapie, welche zwei Tage vor einer Kataraktoperation begonnen wurde, eine deutliche und signifikante Minderung von Inflammation und Schmerzen gegenüber der Placebogruppe gebracht. (79)

Orale Bromelain-Gabe kann auch bei akuten Schwellungszuständen nach Operationen und Verletzungen von zum Beispiel Nase oder Nasennebenhöhlen als Maßnahme genutzt werden.

Darüber hinaus kann Bromelain bei Sinusitiden als ergänzende Maßnahme eingesetzt werden. Seltzer hat 1967 eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt und in Bezug auf die Parameter ‚nasale Beschwerden‘ und ‚Atembeschwerden‘ wie auch den Patient*innen-Zustand konnte eine deutliche Überlegenheit von Bromelain gegenüber der Placebogruppe aufgezeigt werden. Auch die Behandlungsdauer war in der Behandlungsgruppe statistisch deutlich kürzer. (78,80)

Die Studie von Shoham et al., welche 2021 an einer Abteilung für plastische Chirurgie und Verbrennungsstation durchgeführt wurde, untersuchte die Sicherheit und Effizienz eines Bromelain basiertes enzymatisches Debridement-Präparat in der Anwendung bei chronischen Wunden, wie Ulzera der unteren Extremitäten mit diabetischer, venöser Insuffizienz, postoperativer oder traumatischer Ätiologie. Ergebnis war, dass die Behandlungsgruppe eine signifikant höhere Inzidenz eines vollständigen Debridements im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielen konnte. (81)

Enzymatisches Debridement auf Bromelain-Basis wird auch bei Brandverletzungen angewandt und wurde als zusätzliche Maßnahme für Verbrennungsspezialisten vorgestellt. Am effektivsten soll es bei mittleren bis tiefen Verbrennungen sein. Enzymatisches Debridement, das bei ausgedehnteren Rumpfverbrennungen so früh wie möglich durchgeführt wird, soll die Entwicklung eines verbrennungsbedingten Kompartmentsyndroms verhindern. (82)

Auch bei Arthritis hat Bromelain schon Verwendung gefunden, da in jeder Form der Arthritis chronische Inflammation eine ausschlaggebende Rolle spielt. Hier werden standardmäßig NSARs oder Kortisonpräparate verschrieben, welche aber mit maßgeblichen Nebenwirkungen einhergehen können. Dazu gehören unter anderem das Risiko von Katarakt- und Glaukom-Entstehung bei Langzeittherapie mit Kortikosteroiden. (76)

3.1.5 Bromelain bei retinierter Zahntfernung

Es gibt verschiedene Gründe, warum in der Zahnmedizin chirurgische Eingriffe notwendig sein können. Dazu gehören zum Beispiel Frakturen, Zahnextraktionen, retinierte Zahntfernungen und Wurzelspitzenresektion. (76)

Der Hauptverwendungszweck für Bromelain ist die Minderung postoperativer Beschwerden nach der chirurgischen Entfernung dritter Molaren. (74)

Verschiedene Studien, wie die von Ordesi et al., zeigten im Vergleich von Bromelain mit Paracetamol vergleichbare Effekte, wobei in der Bromelainingruppe sogar weniger Inflammationen auftraten als in der Paracetamolgruppe. (47)

3.2 Studienübersicht

Die folgende tabellarische Übersicht soll zur Erläuterung des Potentials von perioperativer Bromelain-Verabreichung bei der Entfernung retinierter WZ gegenüber anderen Maßnahmen beitragen.

Die Daten aus den neun selektierten Artikeln (41–48,83) wurden in den Tabellen wie folgt zusammengefasst: An erster Stelle sind der*die Autor*in inklusive Publikationsjahr angeführt. Darauf folgt die Anzahl an Proband*innen, inklusive der Geschlechterverteilung.

Um einen Überblick über die jeweilige Studienmedikation zu ermöglichen, wurden die verschiedenen Studiengruppen in ein ABC-Schema gegliedert und weiters mit der Gruppenbezeichnung definiert. Dadurch sind die Studiengruppen, die verwendeten Arzneimittel und Dosierungen, wie auch die Verabreichungsform übersichtlich dargestellt. Darüber hinaus wurde die jeweilige Dauer der Einnahme aufgeführt.

Ebenfalls für die Bewertung der Ergebnisse waren die erhobenen klinischen Variablen relevant, mit denen die Effekte der Arzneimittel vergleichbar gemacht werden sollten.

Zuletzt verdeutlicht die Tabelle, ob die Patient*innen zusätzlich Antibiotika erhielten oder nicht, da dies mögliche Auswirkungen auf das Ergebnis der Testmedikation haben kann.

Tabelle 6 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 1)

Autor (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evaluierung	AB
Gupta et al. (2022)	72 m: 27 w: 45	30,7	A	Kontroll-Gr.	Aceclofenac	p. o.	200 mg	5 Tage	postOP Schmerzen Schwellung Trismus	Tag 0, Tag 2, Tag 7	N
			B	Test-Gr.	Bromelain	p. o.	2400 mg		(Anzahl der benötigten Analgetika, Anzahl der ‚adverse events‘ innerhalb der 7 postOP Tage)		
Bhoobala- krishnan et al. (2021)	40 m: 21 w: 19	23,8	A	Kontroll-Gr.	Diclofenac	p. o.	150 mg	5 Tage	postOP Schmerzen (Schwellung, Trismus, Anzahl der benötigten Analgetika innerhalb der 7 postoperativen Tage, Anzahl der ‚adverse events‘)	Tag 0, Tag 1, Tag 2, Tag 7	N
			B	Test-Gr.	Bromelain	p. o.	1500 mg				

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Tabelle 7 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 2)

Author (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evalulierung	AB
Ghensi et al. (2017)	80 m: 43 w: 37	27,1	A	Kontroll-Gr.	kein Medikament	-	-	-			
			B	Test-Gr. 1	Bromelain	p. o.	160 mg	6 Tage	Trismus/ Mundöffnung	Tag 0, Tag 2, Tag 7	J
			C	Test-Gr. 2	Dexamethason	sub- mukös	4 mg	single shot	faziale Schwellung postOP Schmerzen PoSse-Score		
			D	Test-Gr. 3	Bromelain + Dexamethason	p. o. + sub- mukös	160 mg + 4 mg	6 Tage + single shot			

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Tabelle 8 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 3)

Autor (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evaluierung	AB
Bormann et al. (2016)	68 m: 24 w: 44	20,3	A	Test-Gr. 1	Bromelain	p. o.	1000 FIP	9 Tage	faziale Schwellung (Schmerz, Schluck-beschwerden, benötigte Analgetika, Verträglichkeit von Bromelain)	Tag 0, Tag 2, Tag 4, Tag 7	N
			B	Test-Gr. 2	Bromelain	p. o.	3000 FIP				
			C	Test-Gr. 3	Bromelain	p. o.	4500 FIP				
			D	Placebo-Gr. 1							
			F	Placebo-Gr. 2	Placebo	p. o.	–				
			F	Placebo-Gr. 3							

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Tabelle 9 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 4)

Autor (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evaluierung	AB
Singh et al. (2016)	40 m: 26 w: 14	27,7	A	Test-Gr.	Bromelain	per os	400mg	5 Tage	Schwellung Schmerz	Tag 0, Tag 1, Tag 3, Tag 7	J
Majid und Al-Mashhadani (2014)	45 m: 19 w: 26	23,4	A	Test-Gr.	Bromelain	p. o.	1000 mg	4 Tage	Schmerz Schwellung Trismus QOL-Score (benötigte Anzahl an Analgetika)	Tag 0, Tag 1, Tag 3, Tag 7	J
			B	Kontroll-Gr.	Diclofenac- Natrium	p. o.	100 mg				
C	Placebo-Gr.	Placebo	p. o.	-							

