

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto



**Untersuchung der Frequenz von Wundheilungsstörungen nach operativer
Entfernung von Weisheitszähnen mit und ohne perioperative
Antibiotikaphylaxe**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benedikt Niegel

aus Wolfratshausen

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Tröltzsch

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Jennifer Spiegel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Paris Liokatis

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.2023

Zusammenfassung

Die Extraktion von Weisheitszähnen stellt einen der häufigsten Eingriffe der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. Bei einem bedeutenden Anteil der Eingriffe kommt es postoperativ zu entzündlichen Wundheilungsstörungen, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen können. Ob durch eine perioperative prophylaktische Antibiotikagabe die Häufigkeit des Auftretens von Wundheilungsstörungen verringert werden kann, ist obgleich zahlreicher Studien bislang nicht eindeutig geklärt. Die deutliche Mehrzahl der bisherigen Studien zu diesem Thema untersuchte die Wirkung einer Antibiotikaphylaxe unter idealisierten Studienbedingungen mit verhältnismäßig geringen Probandenzahlen. Das Ziel dieser Arbeit war es in einem Real-Life Setting zu untersuchen, inwiefern sich durch eine perioperative prophylaktische Antibiotikagabe die Frequenz von entzündlichen Wundheilungsstörungen nach operativer Weisheitszahnentfernung verringern lässt. Es konnten 234 Probanden, welchen ein bis vier Weisheitszähne entfernt wurden, in die Datenerhebung eingeschlossen werden. An drei Terminen wurden Daten erfasst. Am Operationstermin wurden Angaben zu Anzahl und Lokalisation der entfernten Weisheitszähne sowie zu einer möglichen Antibiotikaphylaxe erhoben. Am ersten und zweiten Kontrolltermin wurden Angaben zum Genesungsverlauf und zum Status der Extraktionswunden erfasst. Anhand der gesammelten Daten wurde der Effekt einer perioperativen Antibiotikaphylaxe auf das postoperative Outcome insbesondere im Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens entzündlicher Wundheilungsstörungen, die Entwicklung der postoperativen Schneidekantendistanz, die Ausprägung des postoperativen Schmerzempfindens und der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen statistisch untersucht. In der Antibiotikagruppe, welche eine perioperative Antibiotikaphylaxe erhielt, waren im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche kein Antibiotikum erhielt, zum ersten Nachkontrolltermin zwei bis vier Tagen nach dem Eingriff signifikant weniger Probanden von einer entzündlichen Wundheilungsstörung betroffen. Des Weiteren verringerte eine Antibiotikaphylaxe das unmittelbar postoperative Schmerzempfinden signifikant. Unter Beachtung der bekannten Risiken einer prophylaktischen Antibiotikatherapie, der uneinheitlichen Studienlage sowie der Tatsache, dass bestehende Wundinfektionen meist unkompliziert mittels einer therapeutischen Antibiotikagabe behandelt werden können, kann jedoch eine standardmäßig durchgeführte Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen nicht empfohlen werden. Weitere groß angelegte, prospektive Studien in einem praxisnahen Setting sind notwendig um die Ergebnisse der bisherigen, unter idealisierten Bedingungen, durchgeführten Studien zu verifizieren.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung der Weisheitszahnentfernung.....	1
1.2 Anatomische Grundlagen.....	1
1.3 Indikationen zur Weisheitszahnextraktion.....	4
1.3.1 Unterscheidung zwischen prophylaktischer und therapeutischer Indikation	4
1.3.2 Komplikationen infolge des Belassens von Weisheitszähnen	5
1.4 Ablauf und Komplikationen der Weisheitszahnentfernung.....	9
1.4.1 Anästhesieform.....	9
1.4.2 Operationstechniken und Wundversorgung	10
1.4.3 Mögliche perioperative Komplikationen	13
1.4.3.1 Intraoperative Komplikationen	13
1.4.3.2 Postoperative Komplikationen	16
1.5 Nutzen-Risiko-Analyse von Weisheitszahnextraktionen.....	19
1.6 Antibiotikaprofylaxe im Rahmen der operativen Weisheitszahnentfernung	21
1.6.1 Praxis der Antibiotikagabe im Rahmen der Weisheitszahnextraktion.....	21
1.6.2 Gründe für eine Antibiotikaprofylaxe	22
1.6.3 Gründe gegen eine Antibiotikaprofylaxe.....	23
1.7 Ziele der Studie	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	27
2.2 Datenerhebung	29
2.2.1 Operationstermin	29
2.2.2 Nachkontrolltermine.....	31
2.3 Datenbearbeitung	31
2.4 Statistische Analysen	32
3 Ergebnisse	33

3.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	33
3.2 Schmerzentwicklung und Analgetikaverbrauch	35
3.3 Entwicklung der Kieferöffnung	36
3.4 Intraoperative Komplikationen und entzündliche Wundheilungsstörungen.....	37
3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	38
4 Diskussion	39
4.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	39
4.2 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich Schmerzen und Analgetikaverbrauch	46
4.3 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Kieferöffnung	47
4.4 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von entzündlichen Wundheilungsstörungen	48
4.5 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	49
4.6 Stärken und Limitierungen.....	51
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	53
Abkürzungsverzeichnis	VI
Literaturverzeichnis.....	VII
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	XXV
Tabellenverzeichnis	XXV
Abbildungsverzeichnis.....	XXV
Danksagung.....	XXVI
Eidesstattliche Versicherung	XXVII

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulin verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Weisheitszahnentfernung

Die Entfernung von Weisheitszähnen stellt einen der häufigsten Eingriffe in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) sowie in der Oralchirurgie dar und ist daher von großer Relevanz [1-3]. In Deutschland werden jährlich über eine Million Weisheitszähne entfernt [4, 5]. Hierbei ist hervorzuheben, dass der Eingriff insbesondere an jungen Menschen im erwerbsfähigen Alter durchgeführt wird. Das durchschnittliche Alter von Patienten, denen einer oder mehrere Weisheitszähne entfernt werden, liegt bei etwa 20 - 30 Jahren [6-11]. In der Altersgruppe von 16 - 21 Jahren sind etwa 95 % der extrahierten Zähne dritte Molaren [12]. Ein Review aus dem Jahr 2018 ergab, dass bei fast 70 % der Studienteilnehmer mit 38 Jahren bereits eine Weisheitszahnentfernung vorgenommen wurde [2].

Gesundheitspolitisch ist die Weisheitszahnentfernung von großer Bedeutung, da dieser Eingriff aufgrund seiner Häufigkeit hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursacht: In den USA werden beispielsweise jährlich zehn Millionen Weisheitszahnextraktionen an fünf Millionen Patienten durchgeführt, woraus sich Kosten in Höhe von über drei Milliarden US-Dollar ergeben [13, 14]. Über die Hälfte aller berufstätigen Patienten, an welchen eine Weisheitszahnextraktion durchgeführt wird, sind zudem für mindestens einen Tag nach der Behandlung nicht arbeitsfähig, was zu weiteren Kosten führt [15-18]. Die durchschnittliche Anzahl an Krankheitstagen liegt bei 2,5 bis drei Tagen [16, 17]. Ein geringer Prozentsatz der Patienten fällt sogar vier bis sechs Tage aus, was von großer volkswirtschaftlicher Bedeutung ist [15, 18].

1.2 Anatomische Grundlagen

Weisheitszähne, auch dritte Molaren genannt, sind die achten Zähne der Zahnreihe. Sie besitzen unter den Zähnen die größte Variabilität in Bezug auf ihre anatomische Kronen- und insbesondere Wurzelform sowie auf ihre Durchbruchzeit und Lage im Kiefer [19, 20]. Als Folge der zivilisationsbedingten, veränderten Ernährungsgewohnheiten des Menschen, die sich vor allem durch eine geringere Abrasivität der zugeführten Nahrungsmittel auszeichnen, werden in der Regel keine großen Kaukräfte mehr benötigt [21]. Durch die dadurch geringere interapproximale Attrition wird keine relevante Mesialdrift der Zahnreihe mehr verursacht [22]. Zudem verringerte sich die Größe des Kiefers im Laufe der Evolution [23]. Daher ergibt sich

ein verkleinertes sagittales Platzangebot, wodurch der Durchbruch der Weisheitszähne in vielen Fällen unmöglich gemacht wird [21, 24].

Agenesie. Häufig sind ein oder mehrere Weisheitszähne nicht angelegt [25]. Die Nichtanlage von einem oder mehreren dritten Molaren wird in der Literatur mit einer Prävalenz zwischen 20,6 % und 24,8 % angegeben; bei Frauen scheinen Nichtanlagen häufiger vorzukommen [26]. Somit sind Weisheitszähne die am häufigsten nicht angelegten Zähne [27-31].

Durchbruchszeit. Das durchschnittliche Alter beim Durchbruch der dritten Molaren liegt zwischen 16 - 26 Jahren [32-40]. Allerdings können Weisheitszähne auch zu einem deutlich späteren Zeitpunkt noch die Okklusionsebene erreichen oder zumindest partiell eruptieren, auch wenn sie bis zum Beginn der zweiten Lebensdekade noch vollständig impaktiert waren [41-44]. Aufrecht im Knochen stehende dritte Molaren sollten daher bei jüngeren Patienten immer als potentiell eruptierende Zähne angesehen werden [44, 45].

Lagetypen. Bezüglich der Lokalisation von Weisheitszähnen im Kieferknochen werden verschiedene Lagetypen unterschieden. Als retiniert wird ein Zahn bezeichnet, der die Okklusionsebene nicht erreicht [46, 47]. Es wird zwischen der vollständigen und der partiellen Retention unterschieden. Bei einer vollständigen Retention liegt keinerlei Verbindung des Zahnes zur Mundhöhle vor [46, 48]. Bei einer partiellen Retention steht der retinierte Zahn beispielsweise über den Kronenteil oder den Parodontalspalt des benachbarten Zahnes in Kontakt zur Mundhöhle [46, 48]. Ein Sonderfall einer Retention liegt bei einer Impaktion vor. Diese besteht, wenn ein Zahn vollständig von Knochen umgeben ist [46].

Die Gründe für die häufige Retention von Weisheitszähnen im Kieferknochen sind vielfältig: Durch den evolutionsbedingten Platzmangel, der Blockade durch andere Zähne oder eine abnorme Lage des Zahnkeims kann es zu Problemen bei der Eruption kommen [48, 49]. Bis zu 98 % aller impaktiert bleibenden Zähne sind Weisheitszähne, wobei Oberkieferweisheitszähne häufiger betroffen sind als die dritten Molaren des Unterkiefers [50-52]. Bei über 80 % der jungen Erwachsenen ist mindestens ein Weisheitszahn retiniert, wovon im weiteren zeitlichen Verlauf ein Großteil der Zähne retiniert bleibt [41, 53]. Neben dem evolutionsbedingten Platzmangel tragen die Möglichkeiten der modernen Zahnmedizin und der damit einhergehende Erhalt der meisten ersten und zweiten Molaren dazu bei, dass der Anteil retinierter Weisheitszähne zunimmt, da diese nicht mehr in die durch Zahnverlust entstandenen Lücken aufwandern können [23, 54, 55].

Als verlagert wird ein Zahn bezeichnet, dessen Lage im Knochen von der anatomisch korrekten Durchbruchsrichtung abweicht [46, 48]. Es wird zwischen acht Verlagerungstypen

unterschieden, wobei die Einteilung nach der Ausrichtung der Zahnachse erfolgt: Daher wird zwischen einer vertikalen, mesioangulären, distoangulären, mesiohorizontalen, distohorizontalen, lingual-horizontalen, faziohorizontalen und ektopen Lage differenziert (siehe Abb. 1) [56]. Mesioanguläre und vertikale Verlagerungen treten am häufigsten auf [56].

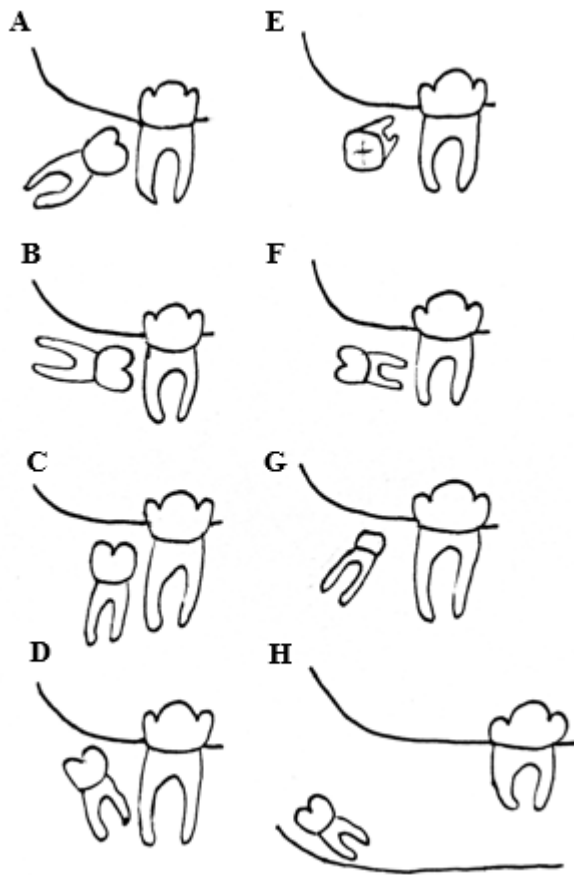


Abbildung 1: Arten der Verlagerung am Beispiel der Weisheitszähne des Unterkiefers: A: mesioangulär, B: mesiohorizontal, C: vertikal, D: distoangulär, E: faziohorizontal, F: distohorizontal, G: lingual-horizontal, H: ektop. Darstellung in Anlehnung an Farish und Bouloux [56].

Im Unterkiefer unterteilt man die Lage von Weisheitszähnen zudem nach der Klassifikation von Gregory und Pell (siehe Abb. 2) [57]. Befindet sich die Krone des Weisheitszahnes vollständig anterior des Ramus mandibulae, so liegt eine Klasse 1 vor. Befindet sich etwa die Hälfte der Zahnkrone innerhalb des Ramus mandibulae, dann handelt es sich um Klasse 2. Klasse 3 nach Gregory und Pell liegt vor, wenn sich die komplette Krone innerhalb des Ramus mandibulae befindet.

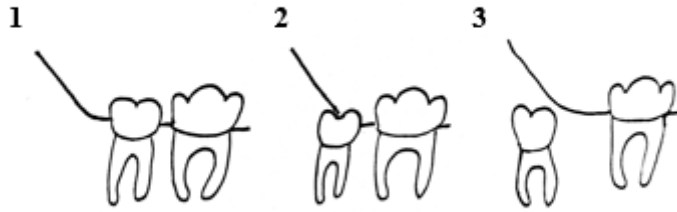


Abbildung 2: Lage der Unterkieferweisheitszähne nach Gregory und Pell. Darstellung in Anlehnung an Farish und Bouloux [56]

1.3 Indikationen zur Weisheitszahnextraktion

1.3.1 Unterscheidung zwischen prophylaktischer und therapeutischer Indikation

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) aus dem Jahr 2019 unterscheidet nicht mehr zwischen prophylaktischen und therapeutischen Indikationen von Weisheitszahnentfernungen, da gemäß der DGMKG auch symptomlose Weisheitszähne zu einem relevanten Anteil zu dem Zeitpunkt der Extraktion bereits Pathologien aufweisen oder Nachbarzähne in ihrer Gesundheit beeinträchtigen [46].

In der internationalen Literatur und im ärztlichen Alltag ist diese Einteilung jedoch weiterhin gebräuchlich. Je nach Studie variieren die Angaben zu Extraktionen aus prophylaktischen Gründen erheblich und werden in 9,2 % - 79,0 % der Fälle angegeben [8, 15, 17, 58]. Ein Grund für die Beliebtheit von frühzeitigen prophylaktischen Entfernungen von Weisheitszähnen liegt darin, dass die operative Entfernung von Weisheitszähnen im höheren Lebensalter mit einem größeren Risiko an postoperativen Komplikationen und damit verbundenen höheren Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht [12, 59-61]. Neben der unvollständigen Wurzelbildung und dem damit größeren Abstand zum N. alveolaris inferior bzw. der Kieferhöhle existieren bei jüngeren Patienten weniger präoperative Infektionen des Operationsgebiets und es liegt ein besserer allgemeiner Gesundheitszustand vor [62]. Zudem ist die Knochendichte bei jüngeren Patienten niedriger, was eine Entfernung erleichtert [63]. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten unter 25 Jahren signifikant weniger intra- und postoperative Komplikationen auftreten; die Operationszeit signifikant erniedrigt und die Anzahl an postoperativen Kontrollterminen geringer war [64-66]. Zwischen dem 17. und 24. Lebensjahr verläuft eine Entfernung besonders komplikationsarm [67-69]. Grundsätzlich sollte eine geplante prophylaktische Weisheitszahnentfernung demnach vor dem 25. Lebensjahr erfolgen [46, 64].