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Tabelle 10 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 5)

Autor (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evaluierung	AB
Ordesi et al. (2014)	80 m: 35 w: 45	29,4	A	Test-Gr.	Bromelain	p. o.	100 mg	7 Tage	Schmerzen Schwellung	ca. 3 h & 48h postOP, Tag 7	J
			B	Kontroll-Gr.	-	-	-	(benötigte Anzahl Analgetika, ,adverse events')			
de la Barrera- Nuñez et al. (2014)	34 m: 17 w: 17	23,8	A	Test-Gr.	Bromelain	p. o.	100-150 mg	7 Tage	Schmerz Schwellung	Tag 0, Tag 3, Tag 8	J
			A	Kontroll-Gr.	Placebo	p. o.	-		Trismus (benötigte Anzahl Analgetika)		
			B								

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Tabelle 11 Zusammenfassung der erhobenen Daten (Teil 6)

Autor (Jahreszahl)	Fallzahl davon m/w	Ø Alter (in Jahren)	GE	Gruppen- Bezeichnung	Präparat	AF	Tagesdosis	Dauer der Einnahme	Gemessene Variablen (sekundäre Variablen)	Zeitpunkte der Evaluation	AB
Inchingolo et al. (2010)	46 m: k.A. w: k.A.	k. A.	A	Phase 1	Bromelain	p. o.	160 mg	6 Tage	Schwellung (Schmerz)	Tag 0, Tag 1, Tag 3, Tag 5, Tag 7	J
				Phase 2			Ketoprofen			p. o.	

m männlich; w weiblich; GE Gruppeneinteilung; AF Applikationsform; p. o. per os; AB Antibiotika; J Ja; N Nein

Weiters wurden folgende Informationen (sofern angegeben) ausgearbeitet:

- Publikationsjahr
- Anzahl der Zentren
- sonstige demographische Daten
- Informationen bzgl. der Dosierungen, Darreichungsformen, Einnahmeschemata von anderen in der Studie verwendeten Medikamenten
- Angaben zu anderen begleitenden Therapiemaßnahmen, z.B. Art des Anästhetikums, Mundspülungen, Schmerzbehandlung

Alle selektierten Artikel untersuchten die Wirkung von Bromelain bei der Weisheitszahnentfernung. Manche verglichen Bromelain mit anderen gängigen Maßnahmen, wie die Verabreichung von Kortikosteroiden oder NSAR. Andere verglichen den Effekt von Bromelain mit einer Placebo- oder Kontrollgruppe.

Insgesamt waren 485 ProbandInnen an den Studien beteiligt. Davon bekamen 280 Proband*innen Bromelain, 117 erhielten ein NSAR, 20 ein Kortikosteroid, 101 ein Placebopräparat und 61 dienten als Kontrollgruppe und bekamen nur Analgetika als Notfallmedikation.

Bei den meisten Studien wurde ein standardisiertes Verfahren für die Entfernung der retinierten WZ beschrieben, welches mit dem an der Universitätsklinikum für Zahnheilkunde und Mundgesundheit gelehrt vergleichbar ist.

Einzig in der Studie von Inchingolo et al. (41) wurde nur in drei Fällen eine Osteotomie durchgeführt.

In der Studie von Gupta et al. (42) wurden keine genauen Angaben zum operativen Vorgehen gemacht.

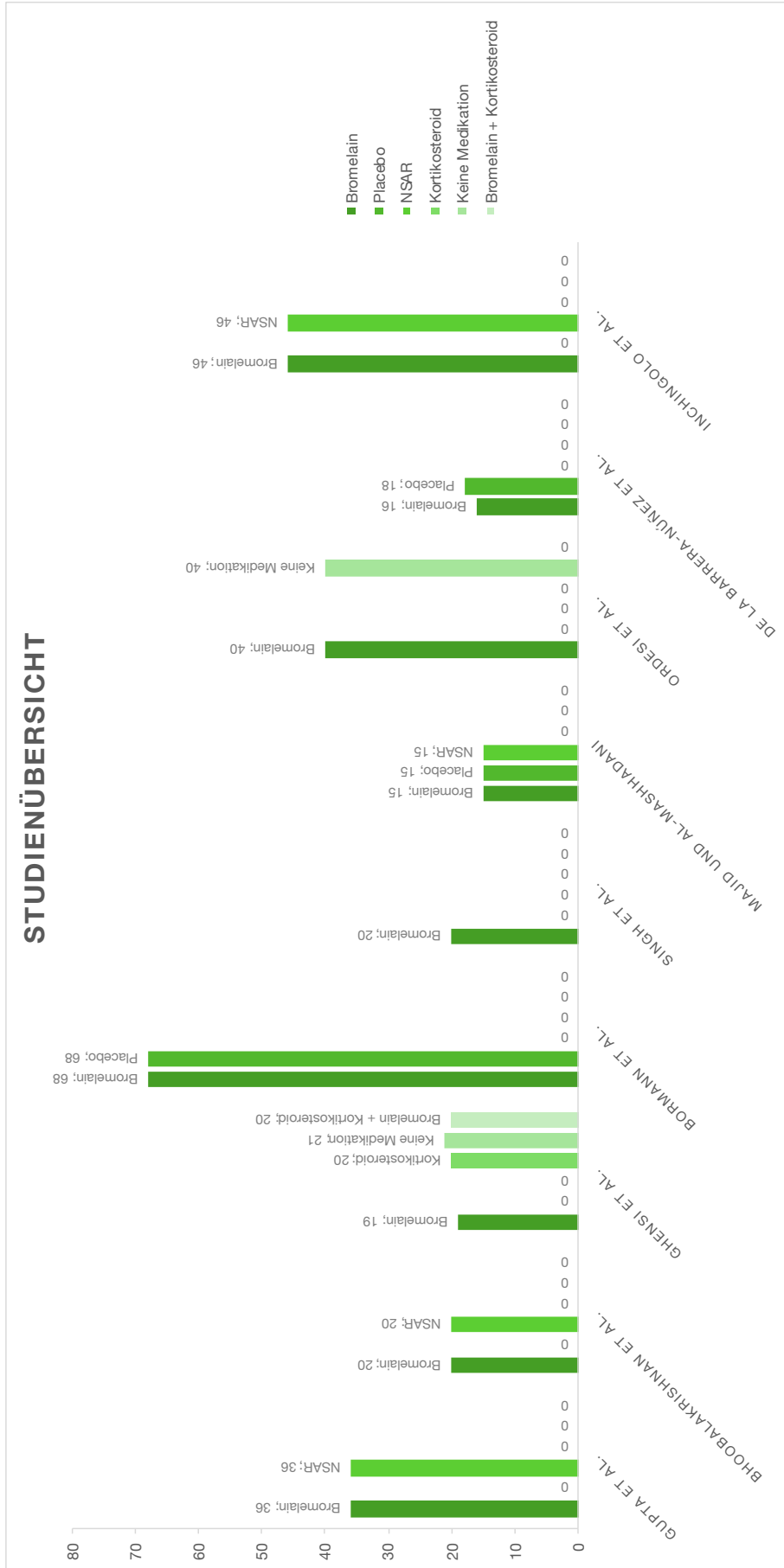


Abbildung 11 Übersicht der verwendeten Arzneimittel mit Verweis auf die Fallzahlen NSAR nicht-steroidale Antirheumatika

3.2.1 gemessene Variablen/Parameter

Die selektierten Studien zeigten Überschneidungen bei den gemessenen Variablen und erhobenen Daten. Unterschiedlich und dadurch nicht direkt vergleichbar war jedoch oft die Vorgehensweise der Messungen.