Eine Operation bei Patienten unter 17 Jahren verläuft ebenfalls komplikationsarm, jedoch kann häufig noch nicht abgeschätzt werden, ob eine Entfernung der Weisheitszähne wirklich nötig ist [66, 70]. Mit dem Eingriff sollte daher gewartet werden, bis die Patienten 17 Jahre oder älter sind [66].

Gründe, asymptomatische Weisheitszähne zu belassen, sind einerseits die Vermeidung von Operationsrisiken und andererseits das Bewahren der Möglichkeit, die erhaltenen Zähne gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt prothetisch nutzen zu können (wie beispielsweise für eine kieferorthopädische Einordnung, als Brückenanker oder für eine Autotransplantation) [46, 64, 71, 72].

Die Indikation zur Entfernung von Weisheitszähnen wird dementsprechend in einem großen Anteil der Fälle gestellt, um das Auftreten späterer Komplikationen in Zusammenhang mit persistierenden Weisheitszähnen zu vermeiden. Bei vielen Weisheitszahnentfernungen handelt es sich somit um elektive Eingriffe, deren Nutzen und Risiken sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen [73]. Infolge des Belassens retinierter Weisheitszähne können sich die im Folgenden beschriebenen Komplikationen ergeben, die eine Extraktion aus therapeutischen Gründen erforderlich machen [13, 74]. Sobald ein Weisheitszahn symptomatisch wird, herrscht Konsens darüber, dass dieser entfernt werden muss [74, 75]. Jährlich wird bei etwa 3 % der Menschen mit belassenen, primär symptomfreien Weisheitszähnen mindestens eine Weisheitszahnextraktion notwendig [74]. In einer finnischen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 18 Jahren kumulierte sich dies auf 64 % der zu Beginn der Studie im Durchschnitt 20-jährigen Studienteilnehmer und es wurden bis zu 73 % der zu Studienbeginn vorhandenen Weisheitszähne in diesem Zeitraum entfernt [44].

1.3.2 Komplikationen infolge des Belassens von Weisheitszähnen

Perikoronitis. Bei der Perikoronitis handelt es sich um eine Entzündung des die Krone umgebenden Weichgewebes, wobei sie als Schlupfwinkelinfektion an Kronen teileruptierter Zähne auftritt [76-79]. Die Perikoronitis kommt am häufigsten im Alter von 20 - 25 Jahren, in welchem sich häufig die dritten Molaren im Durchbruch befinden (siehe 1.2), vor [80]. Die Infektion entsteht durch den Eintritt von Bakterien und Fremdkörpern unter die Schleimhautkapuze (Operculum) des teilweise durchgebrochenen Zahnes [76, 81]. Durch die dadurch entstehende Schwellung kann gebildeter Pus nicht mehr abfließen, weshalb sich die Entzündung verschlimmert [76, 82]. Zudem kann ein mechanisches Trauma des Operculums durch den Antagonisten begünstigend auf eine Entzündung wirken [76].

Klinisch wird zwischen zwei Formen der Perikoronitis unterschieden: Die chronische Form äußert sich durch ein dumpfes Schmerzgefühl über mehrere Tage bis Monate [76]. Bei der akuten Form treten starke Schmerzen und Schwellungen auf, durch eine entzündliche Infiltration der Kaumuskulatur resultieren Kieferöffnungsbeschwerden [76, 82, 83]. Eine der gravierendsten Komplikationen der akuten Perikoronitis stellen Abszesse dar [82, 84]. Zunächst lokale Abszesse können sich unbehandelt im weiteren Verlauf zu einem parapharyngealem Abszess ausbreiten und in eine lebensbedrohliche Meningitis oder Mediastinitis übergehen [3, 79, 82].

Die Therapie einer Perikoronitis bei lokalen Beschwerden besteht in der Reinigung des entzündeten Bereichs [76]. Sobald systemische Beschwerden wie Fieber auftreten, ist eine antibiotische Therapie indiziert [76]. Nach Abklingen der akuten Beschwerden kommt eine chirurgische Entfernung der Schleimhautbedeckung (Operkulektomie) oder eine Entfernung des auslösenden Zahnes, insbesondere bei Weisheitszähnen, als Therapie in Betracht [76]. Im Falle eines durch die Perikoronitis ausgelösten Abszesses ist zuerst eine separate Behandlung erforderlich, wobei dabei nicht selten eine Operation in Narkose mit einem extraoralen Zugang notwendig ist [82]. Die Entfernung des auslösenden Zahnes erfolgt dann mit zeitlicher Verzögerung [82].

Wurzelresorption der zweiten Molaren. Dritte Molaren stehen in bis zu 90,6 % der Fälle in Kontakt zu den benachbarten zweiten Molaren [85]. Besonders bei tiefer Impaktion und einer mesiohorizontalen Retentionslage eines Weisheitszahnes ist das Risiko einer externen Wurzelresorption des zweiten Molaren erhöht [86]. Im Oberkiefer treten an 32,6 % - 33,6 % und im Unterkiefer an 47,2 % - 52,9 % der zweiten Molaren radiologisch erkennbare distale Wurzelresorptionen auf, wenn ein Weisheitszahn vorhanden ist [85, 87]. Betrifft die Resorption einen größeren Teil der Wurzelfläche, kann dies dazu führen, dass der geschädigte Zahn extrahiert werden muss [88]. In 1,5 % - 1,7 % der Fälle wird eine Resorption des benachbarten zweiten Molaren als Extraktionsindikation für Weisheitszähne angegeben [8, 9]. Dabei scheint diese Indikation häufiger zu sein, wenn nur die Indikationen für Weisheitszahnentfernungen im Unterkiefer betrachtet werden (4,9 %) [59].

Beeinträchtigung der parodontalen Gesundheit. In einer amerikanischen Studie steigerte das Vorhandensein von sichtbaren dritten Molaren das Auftreten von Sondierungstiefen über vier mm von 34,8 % auf 59,4 % der Probanden [89]. Eine deutsche Studie berichtet, dass Probanden mit impaktierten Weisheitszähnen eine im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne Weisheitszähnen 2,37-fache Odds Ratio, erhöhte Sondierungstiefen an der distalen Seite der

zweiten Molaren aufzuweisen [90]. Eine gegebenenfalls schon erfolgte parodontale Schädigung zweiter Molaren durch die dritten Molaren kann nach entsprechender Weisheitszahnextraktion reversibel sein [91, 92]. Einige Studien berichten im Gegensatz dazu, dass präoperativ gesunde zweite Molaren durch die Weisheitszahnextraktion in ihrer parodontalen Gesundheit beeinträchtigt werden können [93, 94]. Parodontale Gründe werden bei 0,4 % - 7,1 % der Weisheitszahnextraktionen als Operationsindikation genannt [9, 17, 58].

Kariöse Schädigung und Pulpitis. Ist ein Weisheitszahn tief kariös zerstört oder liegt im weiteren Verlauf eine Pulpitis vor, die nicht therapierbar ist, können dies Extraktionsindikationen darstellen [46, 95]. Untersuchungen an Patienten im höheren Lebensalter zeigten, dass rund 75 % aller Menschen mit durchgebrochenen Weisheitszähnen bis zum 75. Lebensjahr eine kariöse Läsion an diesen Zähnen entwickelten [95]. Das Risiko einer kariösen Läsion steigt mit dem Alter [96]. In einer finnischen Studie mit einer Kohorte von über 30-jährigen Patienten waren fast 70% der eruptierten Weisheitszähne von Karies befallen [97]. Eine andere Studie gibt die Prävalenz von kariösen Läsionen an Weisheitszähnen bei Patienten von 25 - 32 Jahren mit etwa 43 % an, wobei das Risiko für eine kariöse Läsion an den unteren Weisheitszähnen größer als an den oberen Weisheitszähnen ist [98]. Infolge des Belassens der Weisheitszähne besteht zudem die Gefahr der kariösen Schädigung der benachbarten zweiten Molaren, was eine Restauration dieser Zähne bis hin zu deren Entfernung nach sich ziehen kann [96, 99]. Ein großer Anteil (37,9 % - 52,0 %) aller zweiten Molaren im Unterkiefer, die in Beziehung zu einem dritten Molaren stehen, sind von einer distalen kariösen Läsion betroffen [96, 100]. Liegt bereits eine kariöse Läsion an einem Weisheitszahn vor, so steigt die Prävalenz von Karies am Nachbarzahn auf 98,0 % - 99,0 % [98].

Schmerz. Eine weitere Komplikation belassener Weisheitszähne stellt das Auftreten von unspezifischen Gesichtsschmerzen dar [8]. Unklare Gesichtsschmerzen treten vor allem in Bezug zu oberen impaktierten Weisheitszähnen auf [101]. Eine Erklärung für die Entstehung von Schmerzen aufgrund impaktierter Oberkieferweisheitszähne besteht darin, dass im Bereich des Tuberculum maxillae eine starke Vaskularisation sowie hohe Level an Zytokinen und Nervenwachstumsfaktoren vorhanden sind, die entscheidend für Schmerzentstehung und Hypersensibilität sind [102]. Häufig werden jedoch Beschwerden im Rahmen einer craniomandibulären Dysfunktion fälschlicherweise auf vorhandene Weisheitszähne zurückgeführt [103]. Für Schmerzzustände als Extraktionsindikation finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur: Je nach Studie wird die Häufigkeit mit 3,1 % - 23,2 % der Extraktionsfälle angegeben [8, 17, 104].

Dentogene Zysten. Bei 0,8 % - 13,3 % aller Patienten mit belassenen retinierten Weisheitszähnen liegt, abhängig vom Alter, eine im Bezug zu einem dritten Molaren stehende dentogene Zyste vor [8, 105-107]. Dabei können diverse Arten von odontogenen Zysten vorliegen. An dritten Molaren treten am häufigsten radikuläre Zysten, gefolgt von follikulären Zysten und odontogenen Keratozysten auf [106]. Dabei treten Zysten signifikant häufiger im Unterkiefer auf [13, 105, 106, 108, 109]. Grundsätzlich stellt jede Zyste, welche in Zusammenhang mit einem Weisheitszahn steht, eine Extraktionsindikation dar, da im weiteren zeitlichen Verlauf potentiell gefährliche Komplikationen wie ein übermäßiges Wachstum der Zyste mit Schädigung umgebender Strukturen oder in sehr seltenen Fällen eine Entwicklung eines Tumors auf Boden der belassenen Zyste entstehen können [110, 111].

Neoplasien. Eine seltene Komplikation von belassenen retinierten Weisheitszähnen stellt die Entwicklung von Neoplasien dar. In großen retrospektiven Untersuchungen von 7.782 beziehungsweise 9.994 entfernten Weisheitszähnen wurde festgestellt, dass in 0,6 % - 0,8 % der Fälle ein in Beziehung zu dem extrahierten Weisheitszahn stehender benigner, sowie bei bis zu 0,02 % der dritten Molaren ein maligner Tumor vorlag [105, 109]. Ameloblastome stellen dabei die häufigste Neoplasie dar, wobei sie in Zusammenhang zu 0,3 % - 1,0 % aller retinierten Weisheitszähne auftreten [105, 109, 112]. Stoelinga et al. heben jedoch hervor, dass viele Ameloblastome zwar im Bereich von retinierten Weisheitszähnen auftreten, diese jedoch nicht der Auslöser für deren Auftreten waren [113]. Weitere Neoplasien sind odontogene Myxome, odontogene Fibrome und das Zementoblastom (in absteigender Häufigkeit des Auftretens) [105]. Das Risiko einer Neoplasieentstehung ausgehend von einem impaktierten Weisheitszahn steigt mit höherem Lebensalter und der damit erhöhten Retentionsdauer [105]. In Zusammenhang mit Unterkieferweisheitszähnen treten mehr Neoplasien auf als bei Weisheitszähnen des Oberkiefers [109].

Kieferorthopädische Komplikationen. Inwiefern das Belassen dritter Molaren, insbesondere im Unterkiefer, zu frontalem Engstand oder zu Retentionsproblemen nach abgeschlossener kieferorthopädischer Therapie führen kann, ist Gegenstand einer regen Diskussion: Während einige Studien nahelegen, dass belassene Weisheitszähne einen, meist nicht signifikanten, Effekt auf das Entstehen von frontalem Engstand haben können [114-116], scheinen mehr Studien zu dem Ergebnis zu kommen, dass eine prophylaktische Entfernung aufgrund der Sorge vor einem möglicherweise entstehenden Engstand nicht indiziert ist [117-124]. Des Weiteren werden Weisheitszähne routinemäßig sechs bis zwölf Monate vor oder während

kieferorthopädischen Operationen entfernt, um das Risiko für schlechte Osteotomieergebnisse und postoperativen Komplikationen zu verringern [125-127].

Erhöhte Frakturgefahr. In Fällen von erhöhter Krafteinwirkung auf den Kieferwinkelbereich ließ sich außerdem eine erhöhte Frakturanfälligkeit des Unterkiefers durch retinierte Weisheitszähne feststellen [2]. Patienten mit einem retinierten dritten Molaren im Kieferwinkel besitzen ein im Vergleich zu Patienten ohne retinierten unteren Weisheitszahn 1,9-fach erhöhtes Frakturrisiko [128]. Die Krafteinwirkung, die notwendig ist, um einen Kieferbruch bei Patienten mit retinierten Zähnen zu verursachen, reduziert sich auf etwa 60 % des Wertes, der in einem Kiefer mit vollständig durchgebrochenen Weisheitszähnen notwendig ist [129]. Die Lage des Zahnes beeinflusst dabei das Frakturrisiko: Eine mesioanguläre Retentionslage macht den Unterkiefer besonders frakturanfällig [128].

1.4 Ablauf und Komplikationen der Weisheitszahnentfernung

1.4.1 Anästhesieform

Wurde die Entscheidung für einen Eingriff zur Weisheitszahnentfernung getroffen, kann dieser sowohl unter Lokalanästhesie, Lokalanästhesie mit zusätzlicher Analgosedierung oder unter Narkose stattfinden [46, 56, 130-132].

Die Wahl der Anästhesieform hängt von diversen Faktoren wie der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, der Anzahl und der Schwierigkeit der Lage der zu entfernenden Zähne, dem Patientenwunsch und den finanziellen Möglichkeiten des Patienten ab [132, 133]. Zudem kann eine große Angst vor dem Eingriff eine Operation unter Analgosedierung oder Narkose erforderlich machen [134, 135]. Aufgrund des geringeren Risikos von Komplikationen und der geringeren Kosten sollte, wann immer es möglich ist, keine Narkose, sondern eine Analgosedierung oder eine reine Lokalanästhesie zur Anwendung kommen [136-138]. Für die meisten Patienten ist eine Extraktion unter Lokalanästhesie die beste Wahl [46, 133, 139].

Lokalanästhesie. Lokalanästhetika vom Amid-Typ sind heute die gängigsten Medikamente zur Anästhesie in der Zahnmedizin [140]. Dazu zählen das weltweit am häufigsten verwendete Lidocain und das in Deutschland gebräuchlichste Articain [140, 141]. Dieses ist in der Regel mit einem Vasokonstriktorzusatz im Verhältnis 1:200 000 oder 1:100 000 versetzt [141]. Die Anästhesietechniken zur Entfernung von Weisheitszähnen in Mandibula und Maxilla unterscheiden sich. Im Unterkiefer kommt eine Leitungsanästhesie in Form einer Blockade des Nervus (N.) alveolaris inferior meist in Kombination mit einer Infiltrationsanästhesie zur

Anwendung [56, 142]. Im Oberkiefer kommt eine Infiltrationsanästhesie zum Einsatz, welche im Vestibulum und am harten Gaumen appliziert wird [143].

Analgesedierung. Bei der Analgesedierung wird dem Patienten vor Behandlungsbeginn zusätzlich zur Lokalanästhesie meist per os oder intravenös ein sedierendes Medikament verabreicht [141, 144, 145]. Auch eine intramuskuläre oder rektale Verabreichung ist möglich [141]. In Deutschland kommen zur Sedierung vor allem das Benzodiazepin Midazolam und das Narkotikum Propofol zum Einsatz [146, 147]. Die Patienten befinden sich dadurch in einem Bewusstseinszustand, in dem Wahrnehmungen je nach Tiefe der Sedierung nur gedämpft wahrgenommen werden, sie sind jedoch zu keinem Zeitpunkt der Behandlung bewusstlos und können selbstständig atmen [144, 145]. Typische Komplikationen der Behandlung in Sedierung sind beispielsweise Übelkeit, das Auftreten einer Atemdepression oder ein ungewolltes Abgleiten der Patienten in einen tieferen Sedierungszustand bzw. in die Bewusstlosigkeit [148].

Narkose. Im Falle einer Narkosebehandlung werden die Patienten mittels einer Kombination von Anästhetika in eine tiefe Bewusstlosigkeit versetzt, aus der sie auch durch Schmerzreize nicht erweckbar sind [149, 150]. Aufgrund des durch die Medikation stark verminderten Atemantriebes ist eine externe Beatmung, beispielsweise mittels einer Intubation, notwendig [150]. Komplikationen einer Narkosebehandlung reichen von respiratorischen über kardiologische Beschwerden bis zum Tod [149, 151]. Viele Studien untersuchten die Mortalität zahnärztlicher Narkosebehandlungen, dabei ergab sich eine durchschnittliche Todesrate von 0,8 - 7,0 auf 1 000 000 Behandlungen [152-157]. Die Wahrscheinlichkeit einer letalen Komplikation erscheint anhand dieser Zahlen verschwindend gering, ist aber umso bedeutender, da die meisten Patienten keine vorbestehende Erkrankungen aufweisen und häufig im Kindes- oder Jugendalter sind [149].

1.4.2 Operationstechniken und Wundversorgung

Bei den meisten Eingriffen handelt es sich um die Entfernung von retinierten oder teilretinierten Weisheitszähnen [48]. Daher ist im Rahmen der Zahnentfernung vor allem im Unterkiefer meist eine Osteotomie und/oder ein Zertrennen des Weisheitszahnes nötig [56, 82]. Bei ausreichend durchgebrochenen dritten Molaren ist auch eine Entfernung mittels Hebel und Zange möglich [158]. Die Mehrzahl der Eingriffe findet ambulant statt, bei schweren Allgemeinerkrankungen des Patienten oder im Falle von Komplikationen kann eine stationäre Behandlung notwendig sein [46].

Vorgehen bei den Weisheitszähnen des Unterkiefers. Der Zahnfleischrandschnitt mit distalem Entlastungsschnitt wird im Unterkiefer am häufigsten verwendet [159, 160]. Dabei wird distal des zweiten Molaren ein Mukoperiostlappen gebildet und der Knochen dargestellt [56, 82, 83]. Es ist wichtig, dass die Schnitfführung mehr buccal als lingual geführt wird, um eine Schädigung des oberflächennah verlaufenden N. lingualis vorzubeugen [56, 83]. Um eine bessere Übersicht über das Operationsgebiet zu erhalten, kann eine mesiale Entlastung im Bereich des zweiten Molaren in Richtung des Vestibulums erfolgen [56, 82].

Zum Abhalten des Mukoperiostlappens wird typischerweise ein Langenbeck-Haken eingesetzt [82]. Nun wird beispielsweise mit einer Kugelfräse unter Wasserkühlung oder einem Meißel, der den Weisheitszahn umgebende Knochen vorsichtig bis zum Zahnäquator abgetragen [56, 82, 83]. Das Fräsinstrument sollte dabei nicht nach lingual abgleiten, um eine Schädigung des N. lingualis zu vermeiden [83, 161]. Ein subperiostal auf der lingualen Seite eingebrachtes Instrument, wie z. B. ein Raspatorium, kann zusätzlich den N. lingualis schützen [83, 161, 162]. Nach weitestgehender Freilegung des Zahnes sollte dieser zertrennt werden, um die Entfernung mittels Hebel zu erleichtern [56, 161]. Ist nach Auswertung des vor der Operation standardmäßig angefertigten Orthopantomogramms (OPG) die Lage des N. alveolaris inferior unklar oder lässt sich bereits eine problematische Lagebeziehung erkennen, kann eine weiterführende Bildgebung sinnvoll sein [46, 163, 164]. Dreidimensionale bildgebende Verfahren wie beispielsweise eine digitale Volumentomographie (DVT) oder eine Computertomographie (CT) können dem Operateur helfen, die Lage des Zahnes korrekt einzuschätzen und Risiken zu erkennen, die eine bestimmte Operationstechnik, wie beispielsweise eine Wurzeltrennung erforderlich machen [163, 165]. Dabei ist das DVT dem CT aufgrund der deutlich geringeren Strahlenbelastung bei ähnlicher Aussagekraft vorzuziehen [46, 163].

Einen Sonderfall stellt die Koronektomie dar, bei der im Fall von zu erwartenden Schäden am N. alveolaris inferior nur der Kronenteil des Zahnes entfernt wird und der Wurzelanteil belassen wird [46, 166].

Vorgehen bei den Weisheitszähnen des Oberkiefers. Im Oberkiefer kommt zumeist ein Zahnfleischrandschnitt mit winkelförmiger Schnitfführung zur Anwendung [56, 167]. Es wird wie im Unterkiefer ein Mukoperiostlappen gebildet [56]. Im Oberkiefer wird der Mukoperiostlappen aus Platzgründen mit einem kleinen Instrument wie z. B. einem Raspatorium abgehalten [56, 168]. Der distale Entlastungsschnitt findet distal der zweiten Molaren in Verlängerung zur Zahnreihe statt, während die vestibuläre Entlastung distal der

ersten Molaren angesetzt wird [56, 167]. Die Entlastung kann bei erwarteter Mund-Antrum-Verbindung (MAV) zur Vereinfachung der Deckung auch an den ersten Molaren erfolgen [167]. Wird nach einem präoperativ angefertigtem OPG eine problematische Lagebeziehung zur Kieferhöhle erwartet, können auch hier zusätzlich durchgeführte bildgebende Verfahren (DVT/CT) genauere Lageinformationen liefern [46, 163, 164, 169]. Im Oberkiefer können über die Hälfte aller retinierten dritten Molaren nach der Schleimhautoffnung allein mit der Hilfe eines Hebels entfernt werden [170]. In knapp 40 % der Fälle ist zusätzlich eine Osteotomie notwendig und in seltenen Fällen (4,9 %) muss neben der Osteotomie auch ein Zertrennen des Zahnes erfolgen [170]. Sollte eine Osteotomie notwendig sein, so ist diese in der Regel nur von geringem Umfang, da die meisten Zähne bukkal inkliniert sind und die Knochenlamelle sehr dünn ist [56]. Zur Osteotomie wird nur selten ein Bohrer benötigt, meist reichen Handinstrumente wie Meißel oder Hebel aus [56]. Bei der weniger häufigen palatinalen Inklination des Weisheitszahnes muss aufgrund der größeren Knochenbedeckung mehr Knochen entfernt werden [56]. Eine Trennung des Zahnes ist im Gegensatz zum Unterkiefer zu vermeiden, da dies das Risiko für eine Verlagerung von Zahnteilen in Nachbarstrukturen erhöht [56].

Wundversorgung. Grundsätzlich wird bei der Versorgung von Extraktionswunden zwischen einer geschlossenen (primäre Wundheilung), einer halboffenen und einer komplett offenen Wundversorgung (beides sekundäre Wundheilung) unterschieden [171-173]. Hauptsächlich kommen die geschlossene und die halboffene Wundversorgung (mit einer oder mehreren adaptierenden Nähten) zum Einsatz, obwohl auch die offene Wundversorgung zu guten Resultaten führen kann [171, 174]. Eine offene Wundheilung ist allerdings auf Fälle beschränkt, in denen eine minimal traumatische Operation möglich war, und wird daher nach Weisheitszahnentfernungen kaum angewendet [56, 174]. Vor jeder Art der definitiven Wundversorgung müssen scharfe Knochenkanten geglättet werden [56, 175]. Das Extraktionsgebiet sollte zudem von Knochen- und Zahnpartikeln gesäubert werden [56]. Des Weiteren müssen alle Teile des Zahnfollikels mittels Kürettage entfernt werden, um das spätere Auftreten von möglicherweise daraus entstehenden Zysten zu verhindern [56, 176].

Die Wundränder werden in der Regel mittels Einzelknopfnähten adaptiert und die Wundheilung erfolgt meist geschlossen [167]. Im Oberkiefer muss nach der Entfernung des Zahnes das Bestehen einer MAV überprüft werden [56, 168]. Eine MAV sollte umgehend dicht verschlossen werden, wenn keine Sinusitis oder andere Pathologie wie beispielsweise ein Tumor vorliegt, um das Entstehen einer Sinusitis zu verhindern [177, 178]. Der Wundverschluss erfolgt vor allem im Unterkiefer häufig halboffen: Eine Drainage in Form

eines Gazestreifens oder einer Gummilasche wird dabei im Bereich des vestibulären Entlastungsschnittes eingebracht [167].

Bei Patienten, welche eine positive Antiresorptivaanamnese aufweisen oder eine Radiatio im Kopfbereich erhalten (haben), sollte immer ein primärer dichter Verschluss mit plastischer Deckung der Extraktionswunde erfolgen, um schwerwiegenden Komplikationen wie Osteomyelitis oder Osteonekrose vorzubeugen [179-181].

Wurde eine Wunddrainage eingelegt, so wird diese nach zwei bis drei Tagen entfernt [167]. In der Regel werden nach sieben Tagen die Nähte entfernt [182, 183].

1.4.3 Mögliche perioperative Komplikationen

Zu den häufigsten postoperativen Begleiterscheinungen einer Weisheitszahnextraktion zählen Schwellungen, Schmerzzustände und das Auftreten einer Kieferklemme [3, 184, 185]. Da diese Zustände jedoch bis zu einer gewissen Ausprägung keinen abnormen Verlauf darstellen, sondern die Regel sind, werden sie im Folgenden nicht zu den Komplikationen im engeren Sinn gezählt [3]. Insgesamt treten bei der Extraktion von Weisheitszähnen der Maxilla weniger Komplikationen auf, als dies in der Mandibula der Fall ist [6, 7, 186, 187]. Intraoperative Komplikationen sind im Oberkiefer häufiger als im Unterkiefer, während postoperativ die Komplikationen im Unterkiefer die des Oberkiefers überwiegen [6, 7, 59]. Vermutlich beruht dies auf dem größeren Operationstrauma im Unterkiefer aufgrund der höheren Operationsschwierigkeit [56]. Der Knochen des Oberkiefers ist weniger dicht und daher weicher als der Knochen des Unterkiefers [188]. Es befinden sich weniger große Blutgefäße und Nervenstränge in Beziehung zu den oberen Weisheitszähnen als zu den unteren Weisheitszähnen, was zusammen mit der deutlich geringeren Knochenbedeckung (siehe 1.5.2) eine Entfernung erleichtert [188].

Im Folgenden werden die gängigsten intra- und postoperativen Komplikationen beschrieben, wovon die meisten mit einer sehr geringen Häufigkeit von teilweise unter 1 % angegeben werden: Am bedeutendsten sind dabei die am häufigsten auftretenden entzündlichen Wundheilungsstörungen [59, 60, 189].

1.4.3.1 Intraoperative Komplikationen

Starke Blutungen. Überdurchschnittlich starke Blutungen treten sowohl intra- als auch postoperativ auf, wobei sie intraoperativ vor allem im Unterkiefer vorkommen [15, 59, 190].

Ein erhöhtes Patientenalter sowie stark impaktierte Zähne wirken begünstigend auf die Entstehung starker Blutungen [3]. Neben lokalen Faktoren wie dem Ausmaß des Weichgewebs- und Knochentraumas sind systemische Faktoren wie Gerinnungsstörungen (angeboren oder medikamentös bedingt) risikobestimmend [3, 191]. Sie treten bei 0,5 % - 1,1 % der Patienten auf [192, 193].

Mund-Antrum-Verbindung. Die MAV stellt eine Komplikation der Weisheitszahnentfernung im Oberkiefer dar [7]. Eine MAV ist definiert als eine unphysiologische Verbindung der Kieferhöhle mit der Mundhöhle [3]. Durch diese Verbindung können Bakterien aus der Mundhöhle in den Sinus maxillaris gelangen und dort eine Sinusitis auslösen [178]. Im Rahmen einer Weisheitszahnextraktion kann diese Komplikation auftreten, wenn die Wurzeln des zu entfernenden Zahnes in enger Beziehung zu der Kieferhöhle stehen [170]. Diese anatomische Gegebenheit liegt bei Weisheitszähnen des Oberkiefers in über 75 % der Fälle vor [170]. Zusätzlich muss die Knochenlamelle, die den Weisheitszahn von der Kieferhöhle trennt, sehr dünn oder teilweise resorbiert sein, um bei einer Entfernung des Zahnes die Kieferhöhle eröffnen zu können [194]. Eine Eröffnung der Kieferhöhle kommt, obgleich der sehr häufigen engen Beziehung zwischen Zahnwurzeln und Antrum, nur in 0,3 % - 11,3 % der Fälle vor [8, 59, 194, 195]. Dabei ist zu beachten, dass die tatsächliche Häufigkeit dieser Komplikation höher sein könnte, da eine MAV, welche kleiner als zwei mm im Durchmesser ist, oftmals nicht bemerkt wird und sich von selbst verschließen kann [3, 178]. Liegt eine MAV vor, sollte ein dichter Wundverschluss erfolgen und ein zweiwöchiges Schnäuz- und Sportverbot ausgesprochen werden [3, 56, 178, 196]. Wird eine MAV nicht zeitnah verschlossen, so kann sich eine oroantrale Fistel mit dem Risiko einer chronischen Sinusitis ausbilden [3, 178, 196, 197].

Kiefer- und Tuberfraktur. Im Rahmen einer großflächigen Osteotomie mit Ausdünnung der Mandibula im Bereich des zu entfernenden Weisheitszahnes kann es zu Frakturen kommen: Die Unterkieferfraktur ist eine sehr seltene (0,003 % - 0,7 %), aber schwerwiegende Komplikation [8, 198-201]. Über 90 % der Unterkieferfrakturen in Zusammenhang mit Weisheitszähnen treten bei Männern mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 60 Jahren auf [202]. Ein Grund für das häufigere Auftreten von Frakturen bei männlichen Patienten liegt darin, dass diese größere Kaukräfte entwickeln können [198]. Begünstigt wird das Auftreten dieser Komplikation durch Faktoren wie ein erhöhtes Patientenalter, eine starke Atrophie des Kieferknochens oder Vorerkrankungen des Kieferknochens (Zysten, Tumoren, Osteoporose) [3, 198, 203, 204]. Im Oberkiefer kann es in seltenen Fällen (0,2 % - 0,6 %) während einer

Weisheitszahnentfernung zu einer Fraktur des Tuber maxillae kommen [8, 59]. Durch die enge Lagebeziehung zu größeren Blutgefäßen können hierbei sehr starke Blutungen auftreten, die mitunter sogar lebensbedrohlich sind und eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen können [104, 205].

Schädigung von umgebenden Strukturen, Nachbarzähnen oder Zahnrestorationen.

Durch die enge Lagebeziehung zwischen Weisheitszähnen und den benachbarten zweiten Molaren kommt es bei 0,2 % - 0,4 % der Weisheitszahnentfernungen zu Schäden an Restaurationen des benachbarten Zahnes oder auch zur Schädigung des zweiten Molaren selbst [59, 104, 192]. Dies geschieht beispielsweise durch die Anwendung eines Hebels oder durch Schädigung der Zahnwurzeln durch den Einsatz eines Bohrers im Rahmen der Osteotomie [3, 56, 206]. Selbst bei sachgemäßem Einsatz von Instrumenten kann es zur Schädigung von Nachbarzähnen kommen, wenn diese bereits kariös sind oder insuffiziente Restaurationen aufweisen [3]. Grundsätzlich können auch andere Zähne im Rahmen der Operation beschädigt werden. So können Antagonisten beschädigt werden, wenn die eingesetzte Zange ruckartig auf die entsprechenden Zähne trifft [206]. Quetschungen der Lippe durch den Hebel, sowie Verbrennungen, die durch die eingesetzten Bohrer entstehen, bleiben infolge der Anästhesie häufig zunächst unbemerkt und können einen späteren Eingriff zur Behebung der Verletzung erforderlich machen [207, 208].

Verschlucken und Aspiration. Bei Weisheitszahnentfernungen kann es zur Aspiration oder dem Verschlucken von Zähnen oder Zahnteilen kommen [3, 209]. Bei Kindern kommt dies häufiger vor als bei erwachsenen oder jugendlichen Patienten, wobei ein Gazetupfer im Rachenbereich das Risiko minimieren kann [3, 209]. Das Verschlucken von Zähnen bleibt meist folgenlos, da diese in der Regel auf natürlichem Wege ausgeschieden werden [206]. Eine Aspiration kann folgenlos bleiben und keinerlei Beschwerden verursachen, jedoch kann es zu pulmonalen Beschwerden und Pneumonien kommen [209]. Wenn unklar ist, ob ein Patient einen Zahn verschluckt oder aspiriert hat, kann eine Röntgenaufnahme des Thorax zur weiteren Diagnostik verwendet werden [206]. Die meisten aspirierten Zähne können minimalinvasiv im Rahmen einer Bronchoskopie entfernt werden, während in manchen Fällen eine operative Entfernung des Fremdkörpers mittels einer offenen Operation notwendig ist [206, 209]. Die Aspiration stellt somit eine seltene, aber schwere Komplikation dar, weshalb entfernte Zähne immer auf Vollständigkeit geprüft werden sollten [209].

Verlagerung in umgebende Strukturen. In seltenen Fällen kann bei dem Versuch einen impaktierten Weisheitszahn zu entfernen, eine Luxation des Zahnes oder von Zahnteilen in

benachbarte anatomische Strukturen erfolgen [3, 210]. Sowohl anatomische Besonderheiten, wie eine ungünstige Angulation des Zahnes, als auch eine unsachgemäße Operationstechnik können zu einer Luxation führen [3].