Im Folgenden werden die Verfahren für die entsprechenden Variablen erläutert.

Postoperativer Schmerz

In allen Studien wurde der postoperative Schmerz erhoben. Dies geschah in den einigen Studien mittels VAS (visual analogue scale) (41–46,48,83), welche meist eine 10-Punkte-Skala in Form einer 10 cm langen Geraden ist. Zwei Studien verwendeten keine VAS. (43,47)

Schwellung

Einige Studien untersuchten die Entstehung und Entwicklung der postoperativen Schwellung. Es wurden die Messungen der unter Bromelain-Therapie entstandenen Schwellungen, mit denen der Kontroll- oder Placebogruppe verglichen.

Dabei gilt das Vorgehen der Messung zu unterscheiden.

Gupta et al., Bhoobal Krishnan et al., Ghensi et al., Singh et al., Majid et und Al-Mashhadani und Inchingolo et al. haben die Schwellung anhand von zweidimensionalen Messungen im Gesicht mittels flexiblen Lineals oder einer angelegten Schnur bewertet. (41–43,45,46,83)

Nur Bormann et al. haben eine modernere Methode gewählt und erstellten 3D-Datensätze der Gesichtsoberfläche. (44)

Ausgangswerte (Baseline) waren in allen Fällen jeweils Messungen, die unmittelbar vor dem jeweiligen Eingriff stattfanden. Weitere Messungen für die Bewertung fanden an den entsprechenden postoperativen Tagen statt.

Anders gestalten sich da die Vorgehensweisen von Ordesi et al. und de la Barrera-Núñez et al.

In der Studie von Ordesi et al. wurde eine semiquantitative Skala von 0-4 verwendet, wobei die Ziffer 0 ‚keine Schwellung oder Rötung‘ bedeutete und 4 ‚Patient*innen zeigten Bewegungseinschränkungen und Rötungen in der gesamten Angulusregion‘. (47)

De la Barrera-Núñez et al. ließen die Schwellung mittels VAS durch die Patient*innen selbst beurteilen. Der Endpunkt ,0‘ bedeutete ,keine Schwellung‘ und ,10‘ ,maximaler Schwellungsgrad‘. (48)

Trismus

Die Ausprägung der Mundöffnung und deren Einschränkung wurde von fünf Studien untersucht. (42,43,46,48,83)

Dafür wurde der interinzisale Abstand vor dem Eingriff (Baseline-Wert) in Millimeter gemessen und in weiterer Folge mit den Messungen der Kontrolltermine verglichen.

Anzahl benötigter Analgetika

Die Anzahl der benötigten Analgetika wurde in einigen der Studien als sekundäre Variable gemessen. Dabei wurde verglichen, wie viele Tabletten in den unterschiedlichen Studiengruppen innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage eingenommen wurden. (42–44,46–48,83)

,adverse events‘

In vier der Studien wurde außerdem festgehalten, ob es ,adverse events‘ (gleichbedeutend mit ,unerwünschte Ereignisse‘) im Verlauf gab. (42,44,47,83)

Dazu gehören beispielsweise Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Schwindel und Hautausschlag. (44)

Sonstige Variablen

Jeweils eine Studie erhob außerdem einen PoSSe-Score (43) und einen QOL-Score. (46)

Der QOL-Score bezieht sich auf die Auswirkungen von Krankheiten und ihren Behandlungen auf die Lebensqualität in der subjektiven Wahrnehmung der Patient*innen. Dies umfasst ihr tägliches Leben, ihre körperlichen, psychologischen und sozialen Funktionen und ihr Wohlbefinden. Majid und Al-Mashhadani wandelten den Fragebogen von Savin und Ogden (84) ab und verwendeten ihn bereits in einer Studie zur Verwendung von Dexamethason bei der Weisheitszahnentfernung. (85)

	Not at all (0)	A little (1)	Quite a lot (2)	Very much (3)	Total
SOCIAL ISOLATION					
Have you experienced a change in your					/ 6
1. Social activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Ability to do hobbies and interests?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EATING					
Have you experienced a change in your					/ 18
1. Normal diet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Taste of food?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Ability to chew foods?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Abbildung 12 Ausschnitt aus dem QOL-Fragebogen von Majid und Al-Mashhadani (79)

In der Studie, die Teil der Literaturanalyse ist, nutzten sie diesen erneut als eine primäre Variable, um die Wirkung von Bromelain auf die Lebensqualität beurteilen zu können. (46)

Die PoSSe-Skala (postoperative symptom severity scale) wurde von Ruta et al. entwickelt. Ihr Ziel war es, einen gesonderten Fragebogen für die Bewertung der Auswirkungen der RZE zu entwerfen. Dabei sollt der Fokus auf der relativen Bedeutung der RZE für die Lebensqualität aus der Sicht der Patient*innen liegen. (86)

<u>The Final PoSSe Scale</u>					
1. EATING					
a.	In the last week , has your operation affected your enjoyment of food? (Please mark one box)				
	No, not at all [0]	Yes, a little [5.25]	Yes, very much [10.5]		
b.	In the last week , for how many days were you unable to open your mouth normally because of your operation? (Please mark one box)				
	0 days [0]	1–2 days [2.63]	3–4 days [5.25]	5–6 days [7.88]	7 days [10.5]
2. SPEECH					
a.	In the last week , for how many days was your voice affected because of your operation? (Please mark one box)				
	0 days [0]	1–2 days [1.25]	3–4 days [2.5]	5–6 days [3.75]	7 days [5]
b.	On the worst day of the last week , how badly was your speech affected by your operation? (Please mark one box)				
	Not at all [0]	Slightly [1.25]	Moderately [2.5]	Severely [3.75]	Unable to [5] speak at all

Abbildung 13 Ausschnitt aus der PoSSe Scale von Ruta et al. (80)

Verträglichkeit von Bromelain

Bormann et al. ließen außerdem die Verträglichkeit von Bromelain durch die Patient*innen bewerten.

Diese gaben mit folgenden Bewertungsmöglichkeiten ihre subjektive Beurteilung über die Verträglichkeit ab: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = moderat, 4 = schlecht, 5 = sehr schlecht.