Im Oberkiefer kann eine Dislokation nach posterior in die Fossa infratemporalis auftreten, wenn die distale Elevation nicht mittels einem dahinter platzierten Wundhaken unterstützt wird [3, 211]. Eine zu stark nach kranial gerichtete Kraft beim Extraktionsversuch stellt den häufigsten Grund für eine Luxation von oberen Weisheitszähnen in den Sinus maxillaris dar [3].

Im Unterkiefer können dritte Molaren nach submandibulär, pterygomandibulär, sublingual und in das Spatium lateropharyngeum verlagert werden [212, 213]. Wurzeln von Weisheitszähnen des Unterkiefers können auch in den Canalis mandibulae disloziert werden, wodurch der N. alveolaris inferior geschädigt werden kann [3, 212, 214, 215].

Grundsätzlich sollten alle iatrogen dislozierten Weisheitszähne entfernt werden, da es zu weiterführenden Komplikationen wie einer Infektion oder Kieferöffnungsbeschwerden kommen kann [216]. Ein umgehender intraoperativer Versuch der Bergung des Zahnes birgt die Gefahr einer weiteren Verschlechterung der Lageposition des Zahnes [3]. Daher bietet sich eine Entfernung des verlagerten Zahnes nach vorausgegangener dreidimensionaler Bildgebung mittels CT in einem separaten Eingriff an [3, 211].

1.4.3.2 Postoperative Komplikationen

Entzündliche Wundheilungsstörungen. Da die Mundhöhle eine sauber-kontaminierte Umgebung für eine Operation darstellt, in welcher viele Bakterien physiologisch vorkommen, besteht bei einem operativen Eingriff in diesem Bereich immer ein Risiko für eine bakterielle Wundinfektion [216-218]. Infolge einer bakteriellen Infektion der Extraktionswunde kann es zu Entzündungen der Hart- und Weichgewebe kommen: Entzündliche Komplikationen nach Weisheitszahnentfernungen treten je nach Studie bei 3,8 % - 15,9 % aller Patienten auf [219-221].

Die Alveolitis stellt dabei die häufigste postoperative Komplikation überhaupt dar und ist daher von besonderer Relevanz [193]. Unter einer Alveolitis versteht man einen die Extraktionsalveole betreffenden schmerzhaften Entzündungszustand [193, 222]. Sie entsteht etwa zwei bis drei Tage postoperativ durch einen vorangegangenen Verlust des Blutkoagulums nach der Extraktion [222-224]. Begleitet wird dieser Zustand häufig von gräulichen, nekrotischen Ablagerungen in der Extraktionsalveole und einer entzündeten Gingiva im Extraktionsgebiet [222, 225]. Betroffene Patienten klagten über starke ausstrahlende Schmerzen

und haben häufig einen schlechten Geschmack im Mund [222]. Die Pathogenese dieser Komplikation ist nicht vollständig geklärt [222]. Es wird von intrinsischen und extrinsischen, bakteriellen Faktoren ausgegangen, welche zur Lyse des Blutkoagulums führen und im weiteren Verlauf für die Schmerzen verantwortlich sind [222, 226].

Neben der Alveolitis treten häufig auch andere bakterielle Wundinfektionen des Extraktionsgebietes auf, an denen sowohl aerobe als auch anaerobe Bakterien beteiligt sind [224]. Diese Wundinfektionen können unbehandelt zu Abszessen führen und sich in umgebende Strukturen wie Vestibulum, Bukkalraum, Fossa infratemporalis oder nach pterygomandibulär ausbreiten [3]. Von dort kann sich die Entzündung weiter ausdehnen und zu einer lebensbedrohlichen Mediastinitis oder Meningitis führen [3, 82].

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens entzündlicher Komplikationen wird durch diverse Faktoren beeinflusst. Im Unterkiefer treten entzündliche postoperative Komplikationen signifikant häufiger auf als im Oberkiefer [8, 59, 192, 193, 223, 227]. Ältere und weibliche Patienten besitzen ein generell erhöhtes Risiko für entzündliche Wundheilungsstörungen [64, 65, 69]. Weiterhin wird das Infektionsrisiko durch Erkrankungen, die das Immunsystem beeinträchtigen, wie z. B. Diabetes mellitus und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), durch die Einnahme bestimmter Medikamente (wie orale Kontrazeptiva oder Glukokortikoide) und Tabakkonsum erhöht [228-237]. Eine schlechte Mundhygiene wirkt sich ebenfalls negativ aus [3, 238].

Neben patientenbezogenen Faktoren sind auch die Operationsumstände für das Risiko postoperativer entzündlicher Komplikationen entscheidend. Der Schwere- bzw. Schwierigkeitsgrad des Eingriffs stellt dabei einen Faktor dar [3, 239]. Die Schwere des Operationstraumas und damit auch die Häufigkeit des Auftretens einer entzündlichen Komplikation wird hauptsächlich durch die Notwendigkeit einer Osteotomie, des Zertrennens eines Zahnes sowie durch die Operationsdauer definiert [240-242]. So lag in einer spanischen Studie die Infektionsrate bei Weisheitszahnextraktionen ohne Osteotomie bei 3,5 % und bei Zähnen, die nur mithilfe einer Osteotomie entfernt werden konnten, bei 12,7 % [240]. Der Schwierigkeitsgrad der Operation, welcher mit dem Schweregrad korreliert, spielt ebenfalls eine Rolle [242]. Zudem ist die klinische Erfahrung des Operateurs relevant: Bei Extraktionen durch unerfahrene Operateure treten signifikant häufiger entzündliche Wundheilungsstörungen auf [192].

Die Therapie entzündlicher Wundheilungsstörungen besteht je nach Ausprägung in einer Wundspülung mit Beobachtung der Situation oder einer chirurgischen Wundrevision mit einer adjuvanten Antibiotikatherapie [3, 69].

Nervschädigungen. Sowohl ein intraoperatives spitzes oder stumpfes Trauma als auch postoperativ entstehende Ödeme, Hämatome oder Wundinfektionen können Nerven im Operationsgebiet beeinträchtigen, sodass diese transient oder permanent geschädigt werden können [243, 244].

Grundsätzlich unterscheidet man bei einer Nervverletzung nach Seddon drei Schweregrade: Bei der Neurapraxie ist lediglich die Myelinscheide, welche die Nervenfasern umgibt, verletzt [245, 246]. Bei der Axonotmesis liegt eine Schädigung von Myelinscheide und Axonen vor [245, 246]. Die schwerwiegendste Form der Nervverletzung stellt die Neurotmesis dar, bei welcher der gesamte Nerv in seiner Kontinuität unterbrochen ist [245, 246]. Eine genauere Einteilung kann nach Sunderland (I-V) vorgenommen werden [247]. Alle Formen der Nervschädigung können zur Totalanästhesie des entsprechenden Nervenastes führen, wobei eine Spontanheilung nur bei der Neurapraxie und der Axonotmesis zu erwarten ist [245, 246].

Im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen ist die Schädigung von Nerven, die aus dem dritten Trigeminusast hervorgehen, besonders relevant. Eine Schädigung des N. lingualis tritt bei etwa 0,2 % - 2,1 % der Extraktionen auf, wobei in den meisten Fällen eine falsche Operationstechnik mit zu weit linguale Schnittführung verantwortlich ist [8, 15, 244, 248-250]. Der N. alveolaris inferior ist insbesondere dann gefährdet, wenn die Wurzeln eines Weisheitszahnes in enger Beziehung zu diesem stehen [249, 251]. Er wird bei Weisheitszahnextraktionen im Unterkiefer bei etwa 0,7 % - 3,6 % der Extraktionen beschädigt [8, 15, 244, 249, 250, 252].

Verletzungen von Nerven durch die Kanüle im Rahmen der Lokalanästhesie sind äußerst selten: Die Häufigkeit für ein dadurch entstandenes Nervtrauma wird mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 0,01 % für den N. lingualis und 0,1 % - 0,2 % für den N. alveolaris inferior angegeben [253, 254]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass weniger das mechanische Trauma durch die Kanüle als die Neurotoxizität des Lokalanästhetikums für die Nervschädigung verantwortlich sein könnte [255, 256].

Wird ein Nerv geschädigt, so kann dies für den betroffenen Patienten je nach betroffenem Nerv in einer Hypästhesie der Zunge, der Wangeninnenseite oder des Kinnbereiches resultieren [13]. Zudem kann der Geschmackssinn beeinträchtigt werden und es können Sprachstörungen auftreten [13, 257]. In seltenen Fällen kommt es zudem zu Dysästhesien, die sich unter anderem als stechende Schmerzen äußern und die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränken [13, 257].

Die Therapie einer Nervverletzung besteht aufgrund der antiphlogistischen, abschwellenden und neurotrophischen Wirkung initial häufig aus einer Kortikosteroidtherapie [258-263]. Die meisten Nervschädigungen sind nur vorübergehend [249]. Tritt nach etwa zwei Monaten keine

Besserung der Situation auf, kann es sinnvoll sein den Patienten an eine Klinik für eine mikrochirurgische Nervrekonstruktion zu überweisen, da bei einem Persistieren der Beschwerden über diesen Zeitraum eine Spontanheilung unwahrscheinlich ist [258, 264].

Nachblutung. Stärkere Nachblutungen sind relativ häufige Komplikationen nach einer Weisheitszahnextraktion. Sie treten bei 0,1 % - 1,5 % der Extraktionen auf [6, 8, 15, 59, 192, 219, 220, 265]. Das Risiko für postoperative Blutungen steigt mit dem Patientenalter und tritt deutlich häufiger nach Extraktionen im Unterkiefer als im Oberkiefer auf [3, 6, 7, 190]. Patienten, welche blutgerinnungshemmende Medikamente einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko perioperative Blutungen zu entwickeln [266]. Man unterscheidet nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens grundsätzlich drei Arten der Nachblutung: Bei einer Blutung unmittelbar nach der Operation ist meist eine mangelhafte Blutstillung oder eine Blutung aus Weichgewebe oder Knochen zugrundeliegend [177]. Wenn eine Nachblutung einige Stunden postoperativ auftritt, so liegt dies meist an einer reaktiven Hyperämie infolge des Abklingens der Wirkung des Vasokonstriktors des Lokalanästhetikums [177]. Bei einer Nachblutung mehrere Tage nach dem Eingriff kann dies auf einer entzündlichen Wundheilungsstörung mit Zerfall des Blutkoagulum im Extraktionsgebiet beruhen [177]. Die Therapie von Nachblutungen besteht zunächst in einer Wundkompression und der Versorgung der Wunde mit zusätzlichen Nähten [3, 265, 267]. Sollte die Blutung dennoch nicht gestillt werden können, kann eine chirurgische Wundrevision oder eine Elektrokauterisation von betroffenen Gefäßen notwendig sein [3, 267].

1.5 Nutzen-Risiko-Analyse von Weisheitszahnextraktionen

Bei der Frage nach der Entfernung eines Weisheitszahnes gilt es immer die perioperativen Komplikationen den Komplikationen infolge eines Belassens dieses Zahnes gegenüberzustellen. In Abbildung 3 ist ein Entscheidungsbaum für Weisheitszahnextraktionen dargestellt. Hat ein Patient Beschwerden aufgrund eines Weisheitszahnes, muss dieser in jedem Fall entfernt werden [3, 74, 75]. Soll ein Zahn aus prophylaktischen Gründen entfernt werden, stellt sich die Entscheidungsfindung schwieriger dar [74]. Ist eine regelrechte Einstellung des Weisheitszahnes in die Zahnreihe zu erwarten oder ist eine kieferorthopädische Eingliederung geplant, besteht keine Extraktionsindikation [268]. Auch für den Fall, dass ein Patient eine antiresorptive Therapie oder eine Radiatio im Kopfbereich erhielt, ist eine prophylaktische Entfernung eines Weisheitszahnes aufgrund des Risikos für schwerwiegende Komplikationen (Kiefernekrose, Osteomyelitis) nicht indiziert [181]. Eine Immunschwäche (z. B. durch

Diabetes mellitus, Glukokortikoidtherapie oder HIV) erhöht das Risiko für Komplikationen ebenfalls signifikant [232, 233]. Besitzt der zu entfernende Zahn eine schwierige Lageposition (ektopye Lage, tiefe Impaktion), so ist das Komplikationsrisiko ebenfalls erhöht [239]. Das Risiko für Komplikationen erhöht sich außerhalb des optimalen Altersbereiches von 17 - 24 Jahren [60, 64, 67, 68]. Sollte sich ein Patient in diesem idealen Altersbereich befinden und keiner der soeben genannten Faktoren zutreffen, besteht grundsätzlich eine Indikation zur prophylaktischen Entfernung insbesondere im Hinblick darauf, dass bei fast drei Vierteln aller zunächst symptomlosen Weisheitszähnen im weiteren Verlauf eine Entfernung aus therapeutischen Gründen erforderlich wird [44].

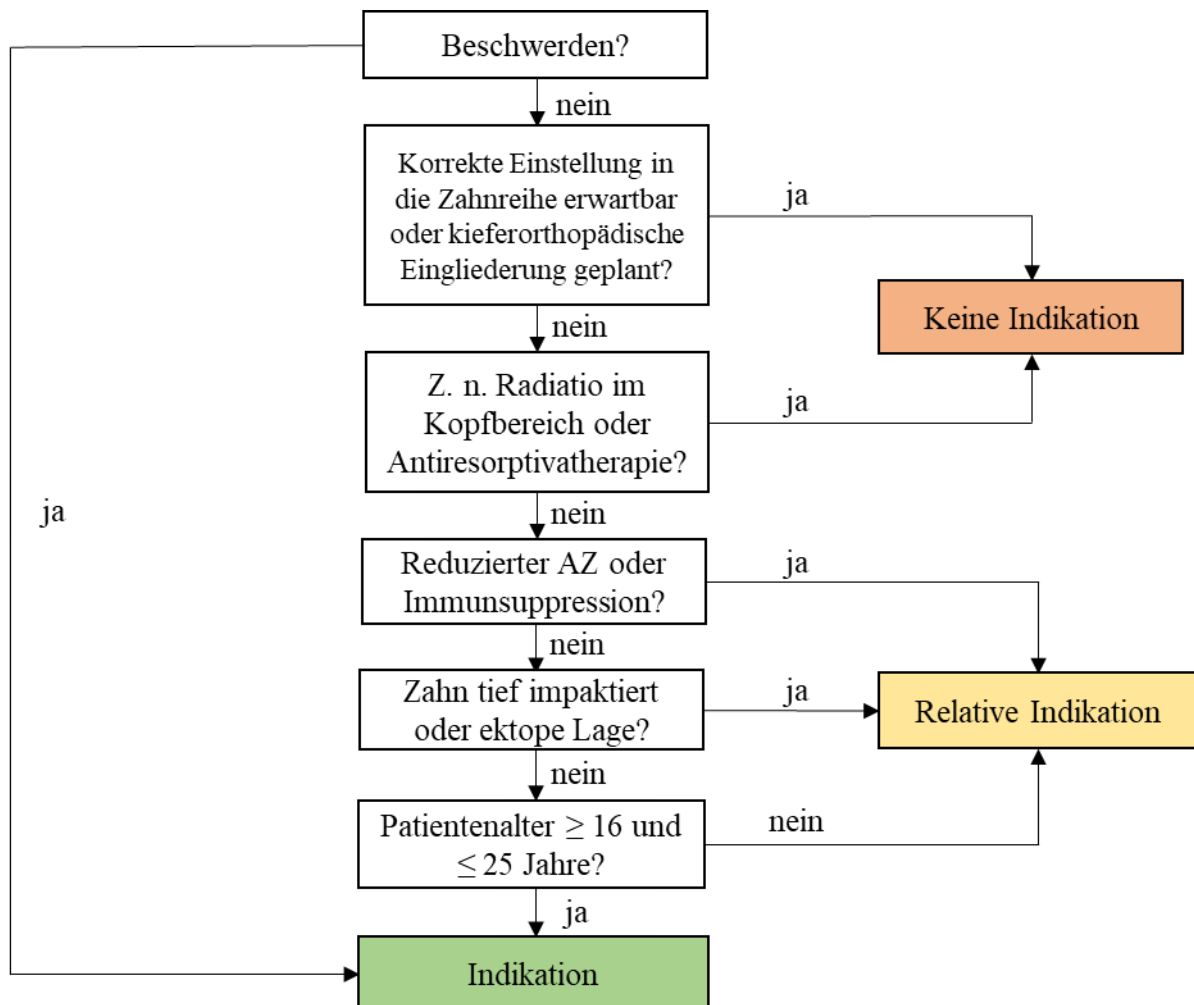


Abbildung 3: Entscheidungsbaum für die Durchführung einer Weisheitszahnextraktion

1.6 Antibiotikaprofylaxe im Rahmen der operativen Weisheitszahnentfernung

Da die häufigsten postoperativen Komplikationen der operativen Weisheitszahnentfernung aufgrund einer bakteriellen Infektion entstehen, stellt die perioperative Antibiotikaprofylaxe einen der relevantesten Ansätze dar, um ihr Auftreten zu verringern. Dies ist jedoch umstritten, da die perioperative Antibiotikaprofylaxe bei gesunden, asymptomatischen Patienten lediglich eine umstrittene Indikation besitzt und das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen besteht [269-271]. Außerdem trägt eine großzügige Verschreibung von Antibiotika zu Resistenzbildungen bei (siehe 1.7.3) [269]. Es wird angenommen, dass ungefähr ein Drittel aller Verschreibungen von Antibiotika nicht notwendig sind [272]. International werden im zahnmedizinischen Bereich zwischen 7,0 % - 11,3 % aller Antibiotika verschrieben [273-276]. In Deutschland sind es 8,8 % aller Antibiotika [277]. Antibiotika besitzen in Deutschland einen Anteil von 45,8 % aller zahnärztlich verschriebenen Medikamente und sind die am häufigsten von Zahnärzten verschriebenen Medikamente [275, 277]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in der Zahnmedizin neben der Weisheitszahnchirurgie zahlreiche weitere Indikationen für eine Antibiotikagabe existieren wie z. B. die Parodontologie, Endodontologie oder im Rahmen einer Endokarditisprohylaxe [276, 278]. In British Columbia (Kanada) stiegen zwischen 1996 und 2013 die Verschreibungen von Antibiotika im zahnmedizinischen Bereich um 62,2 % an [274]. Im Gegensatz dazu sanken die Antibiotikaverschreibungen durch Zahnärzte in Deutschland im Zeitraum 2012 - 2015 um 12,1 % [277]. Wie viele Ärzte bei Weisheitszahnextraktionen regelmäßig prophylaktisch Antibiotika einsetzen, ist von Land zu Land unterschiedlich. Während beispielsweise in der Schweiz nur 18,6 % aller Behandler angaben, standardmäßig ein Antibiotikum zu verschreiben, wenn ein unterer vollständig impaktierter Molar zu entfernen war, waren dies in Spanien bei dem gleichen Eingriff 82,7 % der Ärzte [242, 279]. In den USA und in Großbritannien wendet die Mehrheit der behandelnden Ärzte im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen eine Antibiotikaprofylaxe an [280, 281]. Die in Deutschland gültige S2k-Leitlinie der DGMKG zur Weisheitszahnentfernung gibt keine klare Empfehlung, ob eine Antibiotikaprofylaxe erfolgen sollte, und überlässt dem Behandler die Entscheidung [46].

1.6.1 Praxis der Antibiotikagabe im Rahmen der Weisheitszahnextraktion

Amoxicillin ist in Bezug auf Weisheitszahnentfernungen international das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Antibiotikum (45,7 % - 58,5 %), gefolgt von Amoxicillin in Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Clavulansäure (31,4 % - 34,5 %) [242, 269,

279, 282, 283]. Ein weiteres im zahnmedizinischen Bereich häufig angewandtes Antibiotikum ist Clindamycin (1,8 % - 25,1 %), welches vor allem bei einer Unverträglichkeit oder Allergie gegen Antibiotika der Beta-Lactamase Gruppe verwendet wird [11, 242, 279, 282, 283]. Auch in Deutschland ist Amoxicillin das am häufigsten verwendete Antibiotikum (45,8 %), gefolgt von Clindamycin (31,7 %) [277]. Weitere Antibiotika, die häufig im Rahmen von Weisheitszahnextraktionen eingesetzt werden, sind Penicillin V, Erythromycin, Doxycyclin und Metronidazol [284-286].

Therapeutische Antibiotikagabe. Sollen bestehende Infektionen nach einer Weisheitszahnentfernung therapiert werden, werden die antibiotischen Medikamente zwischen ein und vier Mal am Tag per os eingenommen [286]. Amoxicillin und Clindamycin werden dosierungsabhängig in der Regel alle acht bis zwölf Stunden über einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen eingenommen [184, 242, 272]. Es ist wichtig, das Antibiotikum ausreichend hoch zu dosieren und lange genug einzunehmen, um einerseits Resistenzbildungen zu vermeiden und andererseits eine gute Wirksamkeit zu erzielen [242, 272, 287]. Bei der Dosierung sollte das Gewicht des Patienten berücksichtigt werden [272, 288].

Antibiotikaprophylaxe. Bei der prophylaktischen Antibiose im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen kommen häufig Einmalgaben (einer hohen Dosis) eines Antibiotikums per os zur Anwendung [217, 286]. Dabei ist es für den Behandlungserfolg wichtig, dass die Einnahme 30 bis 90 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff erfolgt, um zum Zeitpunkt des Eingriffes einen ausreichenden Gewebespiegel zu erzielen [217, 218]. Häufig wird die Antibiotikaprophylaxe für drei bis fünf Tage postoperativ fortgeführt, was die Ergebnisse in der Infektionsverhütung unter Umständen noch verbessern kann [217].

1.6.2 Gründe für eine Antibiotikaprophylaxe

Verringerung postoperativer Komplikationen. Ein Ziel jedes medizinischen Eingriffs ist die Gewährleistung einer größtmöglichen Sicherheit für die behandelten Patienten. Da die schwerwiegendsten und häufigsten Komplikationen im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen entzündlicher Genese sind, stellt das wichtigste Argument, welches für eine perioperative Antibiotikaprophylaxe spricht, die in zahlreichen Studien festgestellte signifikante Reduktion der Rate von entzündlichen Wundheilungsstörungen dar [217, 289]. Auch in Bezug auf andere postoperative Komplikationen wie z. B. auf die Entstehung von Schmerzen in der Zeit nach dem Eingriff kann sich eine Antibiotikaprophylaxe

positiv auswirken [290, 291]. Durch die geringere Schmerzempfindung kann auch der postoperative Analgetikaverbrauch signifikant geringer sein [240, 292]. Einige Studien berichten zudem von einer verbesserten Mundöffnung bei Patienten, welche eine perioperative Antibiose erhielten [240, 290].

Verbesserung der postoperativen Lebensqualität. Infolge von Weisheitszahnentfernungen ist die postoperative Lebensqualität der betroffenen Patienten für eine gewisse Zeit meist stark beeinträchtigt [293, 294]. Eng mit einer Verringerung der postoperativen Komplikationen verknüpft ist daher eine Verbesserung in der postoperativen Lebensqualität der Patienten. Ein signifikanter Effekt auf das von den Patienten subjektiv empfundene Wohlbefinden konnte vor allem in der unmittelbar postoperativen Phase festgestellt werden [295].

Wirtschaftlichkeit. Aus ökonomischer Sicht kann es effektiver sein, eine Prophylaxe mit einem kostengünstigen Antibiotikum wie Amoxicillin durchzuführen, als die möglicherweise ohne Antibiotikagabe auftretenden Komplikationen zu therapieren [217, 296]. Auch wenn schwere entzündliche Komplikationen, welche eine Hospitalisierung erforderlich machen, selten sind, können die daraus entstehenden Kosten enorm sein [297]. Zudem können Patienten, an denen eine Antibiotikaprophylaxe angewendet wurde, schneller wieder arbeitsfähig sein [293].

Patientenbezogene Gründe. Einige Patientengruppen benötigen in jedem Fall eine antibiotische Prophylaxe im Rahmen einer Weisheitszahnextraktion [280]. Ist ein Patient z. B. in seiner Immunantwort eingeschränkt, sollte eine perioperative Antibiose erfolgen, um das stark erhöhte Risiko einer Wundinfektion zu verringern [280]. Auch bei dem Vorliegen einer MAV ist eine Antibiotikaprophylaxe unumgänglich [298]. Zudem sollte eine Antibiotikagabe im Rahmen einer Endokarditisprophylaxe bei bestimmten Patientengruppen (Z. n. Herzklappenersatz, zyanotische Herzfehler, Herztransplantation, Z. n. Endokarditis) erfolgen [299]. Hat ein Patient in der Vergangenheit eine Radiatio im Kopfbereich oder eine antiresorptive Therapie erhalten, ist eine Antibiotikaprophylaxe ebenfalls indiziert um die bestmöglichen Voraussetzungen für eine komplikationslose Wundheilung zu schaffen und schwerwiegende Komplikationen wie eine Kiefernekrose zu verhindern [181, 300].

1.6.3 Gründe gegen eine Antibiotikaprophylaxe

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dem diskutierten Erfolg im Bereich der Komplikationsverhütung stehen jedoch die Nebenwirkungen durch eine Medikation mit

Antibiotika gegenüber. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung von Antibiotika besteht in dem Auftreten gastrointestinaler Beschwerden [301-305]. Die in der Zahnmedizin üblichen Breitspektrumantibiotika wie Amoxicillin und Clindamycin bergen dabei ein größeres Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden als Schmalspektrumantibiotika [306, 307]. Eine schwerwiegende Komplikation, welche vor allem im Zusammenhang mit der Einnahme von Clindamycin auftritt, besteht im Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis, welche durch eine verstärkte Vermehrung des Bakteriums *Clostridium difficile* ausgelöst wird [308]. Eine pseudomembranöse Kolitis erfordert bei milden und normalen Verläufen eine antibiotische Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin [308, 309]. Bei einem selten auftretenden fulminanten Verlauf oder bei therapierefraktären Fällen besteht die Gefahr lebensbedrohlicher Komplikationen, wie der Entwicklung eines toxischen Megakolons oder eines septischen Schocks, welche eine chirurgische Therapie mit partieller Resektion des Colons erforderlich machen können [309].

Das Auftreten von Allergien gegen Antibiotika der besonders im zahnmedizinischen Bereich relevanten Beta-Lactam Gruppe bei 0,5 % - 5,9 % aller Patienten stellt einen weiteren Grund gegen deren prophylaktische Anwendung dar [310-312]. Laut Daten der Food and Drug Administration in den USA sind amoxicillinhaltige Präparate (Amoxicillin und Amoxicillin mit Clavulansäure) mit einem Anteil von 4,4 % aller erfassten Anaphylaxien die Medikamente mit der höchsten Inzidenz einer Anaphylaxie [313]. Eine Anaphylaxie im Zusammenhang mit einer oralen Gabe von Amoxicillin tritt in etwa 6 von 100 000 Fällen auf [314]. Bei der in der Zahnmedizin üblichen oralen Medikation tritt ein anaphylaktischer Schock seltener auf als bei parenteraler Gabe [314]. Eine Anaphylaxie kann in einigen Fällen (6,3 %) tödlich verlaufen; bei oraler Gabe von Amoxicillin ist das Risiko eines letalen Ausgangs jedoch nahezu ausgeschlossen [313, 315, 316].

Resistenzproblematik. Die unerwünschten Nebenwirkungen umfassen neben unmittelbar den Patienten betreffenden Komplikationen, wie gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Reaktionen, vor allem die Zunahme an bakteriellen Resistenzen [280]. Resistenz bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein Bakterium, durch Mutationen, die Fähigkeit erlangt hat, ein Antibiotikum durch verschiedene Mechanismen zu neutralisieren oder abzuschwächen [272]. Dies stellt nachweislich eines der größten Probleme der modernen Medizin dar und geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher [317-319]. Durch die Resistenzproblematik können Infektionen zunehmend schwerer behandelt werden und erfordern eine längere Behandlungsdauer [320]. In den USA infizierten sich im Jahr 2019 etwa 2,8 Millionen Menschen mit einem antibiotikaresistenten Bakterium und etwa 35 900 der Patienten starben

in Folge der Infektion [321]. Zudem sind die in der Zahnmedizin am häufigsten verschriebenen Antibiotika wie Amoxicillin Breitbandantibiotika (siehe 1.6.1), was die Resistenzbildung von Bakterien erleichtert [274]. Das bekannteste Beispiel für ein antibiotikaresistentes Bakterium stellt der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) dar [275]. Es gibt bereits vereinzelte Bakterienstämme, die gegen alle derzeit verfügbaren Antibiotika resistent sind [275].

1.7 Ziele der Studie

Im Rahmen von operativen Weisheitszahnentfernungen stellen die entzündlichen Wundheilungsstörungen die häufigste Komplikation dar [193, 270]. Über die Effektivität der perioperativen Antibiotikaprophylaxe mit dem Ziel einer Reduktion von entzündlichen Komplikationen im Rahmen der Weisheitszahnchirurgie existieren bereits zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen [217, 270, 286, 289, 322]. Während einige Studien zu dem Ergebnis kommen, dass eine perioperative Antibiose das Auftreten entzündlicher Komplikationen signifikant verringert [10, 184, 270, 290, 323], kommen andere Studien zu dem Schluss, dass dieses Vorgehen keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate besitzt [11, 228, 229, 291, 324-329]. Zudem besteht bei einer Entscheidung für eine Antibiotikagabe die Problematik von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und der Entwicklung von Resistenzen (siehe 1.7). Die in Deutschland gültige Leitlinie aus dem Jahr 2019 überlässt dem Behandler die Entscheidung über die Durchführung einer prophylaktischen Antibiose [46]. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage fehlt bislang eine eindeutige Empfehlung, ob eine Antibiotikaprophylaxe zur Reduktion von Wundheilungsstörungen nach operativer Weisheitszahnentfernung angewendet werden soll oder nicht. Bei der Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien fanden die Untersuchungen zudem unter wenig praxisnahen Umständen statt, weshalb deren Ergebnisse nur sehr begrenzt auf die alltäglich durchgeführten Eingriffe in der Praxis übertragen werden können [323]. Statt wie im Praxisalltag üblich, mehrere Weisheitszähne in einem Eingriff zu entfernen, wird in der deutlichen Mehrzahl der Studien nur ein Zahn extrahiert und das Antibiotikum teilweise intravenös verabreicht [270, 323, 330]. Dementsprechend ist das Operationstrauma im Praxisalltag in der Regel größer als in zahlreichen Studien, zudem findet die Antibiose fast ausschließlich per os statt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem sogenannten Real-Life Setting unter praxisnahen Bedingungen den therapeutischen Nutzen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Weisheitszahnchirurgie zu untersuchen.

Es sollte somit die Frage geklärt werden: „Bewirkt die perioperative Antibiotikaphylaxe eine Reduktion entzündlicher Komplikationen nach operativer Entfernung von Weisheitszähnen?“. Die besonderen Ziele der Arbeit waren:

1. Die Selektion geeigneter Patientenkollektive in ambulant tätigen Institutionen.
2. Die Eingruppierung in Antibiotika- und Kontrollgruppe auf der Basis freiwilliger Patientenentscheidungen.
3. Die strukturierte Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten.
4. Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie wurde als prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie angelegt. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte zur Herstellung einer externen Validität multizentrisch an zwei fachärztlichen Praxen für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Bayern und zu einem geringen Anteil am primären Studienzentrum, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Nach Zustimmung der Ethikkommission der LMU München (Ethikantrag Nummer 17-101) begann die Rekrutierung der Patienten im April 2017 und wurde am 31.03.2018 beendet. Am 01.02.2018 fand eine erste Zwischenauswertung statt, das Ende der Studie war für April 2018 terminiert.

Einschlusskriterien. Es gab einige Kriterien, welche die Probanden erfüllen mussten, um in die Studie aufgenommen zu werden. Die Studienteilnehmer mussten volljährig und einwilligungsfähig sein. Sie mussten Nichtraucher sein und eine ausreichende Mundhygiene aufweisen. Zur Bestimmung der maximalen Schneidekantendistanz (SKD) prä- und postoperativ mussten bei den Probanden alle Frontzähne vorhanden sein. Im Rahmen des Eingriffs durften ausschließlich Weisheitszähne entfernt werden. Eine Extraktion anderer Zähne im selben Eingriff war nicht möglich. Es durften nur Weisheitszähne ohne bestehende entzündliche Symptomatik entfernt werden. Zudem musste vor dem Eingriff eine ausreichende bildgebende Diagnostik (OPG, DVT oder CT) vorliegen.

Ausschlusskriterien. Die Ausschlusskriterien ergeben sich aus den zuvor genannten Einschlusskriterien. Weitere Ausschlusskriterien stellten eine Antibiotikaeinnahme bis zu zwei Monate vor dem Eingriff, eine generelle Pharmakotherapie, eine Allergie auf beide der in der Studie verwendeten Antibiotika (Cefuroxim-Axetil und Clindamycin) sowie bestehende Allgemeinerkrankungen dar. Weibliche Probandinnen durften nicht schwanger sein und keine oralen Kontrazeptiva einnehmen. Lagen besondere Pathologien im Operationsgebiet, wie zystische Läsionen mit einem Durchmesser > 1 cm oder odontogene Tumoren in räumlichen Bezug zu den zu entfernenden Weisheitszähnen vor, konnten die betroffenen Patienten auch nicht in die Studie aufgenommen werden. Patienten mit überzähligen Zähnen im Bereich der Weisheitszähne, einer entzündlich veränderten Mundschleimhaut oder einer bestehenden Sinusitis wurden ebenfalls nicht in die Studienpopulation aufgenommen. Probanden, welche die Nachkontrolltermine nicht eingehalten oder die Teilnahme an der Studie widerrufen haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Studiendesign. Es gab drei Vorstellungstermine an denen Daten erfasst wurden: Den Operationstermin, den ersten Nachkontrolltermin zwei bis vier Tage postoperativ und den zweiten Nachkontrolltermin sieben bis zehn Tage postoperativ. Zu jedem der Termine existierte ein standardisierter Fragebogen. Für den präoperativen Aufklärungstermin existierte kein separater Fragebogen. Wurden an diesem Termin Daten erhoben, so wurden diese in dem Fragebogen des Operationstermins erfasst.