Erythem

In der Studie von Ordesi et al. wurde zusätzlich zu den Variablen Schmerz und Schwellung, welche alle Symptome von Entzündungen sind, auch das Ausmaß des Erythems erhoben. Analog zu den anderen beiden Variablen wurde auch das Erythem mit den Ziffern 0-4 bewertet:

0 = keine Schwellung oder Rötung, 1 = mäßige Schwellung und Rötung, 2 = sichtbare Schwellung und Rötung, 3 = 2 mit ausgeprägterer Intensität, 4 = Patient*innen zeigten Bewegungseinschränkungen und Rötungen in der gesamten Angulusregion. (47)

Tabelle 12 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 1)

Autor (Jahreszahl)	Anzahl Proband- Innen	A: Antibiotikum + Einnahmeschema	A: Dauer der Einnahme	B: Gruppen- Bezeichnung	B: Test-/Kontroll- Medikament + Einnahmeschema	B: Dauer der Einnahme	B: Beginn der Einnahme	C: sonstige Medikamente
Gupta et al. (2022)	72	keine	-	Kontroll-Gr.	Aceclofenac 100 mg alle 12 h	5 Tage	postoperativ	Analgetika ohne nähere Angaben zu Dosis und Wirkstoff
				Test-Gr.	Bromelain 500 mg alle 8 h	5 Tage	postoperativ	
Bhoobala- krishnan et al. (2021)	40	keine	-	Kontroll-Gr.	Diclofenac 50 mg TID	5 Tage	postoperativ	Paracetamol 650 mg als Notfallanalgetika
				Test-Gr.	Bromelain 500 mg BID	5 Tage	postoperativ	

A; Informationen zum verwendeten Antibiotikum; B: Informationen zu Test- und Kontrollgruppen

Tabelle 13 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 2)

Autor (Jahreszahl)	A: Antibiotikum + Einnahmeschema	A: Dauer der Einnahme	B: Gruppen- Bezeichnung	B: Test-/Kontroll- Medikament + Einnahmeschema	B: Dauer der Einnahme	B: Beginn der Einnahme	C: sonstige Medikamente
Bhoobala- krishnan et al. (2021)	keine	-	Kontroll-Gr.	Diclofenac 50 mg TID	5 Tage	postoperativ	Paracetamol 650 mg als Notfallanalgetika
			Test-Gr.	Bromelain 500 mg BID	5 Tage	postoperativ	
Ghensi et al. (2017)	Augmentin single shot 2 g 1 h präoperativ	single shot per os	Test-Gr. 1	Bromelain 40 mg alle 6 h	6 Tage	postoperativ	1 Tbl. Co-Efferalgan postoperativ + Co-Efferalgan bei Schmerzen (Maximaldosis = 6 Tbl. Pro Tag)
			Test-Gr. 2	Dexamethason 4 mg submukös	single shot	präoperativ	
			Test-Gr. 3	Bromelain + Dexamethason Einnahme Entsprechend Test- Gr. 1 und 2	6 Tage	s. oben	

A: Informationen zum verwendeten Antibiotikum ; B: Informationen zu Test- und Kontrollgruppen

Tabelle 14 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 3)

Autor (Jahreszahl)	A: Antibiotikum + Einnahmeschema	A: Dauer der Einnahme	B: Gruppen- Bezeichnung	B: Test-/Kontroll- Medikament + Einnahmeschema	B: Dauer der Einnahme	B: Beginn der Einnahme	C: sonstige Medikamente
Bormann et al. (2016)	keine	-	Test-Gr. 1	Bromelain 500 FIP - 0 - 500 FIP	9 Tage	einen Tag präoperativ	500 mg Acetaminophen bei Schmerzen
			Test-Gr. 2	Bromelain 1000 FIP TID			
			Test-Gr. 3	Bromelain 1500 FIP TID			
Singh et al. (2016)	Amoxicillin 500 mg TID	5 Tage	Test-Gr.	Bromelain 200 mg BID	5 Tage	postoperativ	Paracetamol 500 mg bei Schmerzen
Majid und Al-Mashhadani (2014)	Erythromycin 250 mg alle 6 h	5 Tage	Test-Gr.	Bromelain 250 mg alle 6 h	4 Tage	einen Tag präoperativ	Paracetamol 500 mg bei Schmerzen
			Kontroll-Gr.	Diclofenac-Natrium 25 mg alle 6 h	4 Tage		

A; Informationen zum verwendeten Antibiotikum ; B: Informationen zu Test- und Kontrollgruppen

Tabelle 15 Übersicht über die Medikamente und Einnahmeschemata (Teil 4)

Author (Jahreszahl)	A: Antibiotikum + Einnahmeschema	A: Dauer der Einnahme	B: Gruppen- Bezeichnung	B: Test-/Kontroll- Medikament + Einnahmeschema	B: Dauer der Einnahme	B: Beginn der Einnahme	C: sonstige Medikamente
Ordesi et al. (2014)	Amoxicillin 1 g alle 12 h	6 Tage	Test-Gr.	Bromelain 50 mg alle 12 h	7 Tage	postoperativ	Paracetamol 1000 mg alle 8h, sofern benötigt
de la Barrera- Núñez et al. (2014)	Amoxicillin/ Clavulansäure (875/125 mg) alle 8 h	7 Tage	Test-Gr.	Bromelain 50 mg Tag 1-3: 3 Tbl. Tag 4-7: 2 Tbl.	7 Tage	postoperativ	Paracetamol 500 mg als primäres Notfallanalgetikum Nolotil 575 mg als sekundäres Notfallanalgetikum
Inchingolo et al. (2010)	Cefazolin-Natrium 1 g alle 12 h	6 Tage	Phase 1 Phase 2	Bromelain 40 mg alle 6 h Ketoprofen 100 mg alle 12 h	6 Tage	postoperativ	k. A.

A; Informationen zum verwendeten Antibiotikum ; B: Informationen zu Test- und Kontrollgruppen

Diskussion

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Ergründung der Frage, ob Bromelain, ein pflanzliches Arzneimittel, die postoperativen Beschwerden nach der Entfernung retinierter Weisheitszähne mindern kann und somit möglicherweise die Notwendigkeit anderer Medikamente verringert werden kann.

Die hier untersuchten Studien zeigten einen Trend zugunsten der Verabreichung von Bromelain im genannten Kontext, wobei die Ergebnisse nicht einheitlich und nicht immer statistisch signifikant waren.

In acht von neun der untersuchten Studien konnte unter der Therapie von Bromelain eine Reduktion postoperativer Schmerzen verzeichnet werden, die der Kontrollgruppe überlegen oder vergleichbar mit dieser war.

Inchingolo et al. verglichen die Wirkung von 160 mg/d Bromelain mit 200 mg/d Ketoprofen bei der Unterkieferweisheitszahnentfernung. Die Patient*innen wurden in zwei Behandlungsphasen operiert, wobei in der einen Phase der Zahn 38 entfernt und Bromelain verabreicht wurde und in der anderen der Zahn 48 entfernt und Ketoprofen verabreicht wurde. Zwischen den Phasen lag eine Pause von 60 Tagen. Inchingolo et al. stellten unter den beiden Arzneimitteln eine ähnliche analgetische Wirkung fest. (41)

Auch die Studie von Ordesi et al. ergab eine verbesserte Schmerzreduktion durch Bromelain gegenüber der Kontrollgruppe, welche keine Medikation außer möglichen benötigten Analgetika erhielt. Der Unterschied wurde als statistisch signifikant eingestuft ($p < 0,01$). (47)

Majid und Al-Mashhadani verglichen die postoperativen Schmerzen der Testgruppe (Bromelain 100 mg/d) mit der der Kontrollgruppe (Diclofenac-Natrium 100 mg/d) und einer Placebogruppe. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl in der Test- als auch der Kontrollgruppe eine signifikante Schmerzminderung gegenüber der Placebogruppe verzeichnet werden konnte. Die Summe der eingenommenen Notfall-Schmerzmedikamente spiegelte dies wider, da beide Gruppen weniger Analgetika brauchten, jedoch in einem statistisch nicht signifikanten Ausmaß. (46)

Weiters konnte in der Studie von Bormann et al. ein Schmerzminderung festgestellt werden. Sie untersuchten in einem Cross-Over Studiendesign verschiedene

Bromelaindosen gegenüber Placebogruppen. Alle Patient*innen dienten als eigene Kontrolle, da sie bei der ersten Operation eine der drei Bromelaindosen erhielten und bei der zweiten ein Placebo (oder umgekehrt). In den Testgruppen mit der Tagesdosierung von 1000 FIP und 3000 FIP zeigte sich ein Trend hinsichtlich der Minderung der Schmerzen für Bromelain, in der Gruppe mit der Dosierung von 4500 FIP war dieser Effekt nur gering. (44)

Die Studie von Gehnsi et al. untersuchte die Wirkung von Bromelain (160 mg/d) (Testgruppe B) gegenüber einer Kontrollgruppe (A), die keine Medikamente erhielt, einer Testgruppe (C), die präoperativ eine einzelne submuköse Injektion Dexamethason-Natriumphosphat (4 mg) erhielt und einer Testgruppe (D), in der die Bromelain- mit der Dexamethason-Therapie kombiniert wurde.