Studienpopulation. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten alle Patienten in die Studie aufgenommen werden, die nach der damals geltenden Leitlinie der DGMKG mindestens eine Indikation zur Weisheitszahnentfernung erfüllten [330]. Die Patientenrekrutierung erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Informierung des Patienten über das Studienvorhaben war delegierbar. Die Aufklärung über die Studie und die Datenschutzerklärung musste durch einen Arzt erfolgen. Es wurden zwei Gruppen gebildet, welche prospektiv über einen begrenzten Zeitraum (maximal zehn Tage) beobachtet wurden. Die Antibiotikagruppe bestand aus Patienten, die sich nach eingehender ärztlicher Beratung für eine perioperative Antibiotikaphylaxe entschieden hatten. Die Kontrollgruppe hingegen bestand aus Patienten, die sich nach der Beratung durch den Behandler gegen eine perioperative Antibiose entschieden hatten. Es erfolgte keine Verblindung von Untersucher und Patient und es gab keine Placebogruppe. Dies wäre in einem Real-Life Setting aufgrund der hohen Auflagen zur Durchführung von Studien nach dem Arzneimittelgesetz kaum möglich gewesen.

Studienendpunkte. Der primäre Studienendpunkt bestand in der Erhebung der Häufigkeit des Auftretens von entzündlichen Komplikationen nach operativer Entfernung von Weisheitszähnen. Der sekundäre Studienendpunkt bestand in der Untersuchung einer möglichen postoperativen Zunahme der Schmerzsymptomatik oder der Kieferöffnungseinschränkung sowie dem Bestehen von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen. Als Arbeitshypothese wurde formuliert: „Die Häufigkeit des Auftretens entzündlicher Komplikationen kann durch die Verabreichung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe nicht beeinflusst werden“.

2.2 Datenerhebung

Am Operationstermin sowie an den beiden Nachkontrollterminen wurden die erhobenen Daten in standardisierte Erhebungsbögen eingetragen. Die Erhebungsbögen durften keine persönlichen Daten enthalten, womit die irreversible Anonymisierung der Daten erfolgte. Das Ausfüllen der Erhebungsbögen konnte delegiert werden.

2.2.1 Operationstermin

Demographische Daten, Entscheidung über Antibiotikaphylaxe und Operationsindikation. Am Operationstermin oder an einem separat durchgeführten Aufklärungstermin wurde zunächst präoperativ protokolliert, ob sich der Patient für oder gegen eine Antibiotikaphylaxe entschieden hatte. Neben den demographischen Variablen (Alter, Geschlecht) wurden die Anzahl sowie die Lokalisation der zu entfernenden Weisheitszähne erhoben. Es erfolgten Angaben zur Indikation der geplanten Weisheitszahnextraktion. Dabei wurde zwischen den in Tabelle 1 aufgeführten Indikationen unterschieden, wobei eine Mehrfachnennung möglich war. Zudem wurde die präoperative Kieferöffnung (in mm), gemessen als SKD, erhoben.

Tabelle 1: Extraktionsindikationen innerhalb der Studie

Indikationen
prophylaktisch
Platzmangel
Dysgnathie/kieferorthopädische Gründe
Zyste
Kariöse Zerstörung des Weisheitszahnes
Zustand nach Perikoronitis
Zustand nach Abszess
Individueller Grund

Operationsablauf. Die Dauer der Operation (< 30 Minuten, 30 - 60 Minuten, > 60 Minuten) wurde ebenso dokumentiert wie die Art der verwendeten Anästhesie (Lokalanästhesie, Lokalanästhesie mit weiteren Sedierungsmaßnahmen, Narkose). Zudem wurden Angaben über eine Notwendigkeit zur Osteotomie gemacht. Des Weiteren wurde angegeben, ob und an welchem Zahn intraoperative Komplikationen wie eine MAV, eine Tuberfraktur, eine

Unterkieferfraktur, eine Neurolyse, eine starke Blutung, eine Schädigung der Nachbarzähne oder individuell beschriebene andere Komplikationen auftraten und wenn ja, an welchem Zahn. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich.

Wundversorgung. Es wurden Angaben zur erfolgten Wundversorgung für jeden Zahn erhoben. Dabei konnte zwischen einer primären Naht, einer halboffenen Wundbehandlung mit adaptierenden Nähten und Gummilasche bzw. Gazestreifen, einer offenen Wundbehandlung ohne Nähte oder einem MAV-Verschluss gewählt werden. Kam ein Gazestreifen zur Anwendung, so wurde angegeben ob dieser ohne Wirkstoff, mit Iodoform, mit Chlorhexidin-Gel oder mit Polihexanid-Gel beschickt war.

Medikation. Es wurde angegeben, ob sich der Patient nach einem Gespräch mit dem Behandler für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe entschieden hatte. Der Patient entschied im Fall einer Antibiotikaprophylaxe zudem selbst (nach ärztlicher Beratung) über das angewendete Applikationsschema. Entschied sich der Patient für eine Antibiotikaprophylaxe, so wurde der Wirkstoff mit Dosierung und Einnahmeschema des rezeptierten Antibiotikums angegeben. Als Antibiotika kamen Cefuroxim-Axetil sowie Clindamycin bei Vorliegen einer Allergie auf Cefuroxim-Axetil zum Einsatz. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, wurde die Auswahlmöglichkeit der Einnahmemuster der Antibiotika eingeschränkt. Die verordneten Applikationsschemata sind in Tabelle 2 dargestellt. Die erste Einnahme erfolgte immer eine Stunde präoperativ. Die Applikation erfolgte ausschließlich per os.

Tabelle 2: Mögliche Applikationsschemata der verwendeten Antibiotika

Cefuroxim-Axetil 500mg	Clindamycin 600mg
Einmalgabe eine Stunde präoperativ	Einmalgabe eine Stunde präoperativ
1 – 0 – 1 für 3 Tage (inkl. Operationstag)	1 – 1 – 1 für 3 Tage (inkl. Operationstag)
1 – 0 – 1 für 5 Tage (inkl. Operationstag)	1 – 1 – 1 für 3 Tage (inkl. Operationstag)

Zudem wurde die Art des Analgetikums, dessen Dosierung und das empfohlene Applikationsschema erhoben. Es bestand die Auswahl zwischen Ibuprofen 400 mg bzw. 600 mg dreimal täglich, Metamizol 500 mg als Tablette oder Tropfen in individueller Dosierung dreimal täglich, Paracetamol 500 mg dreimal täglich sowie frei gewählten Analgetika (außer Kombinationspräparate) in variabler Einnahmeform.

2.2.2 Nachkontrolltermine

Am ersten Nachkontrolltermin, welcher zwei bis vier Tage postoperativ stattfand, und am zweiten Nachkontrolltermin, welcher sieben bis zehn Tage postoperativ stattfand, wurden dieselben, im Folgenden aufgeführten Daten erhoben.

Angaben zu Schmerzen und Schneidekantendistanz. An den Nachkontrollterminen wurde zunächst die Schmerzsymptomatik auf der visuellen Analogskala (VAS) und die SKD in mm erhoben.

Wund- und Schwellungszustand. Es wurde für jeden Zahn angegeben, ob die Wundnaht in situ war und ob sie zu diesem Termin entfernt wurde. Selbiges galt für eine gegebenenfalls eingelegte Streifendrainage oder Gummilasche. Es erfolgten darüber hinaus Angaben über den Lokalbefund der Wunde an jedem Zahn. Es gab hierbei die Auswahl zwischen folgenden Komplikationen: Nachblutung, abnorme Rötung, putride Sekretion, Wunddehiszenz, freiliegender Knochen (im Sinne einer Alveolitis) und MAV. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich. Eine Wundheilungsstörung wurde als entzündlich klassifiziert, falls eine abnorme Rötung, eine putride Sekretion oder freiliegender Knochen angegeben wurde. Danach fand eine orientierende Befundung der Schwellung nach Adde et al. statt [317]. Es wurde zwischen keiner Schwellung, einer einseitigen und einer beidseitigen Schwellung unterschieden. Trat eine Schwellung auf, wurde diese weiter in leichte, moderate und starke Ausprägung unterteilt.

Analgetikaverbrauch, physikalische Maßnahmen und Nebenwirkungen. Es wurde angegeben, ob ein Patient keine Schmerzmittel, eine Einheit, bis zu drei Einheiten oder mehr als drei Einheiten des rezeptierten Analgetikums pro Tag einnahm oder ob eine Kombination von Schmerzmitteln zur Schmerzkontrolle notwendig war. Es wurde zudem dokumentiert, ob eine konsequente Kühlung des Operationsgebietes stattfand. Des Weiteren wurde erfasst, ob UAW wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hautjucken, Hautrötung, Appetitlosigkeit, Geschmacksstörung oder andere UAW auftraten. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich.

2.3 Datenbearbeitung

Die ausgefüllten Erhebungsbögen wurden per Post an das primäre Studienzentrum (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München) geschickt. Dort

wurden die Daten in eine strukturierte Exceltabelle übertragen. Die Skalenniveaus der zu untersuchenden Variablen waren unterschiedlich: Als Verhältnisskala wurde das Alter, die SKD in mm, die Dauer der Operation in Minuten sowie die Anzahl der entfernten Weisheitszähne angegeben. Der Wert der Schmerzempfindung auf der VAS, die Menge des Analgetikaverbrauchs und die Anzahl der entfernten Weisheitszähne wurden als Intervallskala angegeben. Komplikationen der Operation (intraoperativ und postoperativ), die Lokalisation der Weisheitszähne, die Art der Anästhesie, die Art des rezeptierten Analgetikums, die Applikation einer Antibiotikaphylaxe, die Notwendigkeit einer Osteotomie bzw. einer Zertrennung der Zähne und die UAW wurden als Nominalskala angegeben.

2.4 Statistische Analysen

Mit Hilfe des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München wurde eine a priori Poweranalyse durchgeführt. Daraus ergab sich eine notwendige Gruppengröße von 623 Patienten pro Gruppe für eine statistische Power von 0,8. Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS[®] Version 25.0 (IBM[®], USA) durchgeführt. Es wurden deskriptive und Inferenzstatistiken berechnet. Je nach Skalenniveau des Datenmaterials kamen bei der statistischen Auswertung folgende Tests zur Anwendung: t-Test, Chi-Quadrat-Test, Mann-Whitney-U-Test und Exakter Test nach Fisher. Das Signifikanzniveau wurde auf $\leq 0,05$ festgesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Es konnten die vollständigen Datensätze von n = 234 Probanden, an welchen insgesamt 637 Weisheitszähne entfernt wurden, ausgewertet werden. Eine Übersicht über die Charakteristika der Studienpopulation ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Übersicht über die Charakteristika der gesamten Studienpopulation

Parameter	Studienpopulation	
	n	
Antibiotikum, ja	234	97 (41,5 %)
Alter, Jahre	234	27,0 (± 8,7)
Geschlecht, weiblich	234	123 (52,6 %)
Indikation^a	234	
prophylaktisch		76 (32,5 %)
Platzmangel		143 (61,1 %)
Dysgnathie/kieferorthopädische Gründe		8 (3,4 %)
Zyste		49 (20,9 %)
Kariöse Zerstörung des Weisheitszahnes		17 (7,3 %)
Zustand nach Perikoronitis		43 (18,4 %)
Zustand nach Abszess		9 (3,8 %)
Individueller Grund		0 (0,0 %)
Anästhesieform	234	
Lokalanästhesie		178 (76,1 %)
Lokalanästhesie mit Sedierung		48 (20,5 %)
Narkose		8 (3,4 %)
Lokalisation^b	234	
Zahn 18		154 (65,8 %)
davon osteotomiert		68 (44,2 %)
Zahn 28		145 (62,0 %)
davon osteotomiert		63 (43,4 %)
Zahn 38		164 (70,1 %)
davon osteotomiert		126 (76,8 %)
Zahn 48		174 (74,4 %)
davon osteotomiert		122 (70,1 %)

Wundbehandlung	637	
Primärer Wundverschluss		539 (84,6 %)
Halboffene Wundbehandlung mit Gummilaschen oder Gazestreifen		98 (15,4 %)

Werte sind als Mittelwerte (Standardabweichung) oder n (%) angegeben.
n = Anzahl der Probanden bzw. entfernte Weisheitszähne pro Analyse.
^a Mehrfachnennungen möglich.
^b Pro Patient bis zu vier Weisheitszahnentfernungen möglich.

Nach eingehender Beratung durch den Operateur entschieden sich 97 (41,5 %) der Probanden für eine den Eingriff begleitende Antibiotikatherapie, während sich eine Mehrheit von 137 (58,5 %) Probanden dagegen entschied. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 27,0 (\pm 8,7) Jahre. Die Studienpopulation war hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Probanden weitgehend ausgewogen (52,6 % weibliche und 47,4 % männliche Probanden).

Bei der Auswahl der Indikationen für die Weisheitszahnentfernung waren Mehrfachnennungen möglich. Eine prophylaktische Entfernung wurde bei 32,5 % der Probanden als Extraktionsindikation gewählt. Die Indikation „Platzmangel“ war die Indikation, welche am häufigsten (61,1 % der Probanden) angegeben wurde. In Einzelfällen wurden kieferorthopädische Gründe für die Extraktion angeführt (3,4 %). Seltener bestanden bei den Probanden zum Operationstermin bereits Pathologien in Bezug zu dem zu entfernenden Weisheitszahn wie eine Zyste (20,9 %), eine kariöse Zerstörung (7,3 %), eine vorangegangene Perikoronitis (18,4 %) oder ein vorangegangener Abszess (3,8 %).

Bei dem Großteil der Studienteilnehmer (76,1 %) erfolgte die Entfernung von Weisheitszähnen unter Lokalanästhesie, während bei 20,5 % der Probanden eine Lokalanästhesie mit zusätzlicher Analgosedierung und nur bei 3,4 % der Probanden eine Narkosebehandlung durchgeführt wurde.

Das Verhältnis zwischen Weisheitszahnentfernungen im Ober- und Unterkiefer war nahezu ausgeglichen. Von den insgesamt 637 entfernten Weisheitszähnen wurden 299 (46,9 %) im Oberkiefer und 338 (53,1 %) im Unterkiefer extrahiert (siehe Abb. 4). 24,2 % der Extraktionen entfielen auf den Zahn 18, 22,8 % auf den Zahn 28, 25,7 % auf den Zahn 38 und 27,3 % auf den Zahn 48. Eine Osteotomie fand im Rahmen der Weisheitszahnextraktionen bei 43,8 % der Extraktionen im Oberkiefer und bei 73,4 % der Extraktionen im Unterkiefer statt (siehe Abb. 4).

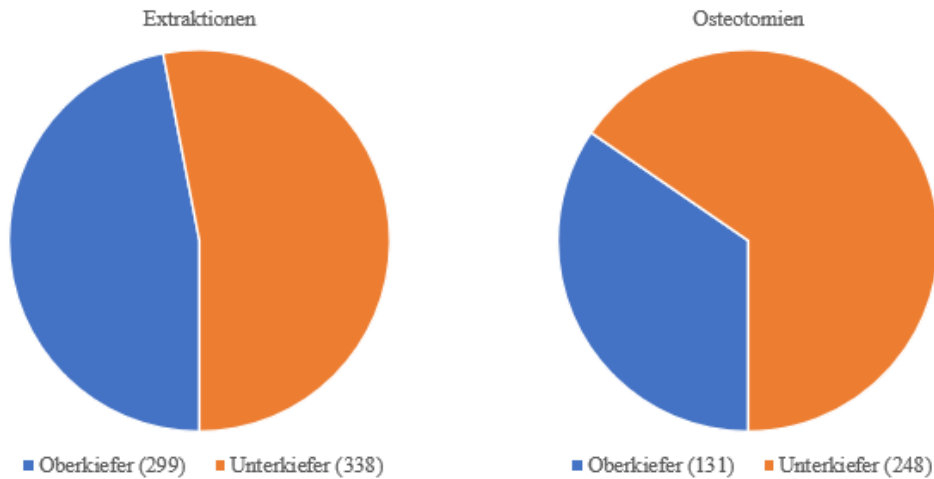


Abbildung 4: Übersicht über das Verhältnis von Extraktionen und Osteotomien im Ober- und Unterkiefer

Die Wundversorgung erfolgte bei 84,6 % der entfernten Weisheitszähne mittels einem primären Wundverschluss. Bei 15,4 % der Extraktionslokalisationen erfolgte eine halboffene Wundbehandlung mit Gummilaschen oder Gazestreifen.

Insgesamt wurden 189 Zähne in der Antibiotikagruppe entfernt, während es in der Kontrollgruppe 448 Zähne waren. Bei Patienten der Antibiotikagruppe wurden daher im Durchschnitt $1,9 (\pm 0,7)$ Zähne entfernt, in der Kontrollgruppe waren es mit $3,3 (\pm 1,2)$ Zähnen mehr. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

3.2 Schmerzentwicklung und Analgetikaverbrauch

Bei der ersten Nachkontrolle, welche am zweiten bis vierten postoperativen Tag stattfand, ergab sich auf der VAS ein Mittelwert von $3,6 (\pm 1,9)$. In der Antibiotikagruppe waren die Schmerzen gemäß der VAS signifikant geringer $3,4 (\pm 1,6)$ als in der Kontrollgruppe $3,8 (\pm 2,0)$ (siehe Tab. 4). Zum Zeitpunkt der zweiten Nachkontrolle (siebter bis zehnter postoperativer Tag) verringerte sich das Schmerzempfinden auf der VAS in der Antibiotikagruppe auf $1,1 (\pm 1,2)$ und in der Kontrollgruppe auf $1,3 (\pm 1,5)$. Der Unterschied in der Schmerzintensität bei der zweiten Nachkontrolle war nicht mehr signifikant.

Tabelle 4: Vergleich der Entwicklung der Schmerzempfindung anhand der VAS zwischen Antibiotikagruppe und Kontrollgruppe

Parameter	Antibiotikagruppe	Kontrollgruppe
VAS 1. Nachkontrolle*	3,4 (\pm 1,6)	3,8 (\pm 2,0)
VAS 2. Nachkontrolle	1,1 (\pm 1,2)	1,3 (\pm 1,5)

Werte sind als Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.
 *Unterschied signifikant im t-Test ($p < 0,001$)
 VAS, Visuelle Analogskala.

Der Analgetikaverbrauch in der Antibiotikagruppe war am ersten Nachkontrolltermin geringfügig höher als in der Kontrollgruppe (kein signifikanter Unterschied). Am zweiten Nachkontrolltermin war im Hinblick auf den Analgetikaverbrauch zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mehr feststellbar.

3.3 Entwicklung der Kieferöffnung

Zum Zeitpunkt der ersten Nachkontrolle betrug die SKD im Mittel 34,0 (\pm 7) mm. Die Kieferöffnung war in der Antibiotikagruppe größer (34,5 \pm 10 mm) als in der Kontrollgruppe (33,7 \pm 13 mm), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (siehe Tab. 5). Am zweiten Nachkontrolltermin betrug die mittlere Kieferöffnung der Kontrollgruppe 42,0 (\pm 11) mm, während die Antibiotikagruppe eine signifikant geringere Kieferöffnung von 40,6 (\pm 8) mm aufwies.

Tabelle 5: Vergleich der Kieferöffnung anhand der Schneidekantendistanz zwischen Antibiotikagruppe und Kontrollgruppe

Parameter	Antibiotikagruppe	Kontrollgruppe
SKD 1. Nachkontrolle, in mm	34,5 (\pm 10)	33,7 (\pm 13)
SKD 2. Nachkontrolle, in mm *	40,6 (\pm 8)	42,0 (\pm 11)

Werte sind als Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.
 *Unterschied signifikant im t-Test ($p = 0,05$)
 SKD, Schneidekantendistanz

3.4 Intraoperative Komplikationen und entzündliche Wundheilungsstörungen

Das Auftreten von intraoperativen Komplikationen war bei Patienten der Antibiotikagruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verringert ($p = 0,011$ im Exakten Test nach Fisher; siehe Tab. 6). Bei 8,2 % der Probanden der Antibiotikagruppe traten intraoperative Komplikationen auf, während dies bei der Kontrollgruppe bei 20,4 % der Probanden der Fall war.

Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeit patientenbezogener intraoperativer Komplikationen zwischen der Antibiotikagruppe und der Kontrollgruppe

Parameter	Antibiotikagruppe (n = 97)	Kontrollgruppe (n = 137)
Probanden mit intraoperativen Komplikationen*	8 (8,2 %)	28 (20,4 %)
Probanden ohne intraoperative Komplikationen*	89 (91,8 %)	109 (79,6 %)

Werte sind als n (%) angegeben.

*Unterschied signifikant im Exakten Test nach Fisher ($p = 0,011$).

Bei einem Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Wundheilungsstörungen zwischen der Antibiotikagruppe und der Kontrollgruppe fiel zum ersten Nachkontrolltermin ein signifikanter Unterschied auf: Innerhalb der Antibiotikagruppe waren 16 Patienten von einer oder mehreren Wundheilungsstörungen betroffen, während dies in der Kontrollgruppe bei 23 Probanden der Fall war.

Zum Zeitpunkt des zweiten Nachkontrolltermins waren in der Kontrollgruppe noch bei drei Probanden eine oder mehrere entzündliche Wundheilungsstörungen zu verzeichnen. In der Antibiotikagruppe war es zum selben Untersuchungszeitpunkt nur noch ein Patient mit Wundheilungsstörung. Der Unterschied hierin war nicht signifikant. Neue Wundheilungsstörungen traten nicht mehr auf.

Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeit des patientenbezogenen Auftretens von postoperativen Wundheilungsstörungen zwischen der Antibiotikagruppe und der Kontrollgruppe

Parameter	Antibiotikagruppe (n = 97)	Kontrollgruppe (n = 137)
Probanden mit Wundheilungsstörungen 1. Nachkontrolle*	16 (16,5 %)	23 (16,8 %)
Probanden mit Wundheilungsstörungen 2. Nachkontrolle	1 (1,0 %)	3 (2,2 %)

Werte sind als n (%) angegeben
 * signifikant im Chi Quadrat Test (p = 0,016)

3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt traten bei 11 der 234 Probanden (4,7 %) über den Beobachtungszeitraum unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Da alle UAW in der Antibiotikagruppe auftraten, ergab sich für diese eine Nebenwirkungsrate von 11,3 % und für die Kontrollgruppe dementsprechend 0,0 %. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen war jedoch eine statistische Signifikanzberechnung nicht sinnvoll. Bei den angegebenen UAW handelte es sich ausschließlich um gastrointestinale Nebenwirkungen: Jeweils zwei Probanden litten unter Übelkeit bzw. Diarrhö, während ein Proband unter Erbrechen litt. Bei sechs weiteren Patienten wurde das Auftreten einer UAW angegeben, es wurde jedoch nicht vermerkt, um welche UAW es sich handelte.

4 Diskussion

Das bedeutendste Ergebnis unserer prospektiven Beobachtungsstudie war, dass signifikant weniger Probanden der Antibiotikagruppe zum ersten Nachkontrolltermin von entzündlichen Wundheilungsstörungen betroffen waren. Die Arbeitshypothese, wonach die Häufigkeit des Auftretens entzündlicher Komplikationen durch die Verabreichung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe nicht beeinflusst werden kann, wurde daher widerlegt. Zudem wiesen die Patienten der Antibiotikagruppe zum ersten Nachkontrolltermin eine signifikant geringere Schmerzempfindung auf als Patienten der Kontrollgruppe. Demnach war eine Antibiotikaphylaxe wirksam, um diese beiden Parameter im postoperativen Outcome positiv zu beeinflussen. Auf die Entwicklung der postoperativen SKD war dagegen in unserer Untersuchung kein Effekt einer Antibiotikaphylaxe nachweisbar. UAW traten in unserer Studie nur bei Probanden der Antibiotikagruppe auf. Im Folgenden sollen insbesondere diese wichtigen Studienendpunkte sowie die anderen Ergebnisse der Studie mit den Ergebnissen der internationalen Literatur verglichen und auf mögliche Erklärungen hin diskutiert werden.

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Größe der Studienpopulation. Aufgrund der Häufigkeit von Weisheitszahnentfernungen und der damit einhergehenden medizinischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung gibt es zahlreiche Studien, welche sich mit einer ähnlichen Fragestellung wie diese Promotionsarbeit beschäftigen. Interessanterweise bezieht die deutliche Mehrzahl der Studien ihre Ergebnisse auf, angesichts der Häufigkeit des Eingriffs, verhältnismäßig kleine ($n = 30 - 151$) Studienpopulationen [184, 228, 290, 292, 317, 323, 324, 326, 327, 329, 331-336]. Es gibt kaum angesehene prospektive Studien, welche verhältnismäßig große Studienpopulationen aufweisen, was im Hinblick auf die Häufigkeit und Relevanz des Eingriffes ungewöhnlich ist. Die Studie von Arteagoitia et. al. ragt mit einer Studienpopulation von 490 Probanden als einzige Studie mit einer verhältnismäßig großen Studienpopulation hervor [10]. Daher ist hervorzuheben, dass im Rahmen unserer Datenerhebung die vollständigen Datensätze von $n = 234$ Probanden ausgewertet werden konnten, was im internationalen Vergleich bisher kaum übertroffen wurde. Vereinzelt kamen Studien auf eine ähnliche Zahl ($n = 192 - 270$) an Studienteilnehmern [240, 291, 325, 337]. Die vorliegende Untersuchung ist im Hinblick auf die Studienpopulation demnach eindeutig zu den größeren Studien zu zählen.

Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikaprohylaxe. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien, welche meist als doppelt verblindete, randomisierte Studien angelegt waren, wurde unsere Studie im Real-Life Setting ohne Verblindung durchgeführt. Es gab vereinzelte Studien, welche wie die vorliegende Untersuchung ebenfalls nicht verblindet waren [11, 292]. Das Verhältnis zwischen Probanden, die sich nach ärztlicher Beratung für eine perioperative Antibiose entschieden und denen, die sich dagegen entschieden, war nicht komplett ausgewogen. Die Mehrheit der Patienten in unserer Untersuchung entschied sich nach ärztlicher Beratung gegen eine den Eingriff begleitende Antibiotikatherapie. Hierfür kann eine gewisse Skepsis auf Patientenseite vor einer medikamentösen Behandlung, die eventuell nicht nötig ist, verantwortlich sein [338].

Durchschnittliches Alter. Bei den meisten Studien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung befassten, liegt das durchschnittliche Alter der Probanden im Bereich zwischen 20,7 - 28,5 Jahren [10, 11, 228, 290, 323, 329]. Das durchschnittliche Alter unserer Probanden liegt mit 27,0 Jahren damit im höheren Wertebereich. Ein Grund für das im Vergleich zu vielen anderen Studien etwas erhöhte Durchschnittsalter unserer Studienpopulation könnte darin bestehen, dass in unserer Datenerhebung nur volljährige Patienten eingeschlossen werden durften, während dies in einigen anderen Studien explizit nicht der Fall war [11] bzw. keine Angaben über einen Ausschluss Minderjähriger erfolgte [228, 329]. Zudem machte unsere Studie den Behandlern keine Vorgaben bezüglich dem Alter der Probanden, wohingegen manche Studien gezielt an jungen Personengruppen durchgeführt wurden und somit das Durchschnittsalter beeinflusst wurde [292]. Da das durchschnittliche Alter unserer Studienpopulation etwas außerhalb des besonders komplikationsarmen Entfernungszeitraums für Weisheitszähne lag, welcher sich im Altersbereich von 17 - 24 Jahren befindet, kann grundsätzlich von einer leicht erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von entzündlichen Wundheilungsstörungen ausgegangen werden (siehe 1.4.1) [67, 68].

Geschlechterverhältnis. Es gibt deutliche Unterschiede zwischen der Wundheilung von Männern und Frauen, die das Ergebnis einer Studie, welche sich mit dem Auftreten entzündlicher Wundheilungsstörungen beschäftigt, beeinflussen. So gehen einige Studien von einer grundsätzlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wundheilungsstörungen bei weiblichen Patienten aus [339, 340]. Frauen scheinen zudem mehr Zeit für die Wundheilung zu benötigen als Männer [341-343]. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Wundheilungsstörungen nach Zahnextraktionen bei Frauen hängt vermutlich mit einer östrogenbedingten negativen Beeinflussung der Blutgerinnung zusammen, die dazu führen

kann, dass das Blutkoagulum im Extraktionsgebiet leichter durch eine verstärkte Fibrinolyse verloren gehen kann [344, 345]. Dabei ist zu beachten, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für postoperative Komplikationen noch weiter erhöht [220, 336]. Da Frauen, die zum Operationszeitpunkt orale Kontrazeptiva einnahmen, aus unserer Datenerhebung ausgeschlossen waren (siehe 2.1), ist hierdurch keine zusätzliche Beeinflussung der Wundheilungsstörungsrate zu erwarten.

Um Beeinflussungen durch die genannten Faktoren zu minimieren, wiesen die meisten Studien daher ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Frauen und Männern auf [290, 292, 323, 326]. Vereinzelt besaßen Studien jedoch auch einen deutlichen Überschuss an weiblichen (57,3 % - 73,3 %) [184, 240, 327, 332] oder männlichen Probanden (55,8 % - 62,8 %) [324, 331]. Aus genannten Gründen und aufgrund der Tatsache, dass Frauen und Männer in gleicher Weise von dem Eingriff betroffen sind, ist es von Bedeutung, dass in unserer Studie ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vorlag, um realitätsnahe Ergebnisse zu erhalten.

Indikationen. Prophylaktische Extraktionen werden in der internationalen Literatur mit stark variierenden Häufigkeitsangaben von 9,2 % - 79,0 % angegeben [8, 15, 17, 58]. Bei unserer Studie war bei 32,5 % aller Patienten mindestens ein Zahn aufgrund prophylaktischer Gründe zur Extraktion vorgesehen. Somit liegen die Ergebnisse unserer Studie hier eher im unteren Häufigkeitsbereich. Dies kann damit zusammenhängen, dass durch das etwas erhöhte Alter der Studienpopulation vermehrt bestehende Pathologien als Extraktionsindikation angegeben wurden, während dies bei jüngeren Patientenkohorten seltener der Fall war [58].

In der Literatur gibt es kaum Angaben zu Extraktionen von Weisheitszähnen aufgrund von Platzmangel. Dennoch wurde dieser innerhalb unserer Datenerhebung in 61,1 % der Extraktionsfälle als Indikation angegeben. Ein Platzmangel wird als häufigster Grund für die persistierende Impaktion und Retention von Weisheitszähnen angegeben, daher kann es unter Umständen sinnvoll sein die Indikationen „Platzmangel“ und „prophylaktisch“ zu einer Extraktionsindikation zusammenzufassen [48, 346]. Würde man diese Vorgehensweise anwenden, so käme man in unserer Studie auf einen deutlich höheren Wert für prophylaktische Indikationen, welcher sich dann wiederum der Obergrenze für prophylaktische Indikationen in der internationalen Literatur annähern würde.

Kieferorthopädische Gründe werden in etwa 0,7 % - 7,1 % der Fälle als Indikation für die Entfernung von Weisheitszähnen angegeben [8, 17, 158]. Unser Wert von 3,4 % befindet sich somit in einem mittleren Häufigkeitsbereich. Studien, die sich nur mit den Indikationen zur Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer beschäftigten, kamen auf höhere (14,5 % - 23,2 %)

Anteile [59, 108, 219]. Dies kann damit zusammenhängen, dass vor allem Unterkieferweisheitszähne für das Entstehen eines frontalen Engstandes verantwortlich gemacht werden, wobei diese These sehr umstritten ist (siehe 1.3.2) [119].

Auffallend hoch war in unserer Studie der Anteil der Weisheitszähne, welche aufgrund einer bestehenden Zyste entfernt wurden. In der Literatur finden sich Angaben darüber, dass bei 0,8 % - 13,3 % aller Patienten mit belassenen retinierten Weisheitszähnen eine dentogene Zyste in Bezug zu einem Weisheitszahn vorliegt [8, 105-107]. Der Anteil von Weisheitszähnen, die aufgrund einer dentogenen Zyste entfernt werden, liegt in einem ähnlichen Häufigkeitsbereich mit 1,5 % - 7,0 % [9, 17, 58]. In unserer Untersuchung wurden bei 20,9 % der Probanden ein oder mehrere Weisheitszähne aufgrund einer Zyste entfernt. Es ist möglich, dass perikoronare Aufhellungen als Symptom einer Perikoronitis in der präoperativen Röntgendiagnostik als folliculäre Zysten interpretiert wurden, was durchaus üblich ist [347-349]. Dafür spricht, dass Probanden mit einer zystischen Läsion > 1 cm von vornherein aus der Studie ausgeschlossen wurden, was auf sehr kleine zystische Veränderungen im Sinne eines erweiterten Perikoronarraumes bei einer Perikoronitis schließen lässt. Dies könnte wiederum ein Grund dafür sein, warum die Zahl der Extraktionen aufgrund von Perikoronitis verhältnismäßig niedrig war.