Die Testgruppe D verzeichnete hinsichtlich der Schmerzbewertung die besten Ergebnisse. Hier nahmen die Patient*innen die wenigsten Schmerztabletten ein. Die Unterschiede zwischen den Gruppen B und A ($p = 0,543$) bzw. C und A ($p = 0,058$) waren statistisch nicht signifikant. (43)

Bhoobalakrishnan et al. beurteilten in ihrer Nicht-Unterlegenheits-Studie die Wirkung von Bromelain (1000 mg/d) im Vergleich mit der von Diclofenac (150 mg/d). Die Testgruppe hatte zwar am ersten postoperativen Tag eine höhere Schmerzskala (35,1 mm) als die Kontrollgruppe (33,4 mm), jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,829$). An den weiteren Kontrollterminen waren die Schmerzskalawerte der Testgruppe (Tag 2 = 22 mm, Tag 7 = 13 mm) wieder vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe (Tag 2 = 22,4 mm, Tag 7 = 14,3 mm).

Auch in der Studie von Gupta et al. wurde die Variable Schmerz untersucht. Sie verglichen die Schmerzreduktion durch Bromelain (2400 mg/d) mit der von Aceclofenac (200 mg/d). In beiden Gruppen war eine deutliche Schmerzreduktion ersichtlich, jedoch mit statistisch insignifikantem Unterschied ($p > 0,05$).

In der Studie von Singh et al. wurde zwar eine Minderung der postoperativen Schmerzen in 28 von 40 Fällen (70 %) bemerkt (45), es ist allerdings anzumerken, dass die Wirkung von Bromelain ohne Kontroll- oder Placebogruppe untersucht wurde. Kontrollgruppen sind deshalb von Relevanz, um ausschließen zu können, dass die verzeichneten Effekte zufällig aufgetreten sind. (42)

Einzig de la Barrera-Núñez et al. konnte gegenüber der Placebogruppe keine verbesserte Schmerzminderung durch Bromelain feststellen. (48)

Betrachtet man in weiterer Folge die Variable Schwellung, die neben der Variablen Schmerz im Fokus der Arbeit im bereits beschriebenen Kontext stand, so ließ sich folgendes bemerken:

Die Studien von Ordesi et al. und de la Barrera-Núñez et al. sind gegenüber den anderen, in denen die postoperative Schwellung gemessen wurde, unterlegen, da die eine Studie eine semiquantitative Skala nutzte (47) und in der anderen Studie die Bewertung einzig durch die Patient*innen geschah. (48)

Im Vergleich dazu nutzten Inchingolo et al., Majid und Al-Mashhadani, Singh et al., Ghensi et al., Bhoobalakrishnan et al. und Gupta et al. eine zweidimensionale Messmethode. Sie führten jeweils lineare Messungen an zuvor definierten Messpunkten durch und verglichen diese mit den Baseline-Messungen.

Dabei stellten Inchingolo et al, Majid und Al-Mashhadani, Bhoobalakrishnan et al. bei der Reduktion der Schwellung vergleichbare Ergebnisse zwischen Test- und Kontrollgruppe fest, aber keine Unterschiede von statistischer Bedeutung. Daraus kann man schließen, dass Bromelain vergleichbare Effekte mit den Kontrollmedikationen hat. (41,46,83)

In der Studie von Ghensi et al. war die Bromelain-Gr. den Testgruppen C (Dexamethason) und D (Dexamethason + Bromelain) im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei diesem Parameter unterlegen. Es zeigten sich hinsichtlich der Schwellung statistisch signifikante Unterschiede jeweils zwischen Testgruppe C und Kontrollgruppe A ($p = 0,002$), wie auch Testgruppe D und Kontrollgruppe A ($p = 0,001$). (43)

Im Kontrast dazu stellten Gupta et al. eine deutliche Überlegenheit von Bromelain gegenüber Aceclofenac (Kontroll-Gr.) fest. Die Baseline-Messungen waren bei beiden Gruppen vergleichbar. Die Messungen am zweiten postoperativen Tag hingegen waren in der Testgruppe signifikant geringer ($p < 0,001$), während sich die Werte am siebten postoperativen Tag wieder annäherten. (42)

Die dreidimensionalen Messungen von Bormann et al. zeigten bei den Dosierungen 1000 FIP, 4500 FIP Bromelain und dem gepoolten Bromelainwert einen Trend zur Reduktion der Schwellung. Dieser war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei der

Gruppe mit der Dosierung von 3000 FIP Bromelain konnte kein positiver Effekt festgestellt werden. (44)

Weiters wurde die Mundöffnung in fünf der Studien gemessen.

Bei den interinzisalen Messungen von Majid und Al-Mashhadani war der Trismus bei allen Gruppen am ersten postoperativen Tag am stärksten. Zwar war die Verringerung des Trismus vom ersten (13,8) zum dritten (6,6) postOP Tag in der Bromelaingruppe am ausgeprägtesten, jedoch war diese nicht statistisch signifikant. (46) Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studien von Ghensi et al., Bhoobalakrishnan et al. und Gupta et al. (42,43,83)

Hinsichtlich der benötigten Analgetika während der ersten sieben postoperativen Tage konnten Ordesi et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied ausmachen. (47)

Majid und Al-Mashhadani konnten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen herausstellen, jedoch war die Anzahl der benötigten Tabletten in beiden Testgruppen dezent geringer, was sich möglicherweise durch die ebenfalls geringeren Schmerzen gegenüber der Placebogruppe erklären lässt. (46)

Eine interessante Beobachtung konnten Bormann et al. machen. Sie bemerkten, dass die Einnahme von Analgetika in der zweiten operativen Phase in allen Gruppen höher war, ungeachtet der Tatsache, ob sich die Patient*innen in einer Test- oder Placebophase befanden. Es konnten insgesamt aber keine Unterschiede zwischen der gepoolten Bromelaingruppe und der Placebogruppe ausgemacht werden. (44)

Der PoSSe-Score und QOL-Score legen den Fokus der Ergebnisse auf die Auswirkungen des subjektiven Wohlbefindens der Patient*innen und schaffen damit einen zusätzlichen Blickpunkt auf die Wirksamkeit von perioperativen Maßnahmen. Dies ist laut Ruta et al. ein Faktor, dem in vielen Studien nicht ausreichend Beachtung geschenkt und Relevanz zugesprochen wird. (86)

Je nach Ausprägung der postoperativen Beschwerden besteht das Risiko, dass diese negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen haben. So können Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und der Berufstätigkeit für die erste postoperative Phase behindert sein. (1)

Mit Hilfe von Bewertungsbögen, die die subjektive Einschätzung von Patient*innen widerspiegeln, kann diesem Bereich der Beurteilung einer postoperativen Maßnahme die entsprechende Beachtung geschenkt werden.

In der Studie von Majid und Al-Mashhadani konnte auch durch die QOL-Skala ein ähnlicher Effekt auf die Lebensqualität der Patient*innen durch Bromelain demonstriert werden. Die Bromelaingruppe und die Diclofenacgruppe zeigten in allen Bereichen bessere Ergebnisse im Vergleich mit der Placebogruppe. (46)

Ghensi et al. nutzten in ihrer Studie die PoSSe-Skala. Die Bromelaingruppe zeigte bei der Auswertung dieser Skala keine mit den anderen Testgruppen vergleichbare Effekte. Zwar waren bei drei Unterpunkten der Skala die Ergebnisse der Bromelaingruppe besser als die der Kontrollgruppe, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. (43)

Besonders im ‚split-mouth‘- oder ‚cross over‘ Studiendesign könnte die Aussagekraft eines Fragebogens wie die der QOL- oder PoSSe-Skala hilfreich sein. Die Patient*innen hätten dadurch den direkten Vergleich zweier Maßnahmen und könnten diese aussagekräftiger vergleichen. Ghensi et al. haben in ihrer Studie die PoSSe-Skala jedoch nicht in einem solchen Studiendesign angewandt und somit nicht den intraindividuellen Vergleich. Gleiches gilt für die QOL-Score in der Studie von Majid und Al-Mashhadani.

Die Interpretation von Studienergebnissen ist ohnedies eine Herausforderung. Ein individueller Wirkungsgrad und die individuelle Wahrnehmung von z.B. Schmerzen spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Bewertung von postoperativen Maßnahmen. Dabei sollen große Fallzahlen und eine Selektion nach demographischen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Schweregrad einer Erkrankung helfen. Ein Gesichtspunkt, den man sich in zahnmedizinischen Studien zunutze machen kann, ist das Vorhandensein der paarig angelegten Kiefer. Diese bieten die Möglichkeit des intraindividuellen Vergleichs. (87)

Weiters lassen sich bei Betrachtung der vorliegenden Studien in Bezug auf die Dosierungen und Einnahmeschemata verschiedene Unterschiede feststellen.

Die Tagesdosen variieren von 100 mg pro Tag (47,48) bis zu 2400 mg pro Tag. (42)

Die Einnahmeschemata unterscheiden sich sowohl in der Gesamtdauer als auch im Zeitpunkt des Einnahmebeginns, wie Tabellen 12-15 zu entnommen werden kann.

Zieht man die Studie von de la Barrera-Núñez et al. als Beispiel heran, so verwendeten sie Bromelain nur in einer Tagesdosis von 100-150 mg. Es konnten bei keiner der von ihnen gemessenen Variablen ein Unterschied zwischen der Test- und Kontrollgruppe festgestellt werden. De la Barrera-Núñez et al. resümieren, dass die Literatur Hinweise auf die Potenz von Bromelain in der Verringerung postoperativer Schmerzen liefert, aber möglicherweise aufgrund der verwendeten Dosierung in ihrer Studie nicht festgestellt wurde. (48)

Die in der Studie von Bormann et al. untersuchte Primärhypothese ist die der dosisabhängigen Wirkung von Bromelain. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, sodass der Fokus der Studie damit auf der statistischen Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte lag. (44)

Dennoch zeigt der aktuelle Forschungsstand hinsichtlich der Eignung und Wirkung von Bromelain, dass eine tägliche Dosis von 750 mg empfohlen ist.

Darüber hinaus wird der Beginn der Einnahme mindestens 48 Stunden präoperativ empfohlen, um eine ausreichende Plasmasättigung zu erzielen und den bestmöglichen Benefit zu erhalten. (72)

Die Studien von Ghensi et al., Singh et al., Ordesi et al., de la Barrera-Núñez et al. und Inchingolo et al. erfüllen die Empfehlung der Tagesdosis jedoch nicht und Bormann et al. nur bedingt, wie den Tabellen 12-15 entnommen werden kann.

In keiner der untersuchten Studien begann die Einnahme mindestens 48 Stunden präoperativ.

Einzig in den Studien von Majid und Al-Mashhadani und Bormann et al. wurde mit der Einnahme zumindest einen Tag präoperativ begonnen. (44,46)

Möglicherweise sind unter anderem darin fehlende statistische Signifikanzen zu ergründen.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der im Rahmen der untersuchten Studien beachtet werden muss, ist die Verabreichung von Medikamenten zusätzlich zu den Test-, Kontroll- und Placebomedikationen. Insbesondere Antibiotika wurden in nur drei der neun Studien nicht zusätzlich verabreicht. Dies waren die Studien von Bormann et al., Bhoobalakrishnan et al. und Gupta et al. (42,44,83)

Die Möglichkeit, dass Antibiotika einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben, sollte daher berücksichtigt werden. Bhoobalakrishnan et al. verzichteten aus diesem Grund auf die AB-Gabe. (83) Auch die zusätzliche Gabe von Analgetika könnte zu einer Verfälschung der Medikamenten-Wirkungs-Beziehung beitragen.

Zudem stellen aktuelle Studien die Notwendigkeit von Antibiotika bei der RZE in Frage oder belegen sogar, dass diese bei gesunden Patient*innen und Standardvoraussetzungen nicht indiziert sind. (5,55)

Damit könnte Bromelain den Patient*innen als Alternative vorgeschlagen werden, um mögliche postoperative Beschwerden zu vermindern, ohne dabei die Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu besitzen, wie es sie bei AB gibt.

Zwar lieferten die Ergebnisse der Studien nicht immer die erhoffte statistische Signifikanz, jedoch könnte Bromelain als pflanzliches nicht-toxisches Arzneimittel eine wertvolle Alternative für Patient*innen mit Kontraindikationen für die anderen gängigen Medikamenten darstellen.

Wie bereits im Abschnitt 3.1.2 herausgestellt wurde, gibt es derzeit keine Richtlinien Aufbereitungsprozess von Bromelain. (68) Das lässt darauf schließen, dass auch die verschiedenen verwendeten Präparate eine mögliche Variable darstellen, die ursächlich für die Heterogenität der Ergebnisse sein könnte. Die Qualität und Bioverfügbarkeit der verwendeten Studienmedikamente sind demnach nicht miteinander gleichzusetzen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob eine interindividuell verschiedene Wirkung von Bromelain auf den Organismus möglich ist. Dann wären Studien, die kein Crossover-Design wählten, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Daher ist es sinnvoll, zukünftige Studien zu der Eignung von Bromelain im hier untersuchten Kontext in einem Cross-Over Design durchzuführen.

Ein möglicher ausschlaggebender Faktor, warum die perioperative Gabe von Bromelain eine weniger gängige Maßnahme ist, könnte sein, dass Bromelain nach wie vor ein pflanzliches, in seiner Herstellung aufwendiges und damit teures Arzneimittel ist. Das bedeutet, dass sowohl der behandelnde Mediziner offen für pflanzliche und weniger erprobte Alternativen sein muss, gleichzeitig muss der/die Patient*in bereit sein, die höheren Kosten zu tragen, die aufgrund der nicht Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen entstehen.

Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse kann in dieser Arbeit kein eindeutiges Fazit zum Nutzen der perioperativen Gabe von Bromelain gezogen werden. Es konnte zwar eine Reduktion der postoperativen Schmerzen nach retinierter Weisheitszahnentfernung festgestellt werden, jedoch waren die Ergebnisse bezüglich der postoperativen Schwellung und der anderen Parameter nicht eindeutig. Für die Klärung dieser Frage wären umfassendere Untersuchungen mit klar formulierten Inklusions- und Exklusionskriterien sinnvoll, wie auch Studienparameter mit möglichst objektiver Bewertungsmöglichkeit, Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit und aussagekräftiger Information. Auch größere Kohorten erscheinen sinnvoll, um Verzerrungen zu minimieren und die statistische Kraft der Studien zu erhöhen.

4 Literaturverzeichnis

1. Duarte-Rodrigues L, Miranda EFP, Souza TO, de Paiva HN, Falci SGM, Galvão EL. Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res.* Oktober 2018;27(10):2477–89.
2. Rizqiawan A, Lesmaya YD, Rasyida AZ, Amir MS, Ono S, Kamadjaja DB. Postoperative Complications of Impacted Mandibular Third Molar Extraction Related to Patient's Age and Surgical Difficulty Level: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Int J Dent.* 20220103. Aufl. 2022;2022:7239339.
3. Santosh P. Impacted mandibular third molars: Review of literature and a proposal of a combined clinical and radiological classification. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(4):229.
4. Dodson TB, Susarla SM. Impacted wisdom teeth. *BMJ Clin Evid.* 8. April 2010;2010:1302.
5. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 20121114. Aufl. 14. November 2012;11:Cd003811.
6. Dar-Odeh N, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, Shehabi. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag.* Juni 2010;301.
7. Rodríguez-Fernández A, Vázquez-Cancela O, Piñeiro-Lamas M, Herdeiro MT, Figueiras A, Zapata-Cachafeiro M. Magnitude and determinants of inappropriate prescribing of antibiotics in dentistry: a nation-wide study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 20. März 2023;12(1):20.
8. Teoh L, Hopcraft M, McCullough M, Manski-Nankervis J, Biezen R. Exploring the appropriateness of antibiotic prescribing for dental presentations in Australian general practice—A pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* Mai 2023;89(5):1554–9.
9. Liu S, Zhao H, Wang Y, Zhao H, Ma C. Oral Bromelain for the Control of Facial Swelling, Trismus, and Pain After Mandibular Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 20190321. Aufl. August 2019;77(8):1566–74.
10. Orsini RA. Bromelain. *Plast Reconstr Surg.* Dezember 2006;118(7):1640–4.
11. Swift JQ, Nelson WJ. The Nature of Third Molars: Are Third Molars Different than Other Teeth? *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin.* September 2012;20(2):159–62.
12. Schwenzer-Zimmerer K, Wahl G. Aufklärungsbogen - Operative Entfernung von

Weisheitszähnen [Internet]. Thieme; 2018. Verfügbar unter: www.thieme-compliance.de

13. Shemtov-Yona K. Quantitative assessment of the jawbone quality classification: A meta-analysis study. Miao D, Herausgeber. PLOS ONE. 16. Juni 2021;16(6):e0253283.
14. Klemetti E, Vainio P. Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height. J Prosthet Dent. Juli 1993;70(1):21–5.
15. Sigron GR, Pourmand PP, Mache B, Stadlinger B, Locher MC. The most common complications after wisdom-tooth removal: part 1: a retrospective study of 1,199 cases in the mandible. Swiss Dent J. 2014;124(10):1042–6, 1052–6.
16. Fragiskos FD, Herausgeber. Oral Surgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007. 367 S.
17. Synan W, Stein K. Management of Impacted Third Molars. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2020;32(4):519–59.
18. Gutwald R, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie 3. A.: Für Studium, Examen und Beruf [Internet]. Deutscher Zahnärzte Verlag; 2018 [zitiert 21. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://www.beck-elibrary.de/index.php?doi=10.47420/9783769136869>
19. Chu FC, Li TK, Lui VK, Newsome PR, Chow RL, Cheung LK. Prevalence of impacted teeth and associated pathologies--a radiographic study of the Hong Kong Chinese population. Hong Kong Med J. Juni 2003;9(3):158–63.
20. Yıldırım H, Büyükgöze-Dindar M. Investigation of the prevalence of impacted third molars and the effects of eruption level and angulation on caries development by panoramic radiographs. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022;27(2):e106–12.
21. Aitasalo K, Lehtinen R, Oksala E. An orthopantomography study of prevalence of impacted teeth. Int J Oral Surg. Januar 1972;1(3):117–20.
22. Hatem M, Bugaighis I, Taher EM. Pattern of third molar impaction in Libyan population: A retrospective radiographic study. Saudi J Dent Res. Januar 2016;7(1):7–12.
23. Alfadil L, Almajed E. Prevalence of impacted third molars and the reason for extraction in Saudi Arabia. Saudi Dent J. Juli 2020;32(5):262–8.
24. Hugoson A, Kugelberg CF. The prevalence of third molars in a Swedish population. An epidemiological study. Community Dent Health. Juni 1988;5(2):121–38.
25. Ganss C, Hochban W, Kielbassa AM, Umstadt HE. Prognosis of third molar eruption. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Dezember 1993;76(6):688–93.
26. Carter K, Worthington S. Predictors of Third Molar Impaction: A Systematic Review

and Meta-analysis. *J Dent Res.* 2015;95(3):267–76.

27. Szubert P, Sokalski J, Czechowska E. Zabiegi usuwania trzecich zębów trzonowych w materiale Katedry i Kliniki Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 1982–1988 oraz 2004–2007. *Dent Med Probl.* 2007;44(4):456–62.

28. K A, Jamka-Kasprzyk M, Panaś M, Wszyńska-Pawelec G. Analysis of complications after the removal of 339 third molars. *Dent Med Probl.* Januar 2021;58(1):75–80.

29. Shoshani-Dror D, Shilo D, Ginini JG, Emodi O, Rachmiel A. Controversy regarding the need for prophylactic removal of impacted third molars: An overview. *Quintessence Int.* 2018;49(8):653–62.

30. De Bruyn L, Vranckx M, Jacobs R, Politis C. A retrospective cohort study on reasons to retain third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;49(6):816–21.

31. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc.* Juni 2014;145(6):570–3.

32. Kunkel M. S2k-Leitlinie - Operative Entfernung von Weisheitszähnen [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.; 2019 [zitiert 25. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-0031_S2k_Weisheitszahnentfernung_2019-08.pdf

33. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* Februar 2007;19(1):117–28.

34. Chaparro-Avendaño AV, Pérez-García S, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* November 2005;10(5):422–31.

35. Vranckx M, Fieuws S, Jacobs R, Politis C. Surgical experience and patient morbidity after third molar removal. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021;73(3):297–302.

36. Sreesha S, Ummar M, Sooraj S, Aslam S, Roshni A, Jabir K. Postoperative pain, edema and trismus following third molar surgery - A comparative study between submucosal and intravenous dexamethasone. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(5):2454–9.

37. White RP, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Phillips C. Recovery after third molar surgery: Clinical and health-related quality of life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* Mai 2003;61(5):535–44.

38. Lang F, Brandes R, Schmidt RF, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 32. korrigierte Auflage. Berlin: Springer; 2019. 1057 S. (Springer-Lehrbuch).
39. Worni A, Mericske-Stern R, Iizuka T, Büttner M. Eingeschränkte Mundöffnung – was nun? September 2014 [zitiert 24. November 2023];(124). Verfügbar unter: https://www.swissdentaljournal.org/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SDJ_2014/SDJ_09_2014/SDJ_2014-09_praxis_D.pdf
40. Santiago-Rosado LM, Lewison CS. Trismus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 24. November 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493203/>
41. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Picciariello V, Inchingolo AD, u. a. Clinical trial with bromelain in third molar exodontia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. September 2010;14(9):771–4.
42. Gupta AA, Kambala R, Bhola N, Jadhav A. Comparative efficacy of bromelain and aceclofenac in limiting post-operative inflammatory sequelae in surgical removal of lower impacted third molar: a randomized controlled, triple blind clinical trial. *J Dent Anesth Pain Med*. 2022;22(1):29.
43. Ghensi P, Cucchi A, Creminelli L, Tomasi C, Zavan B, Maiorana C. Effect of Oral Administration of Bromelain on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg*. März 2017;28(2):e191–7.
44. Bormann KH, Weber K, Kloppenburg H, Staude P, Koch A, Meiser P, u. a. Perioperative Bromelain Therapy after Wisdom Teeth Extraction - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-Armed, Cross-Over Dose-Finding Study. *Phytother Res*. 20160906. Aufl. Dezember 2016;30(12):2012–9.
45. Singh T, More V, Fatima U, Karpe T, Aleem MA, Prameela J. Effect of proteolytic enzyme bromelain on pain and swelling after removal of third molars. *J Int Soc Prev Community Dent*. Dezember 2016;6(Suppl 3):S197-s204.
46. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 20140116. Aufl. Juni 2014;72(6):1043–8.
47. Ordesi P, Pisoni L, Nannei P, Macchi M, Borloni R, Siervo S. Therapeutic efficacy of bromelain in impacted third molar surgery: a randomized controlled clinical study.

Quintessence Int. September 2014;45(8):679–84.

48. de la Barrera-Núñez MC, Yáñez-Vico RM, Batista-Cruzado A, Heurtebise-Saavedra JM, Castillo-de Oyangüe R, Torres-Lagares D. Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of Bromelain in the third molar extraction postoperative period. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;0301. Aufl. 1. März 2014;19(2):e157-62.
49. Antwerpes F, Qassas S, Mourad A, Fink B. Entzündung. In: DocCheck Flexikon [Internet]. 2022. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Entz%C3%BCndung>
50. Silbernagl S, Lang F, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 440 S.
51. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie für Studium, Examen und Beruf. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2019.
52. Alzheimer C, Awerbeck B, Bergmann M, Bingmann D, Bloch W, Bosy-Westphal A. Physiologie: das Lehrbuch. 7. Auflage. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R, Herausgeber. München: Elsevier; 2019. 918 S.
53. Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies. *Int J Dent*. 2010;2010:1–10.
54. Cho H, Lynham A, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J*. Dezember 2017;62(4):412–9.
55. Kirnbauer B, Jakse N, Truschnegg 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* [Internet]. 6. Juli 2022 [zitiert 27. August 2022]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s00784-022-04597-5>
56. Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg*. Februar 2007;65(2):177–85.
57. Blatt S, Al-Nawas B. A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. *Infection*. August 2019;47(4):519–55.
58. Sugravan C, Sirintawat N, Kiattavornchareon S, Khoo LK, Kc K, Wongsirichat N. Do corticosteroids reduce postoperative pain following third molar intervention? *J Dent Anesth Pain Med*. 2020;20(5):281.

59. Sterry † W, Herausgeber. Kurzlehrbuch Dermatologie [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2023 [zitiert 25. November 2023]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b000000823>
60. Reichl FX, Mohr K, Hein L, Hickel R. Atlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner: 170 Abbildungen in 436 Einzeldarstellungen. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 422 S.
61. Kaiser H, Kley HK, Andus T, Herausgeber. Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis. 11., neu bearb. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2002. 607 S.
62. Eschenhagen T, Oetjen E. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch und Nachschlagewerk für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Veterinärmedizin, für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und Tierärzte sowie für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwandter Disziplinen. 13. Auflage. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, Forth W, Henschler D, u. a., Herausgeber. München: Elsevier; 2022. 1236 S.
63. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2024. 1003 S.
64. Internetquelle. Methylprednisolon - Strukturformel [Internet]. 2023 [zitiert 12. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Methylprednisolon>
65. Internetquelle. Dexamethason - Strukturformel [Internet]. 2023 [zitiert 12. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Dexamethason>
66. Acham S, Jakse N. Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Quintessenz. 1. Januar 2012;63:917–29.
67. Acham S. Perorale Schmerzmedikation in der Oralchirurgie [Internet]. 2023. Verfügbar unter: <http://www.ocmr.at/downloads/Schmerzmedikationsschema.pdf>
68. Ramli AN, Aznan TN, Illias RM. Bromelain: from production to commercialisation. J Sci Food Agric. 2016;1129. Aufl. März 2017;97(5):1386–95.
69. Wikipedia [Internet]. 2005. Ananas.
70. Hikiş P, Bernasinska-Slomczewska J. Beneficial Properties of Bromelain. Nutrients. 2021;1129. Aufl. 29. November 2021;13(12).
71. Bromelain. Monograph. Altern Med Rev J Clin Ther. Dezember 2010;15(4):361–8.
72. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. August 2001;58(9):1234–45.
73. Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. Biomed Rep. 2016;718. Aufl. September

2016;5(3):283–8.

74. Mameli A, Natoli V, Casu C. Bromelain: an Overview of Applications in Medicine and Dentistry. *Biointerface Res Appl Chem*. 19. Juli 2020;11(1):8165–70.
75. Internetquelle. chemie.de. 2023. Gefriertrocknung. Verfügbar unter: <https://www.chemie.de/lexikon/Gefriertrocknung.html>
76. Cichoke A. Bromelain - the active enzyme that helps us make the most of what we eat. 1. Aufl. MCGRAW HILL BOOK CO; 1999. 56 S.
77. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol*. Februar 1988;22(2):191–203.
78. Siegers CP, Siegers JP. Bromelain gegen akute Ödeme. *DAZ*. 2008;(35):91.
79. Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *J Pak Med Assoc*. Januar 2017;67(1):121–5.
80. Seltzer AP. Adjunctive use of bromelains in sinusitis: a controlled study. *Eye Ear Nose Throat Mon*. Oktober 1967;46(10):1281–8.
81. Shoham Y, Shapira E, Haik J, Harats M, Egozi D, Robinson D, u. a. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: Results of a multicentre randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 20210707. Aufl. November 2021;29(6):899–907.
82. Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, Fuchs P, Governa M, Hoeksema H, u. a. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid) in burns: European consensus guidelines update. *Burns*. 20200330. Aufl. Juni 2020;46(4):782–96.
83. Bhoobalakrishnan MS, Rattan V, Rai S, Jolly SS, Malhotra S. Comparison of efficacy and safety of bromelain with diclofenac sodium in the management of postoperative pain and swelling following mandibular third molar surgery. *Adv Oral Maxillofac Surg*. Juli 2021;3:100112.
84. Savin J, Ogden GR. Third molar surgery—a preliminary report on aspects affecting quality of life in the early postoperative period. *Br J Oral Maxillofac Surg*. August 1997;35(4):246–53.
85. Majid OW. Submucosal Dexamethasone Injection Improves Quality of Life Measures After Third Molar Surgery: A Comparative Study. *J Oral Maxillofac Surg*. September 2011;69(9):2289–97.
86. Ruta DA, Bissias E, Ogston S, Ogden GR. Assessing health outcomes after extraction of third molars: the postoperative symptom severity (PoSSe) scale. *Br J Oral Maxillofac*

Surg. Oktober 2000;38(5):480–7.

87. Antczak-Bouckoms AA, Tulloch JFC, Berkey CS. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J Clin Periodontol.* August 1990;17(7):446–53.