Eine kariöse Zerstörung des Weisheitszahnes wurde bei 7,3 % aller Patienten als Extraktionsindikation genannt. Im Vergleich zu anderen Studien, welche die Häufigkeit einer Extraktion aufgrund einer Karies mit 2,9 % - 9,4 % angeben, ist dieser Wert im oberen Häufigkeitsbereich angesiedelt [8, 9, 17, 59, 104]. Dies könnte mit dem vergleichsweise hohen Durchschnittsalter der Studienkohorte zusammenhängen, da sich das Risiko, eine kariöse Läsion an einem Weisheitszahn zu entwickeln, mit steigendem Alter erhöht [98].

Das Vorliegen einer einmaligen bzw. rezidivierenden Perikoronitis ist eine der häufigsten Extraktionsindikationen von Weisheitszähnen. Es wird angenommen, dass etwa 11,6 % - 52,9 % aller Weisheitszähne aufgrund von Perikoronitis entfernt werden [8, 9, 17, 104]. Da die Perikoronitis in bis zu 95 % aller Fälle die unteren dritten Molaren betrifft, stellt diese Pathologie vor allem eine Extraktionsindikation für die unteren Weisheitszähne dar [77]. Probanden mit vorangegangener Perikoronitis wiesen innerhalb unserer Untersuchung mit 18,4 % eine vergleichsweise geringe Prävalenz auf. Ein möglicher Grund hierfür könnte darin bestehen, dass wie zuvor beschrieben einige Fälle von Perikoronitis bereits unter dem Indikationspunkt „Zyste“ erfasst worden sein könnten. Zudem befindet sich der Häufigkeitsgipfel der Perikoronitis in einem Altersbereich von 20 - 25 Jahren und unsere Studienpopulation wies ein etwas höheres Durchschnittsalter auf [80]. Eine weitere Erklärung

für den verhältnismäßig geringen Anteil von Perikoronitis an den Indikationen in unserer Studie besteht darin, dass Probanden mit einer bestehenden, akuten Perikoronitis im Sinne einer entzündlich veränderten Schleimhaut aus der Studie ausgeschlossen waren, während dies in einigen anderen Studien nicht der Fall war [9, 17, 104]. Zudem ist es möglich, dass einige Probanden in der Vergangenheit bereits eine nicht diagnostizierte Perikoronitis an den in unserer Studie aus anderen Gründen entfernten Zähnen hatten.

Zu Weisheitszahnextraktionen im Zusammenhang mit vorangegangenen Abszessen gibt es in anderen Studien kaum Daten. Vereinzelt Studien geben die Häufigkeit eines vorangegangenen Abszesses ausgehend von dem zu extrahierenden Weisheitszahn mit 1,3 % - 3,4 % an [350, 351]. In unserer Studie wurden an 9 Probanden (3,8 %) ein oder mehrere Weisheitszähne aufgrund eines vorangegangenen Abszesses entfernt, was mit diesen Häufigkeitsangaben vereinbar ist.

Anästhesieform. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien gab es ein festes Operationsprotokoll, laut welchem eine Behandlung meist ausschließlich unter Lokalanästhesie vorgesehen war [184, 228, 290, 292, 317, 324, 326, 327, 329, 332]. Der Großteil der Probanden in unserer Studie (76,1 %) wurde in Lokalanästhesie behandelt, was sich mit den Zahlen einiger anderer Studien (74,7 % - 79,1 %), welche sich mit Weisheitszahnextraktionen im Allgemeinen befassten und in denen es eine freie Wahl zwischen verschiedenen Anästhesieformen gab, deckt [133, 193, 352, 353]. Dabei variiert die Verteilung der Anästhesieformen sehr stark zwischen verschiedenen Operationsbedingungen an unterschiedlichen Institutionen [133].

In einem nicht unerheblichen Teil der Behandlungen (20,5 %) kam im Rahmen unserer Studie eine Lokalanästhesie mit Analgosedierung zum Einsatz. Der Anteil ist im internationalen Vergleich (3,5 % - 19,9 %) verhältnismäßig hoch [17, 132, 133, 354]. Jedoch ist die Analgosedierung in Deutschland ein häufig angewendetes Verfahren, das von den Patienten gut angenommen und auch gewünscht wird [355, 356]. In einer Studie, bei der deutsche Zahnärzte und Oralchirurgen zu ihren Anästhesiegewohnheiten befragt wurden, gaben 82,2 % der Befragten an, dass sie eine sedierende Prämedikation vor bestimmten oralchirurgischen Eingriffen für nötig halten [141]. Daher ist der verhältnismäßig hohe Anteil an Behandlungen unter Analgosedierung in unserer Untersuchung gut zu erklären und erfüllt die Ansprüche an ein Real-Life Setting.

In seltenen Fällen (3,4 %) erfolgte der Eingriff unter Narkose. Auch andere Studien geben bei freier Wahl der Anästhesieform eher geringe Zahlen (11,3 % - 22,8 %) von Narkosebehandlungen an [133, 353]. Einige Studien haben jedoch einen sehr hohen Anteil (38,7 % - 61,3 %) an Narkosebehandlungen, da die Studien oftmals an (Universitäts-) Kliniken

für MKG durchgeführt wurden und an diesen besonders viele Eingriffe in Narkose stattfinden [17, 132, 265]. Zudem gibt es große länderspezifische Unterschiede. In Großbritannien und den USA wird ein großer Anteil der Weisheitszahnentfernungen in Narkose durchgeführt, während in Deutschland die meisten Behandlungen in Lokalanästhesie stattfinden [46, 357, 358]. Da die meisten Studien aus dem englischsprachigen Raum stammen, erklärt dies den verhältnismäßig geringen Anteil an Narkosebehandlungen in unserer Studie sehr gut. Ein weiterer Grund für den geringen Anteil an Narkosebehandlungen in unserer Studie liegt darin, dass die deutliche Mehrzahl der Eingriffe im ambulanten Praxissetting durchgeführt wurden und die Mehrzahl der Narkosebehandlungen in Kliniken durchgeführt wird [357]. Dieser niedrige Anteil spiegelt den Alltag in den meisten Praxen in Deutschland gut wider: Die aktuell gültige Leitlinie zur Weisheitszahnentfernung empfiehlt als Standardverfahren einen ambulanten Eingriff in Lokalanästhesie, nur in begründeten Ausnahmefällen sollte eine Behandlung in Narkose durchgeführt werden [46].

Verteilung der Zähne. Die deutliche Mehrzahl der bisherigen Studien befasste sich ausschließlich mit Extraktionen im Unterkiefer [10, 290, 291, 327, 329]. Anerkannte Studien, die sich ausschließlich mit der Extraktion von Oberkieferweisheitszähnen beschäftigten, existieren nicht. Nur in vereinzelt Studien wurden Extraktionen von Weisheitszähnen des Ober- und Unterkiefers betrachtet [11]. Eine eindeutige Ursache dafür ist nicht auszumachen. Das Operationstrauma im Unterkiefer ist durch die schwierigere Zugänglichkeit, der häufigeren Notwendigkeit ausgedehnter Osteotomien, der längeren Operationszeit und der mechanischen Belastung der Kaumuskulatur in der Regel deutlich größer [359]. Unterkieferweisheitszähne werden daher als deutlich schwieriger zu entfernen eingestuft als Oberkieferweisheitszähne [360]. Zudem ist das Auftreten von Wundheilungsstörungen im Vergleich zum Oberkiefer gehäuft [192, 361]. Bedingt durch diese Faktoren sind die postoperativen Beschwerden nach Weisheitszahnentfernungen im Unterkiefer in der Regel ausgeprägter, als es nach Extraktionen im Oberkiefer der Fall ist [362, 363]. Daher ist das Verhindern von Komplikationen im Unterkiefer von besonders großem Interesse und wurde vermutlich deshalb vermehrt untersucht.

Da jedoch im ärztlichen Alltag sowohl Weisheitszähne im Ober- als auch im Unterkiefer entfernt werden, wurden auch in unserer Studie Weisheitszahnextraktionen in beiden Kiefern untersucht, um dem Anspruch der Studie an ein Real-Life Setting gerecht zu werden. Das Verhältnis zwischen Extraktionen im Ober- und Unterkiefer war dabei relativ ausgewogen mit einer leichten Mehrheit (53,1 %) an Unterkieferweisheitszähnen.

Die meisten Studien untersuchten zudem nur die Extraktion eines einzelnen Weisheitszahnes, weshalb die Zahl der Probanden meistens mit der Zahl der entfernten Zähne übereinstimmt [184, 290, 292, 324, 326, 332]. Die Zahl der entfernten Weisheitszähne bewegt sich dementsprechend im eher niedrigen Bereich der Anzahl an Studienteilnehmern. Nur in wenigen Studien war es laut Studienprotokoll möglich mehrere Zähne an einem Probanden gleichzeitig zu entfernen [11]. Daher ist hervorzuheben, dass kaum Studien mit einer ähnlich hohen Zahl an entfernten Weisheitszähnen existieren: Im Rahmen der beiden größten Studien wurden 490 bzw. 528 Weisheitszähne entfernt [10, 11]. In unserer Untersuchung wurden 637 Zähne an 234 Patienten entfernt. Das Ausmaß des Operationstraumas in unserer Studie war somit insgesamt größer als es bei einem einzelnen entfernten Zahn gewesen wäre und spiegelt demnach eher den Praxisalltag wider, da dort regelmäßig mehrere Zähne in einem Eingriff entfernt werden [12, 46]. Laut einer großangelegten retrospektiven Untersuchung werden beispielsweise in den USA in mehr als 90 % der Fälle zwei bis vier Weisheitszähne in einem Eingriff entfernt, womit die Entfernung eines einzelnen Weisheitszahnes sogar eher einen Ausnahmefall darstellt [12]. In unseren Analysen zeichnete sich der Trend ab, dass bei Patienten der Kontrollgruppe mehr Zähne in einem Eingriff entfernt wurden als bei den Patienten der Antibiotikagruppe. Ein eindeutiger Grund hierfür ist nicht auszumachen, da aus medizinischer Sicht zu erwarten wäre, dass sich Probanden, an welchen mehrere Zähne in einem Eingriff entfernt werden, nach dem Aufklärungsgespräch aufgrund des größeren Operationstraumas eher für eine Antibiotikaphylaxe entscheiden würden. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass durch die aufklärenden Ärzte keine Beeinflussung in der Entscheidungsfindung der Patienten stattgefunden hat. Ein möglicher Erklärungsansatz für die ungleiche Verteilung in der Anzahl an entfernten Zähnen ist, dass Patienten, welche sich für eine Antibiotikaphylaxe entschieden, womöglich ein besonders hohes Sicherheitsbedürfnis haben. Diese haben daher eventuell größere Eingriffe eher abgelehnt und sich zusätzlich für eine Antibiotikaphylaxe entschieden, um das Operations- bzw. Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten. Im Unterkiefer war zur Entfernung eines Weisheitszahnes, aufgrund der anatomischen Bedingungen, häufiger eine Osteotomie nötig als dies im Oberkiefer der Fall war (siehe 1.5.2).

Wundversorgung. Die meisten Studien mit einem vorgegebenen Operationsprotokoll wandten ausschließlich eine geschlossene Wundversorgung an [11, 184, 228, 240, 290, 292, 324, 326, 327]. In unserer Studie wurde der Großteil der Extraktionswunden (84,6 %) ebenfalls mit einem primären Wundverschluss versorgt. Der Rest der Extraktionswunden wurde mittels einer halboffenen Wundbehandlung versorgt. Dabei wurde wahlweise ein Gazestreifen oder eine Gummilasche eingelegt. Eine offene Wundversorgung kam nicht zum Einsatz, was sich mit den

Angaben aus der internationalen Literatur deckt: Demnach sollte diese nur bei Extraktionen mit sehr geringem Trauma zur Anwendung kommen, was bei Weisheitszahnextraktionen nur selten der Fall ist (siehe 1.4.2) [56, 174]. Dass beide Formen der gängigsten Arten der Wundversorgung zum Einsatz kamen, entspricht sowohl dem Praxisalltag als auch der Lehrmeinung, wonach insbesondere im Unterkiefer eine halboffene Wundbehandlung empfohlen wird [167].

4.2 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich Schmerzen und Analgetikaverbrauch

Da die postoperative Schmerzempfindung einen großen Einfluss auf die Lebensqualität in der Zeit nach dem Eingriff besitzt, und entzündliche Faktoren zur postoperativen Schmerzempfindung beitragen [192, 364], wurde der Einfluss einer perioperativen Antibiose im Rahmen der Weisheitszahnextraktion auf diese bereits in einigen Studien untersucht [183]. Die Mehrzahl der Studien konnte dabei keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer antibiotischen Prophylaxe und der postoperativen Schmerzempfindung feststellen [10, 184, 228, 229, 292, 317, 324, 334, 365]. In einigen Studien fand sich jedoch ein signifikanter Einfluss einer Antibiotikagabe auf die postoperative Schmerzentwicklung [240, 290, 291]. Während die Antibiotikagruppe in unserer Untersuchung am ersten Nachkontrolltermin noch eine signifikant geringere Schmerzempfindung laut VAS aufwies, näherten sich die Werte der VAS zum zweiten Nachkontrolltermin an, sodass kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar war. Im Gegensatz dazu konnten beispielsweise die Studien von Arteagoitia et al., Xue et al. sowie Monaco et al. auch zu einem späteren Zeitpunkt (siebter bzw. zehnter postoperativer Tag) noch eine Schmerzreduktion nachweisen, wohingegen Lacasa et al. eine signifikante Verringerung der Schmerzempfindung ebenfalls nur zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt (zwei Tage) feststellen konnten [240, 290-292]. In allen erwähnten Studien wurde nur jeweils ein Weisheitszahn entfernt. Unser Ergebnis weist darauf hin, dass die Antibiose für die verringerte Schmerzempfindung in der unmittelbar postoperativen Phase verantwortlich war. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Analgetikaverbrauch der Antibiotikagruppe zu dem Zeitpunkt des ersten Nachkontrolltermins geringfügig höher als jener der Kontrollgruppe war. Dieser Unterschied war zum zweiten Nachkontrolltermin nahezu komplett verschwunden. Es ist möglich, dass der leicht erhöhte Analgetikaverbrauch der Antibiotikagruppe zum Zeitpunkt des ersten Nachkontrolltermins für die verringerte Schmerzempfindung im Vergleich zur Kontrollgruppe mitverantwortlich sein könnte. Ein

Argument, welches für eine vom Analgetikaverbrauch unabhängige Wirkung der Antibiotikaprophylaxe spricht, ist das Ergebnis der Studie von Lacasa et al.: Demnach nahmen die Probanden der Kontrollgruppe signifikant mehr Analgetika ein, wiesen aber dennoch eine höhere Schmerzempfindung auf als die Antibiotikagruppe [240]. In der Studie von Monaco et al. war bei identischem Operationstrauma wie bei Lacasa et al. (jeweils ein unterer Weisheitszahn) der Analgetikaverbrauch der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant höher als jener der Antibiotikagruppe [292]. Andererseits wurden den Probanden der Antibiotikagruppe tendenziell weniger Zähne pro Eingriff entfernt. Da eine Entfernung mehrerer Zähne in einem Eingriff mit einer erhöhten Schwierigkeit und Dauer der Operation einhergeht, wobei diese Faktoren wiederum mit einer erhöhten postoperativen Schmerzempfindung korrelieren, ist es möglich, dass deshalb die Schmerzempfindung der Kontrollgruppe zum ersten Kontrolltermin höher war [366, 367].

4.3 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Kieferöffnung

Eine möglichst schnelle Wiederherstellung der präoperativ vorhandenen maximalen SKD ist für Patienten, die sich einer Weisheitszahnentfernung unterziehen, von großem Interesse. Da entzündliche Faktoren zur postoperativen Kieferöffnungseinschränkung beitragen [192, 364], untersuchten einige Studien den Einfluss einer Antibiotikaprophylaxe im Hinblick auf die Entwicklung der postoperativen SKD: Während einige zu dem Ergebnis kamen, dass eine prophylaktische Antibiose einen signifikanten Einfluss auf die Kieferöffnung hatte [184, 229, 240, 290, 368], konnten ähnlich viele Studien keine positive Beeinflussung der Kieferöffnung feststellen [11, 228, 333, 334, 365]. Im Hinblick auf die Kieferöffnung war am ersten Nachkontrolltermin zwischen den beiden Versuchsgruppen unserer Datenerhebung kein signifikanter Unterschied feststellbar, auch wenn die Antibiotikagruppe tendenziell eine etwas größere SKD aufwies. In den Studien von Bezerra et al. und Lacasa et al. war eine signifikante positive Beeinflussung der Kieferöffnung am ersten Nachkontrolltermin drei Tage postoperativ erkennbar, danach näherten sich die Werte kontinuierlich an [229, 240]. Interessanterweise war die SKD in unserer Studie am zweiten Nachkontrolltermin bei der Kontrollgruppe signifikant größer als bei der Antibiotikagruppe. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch dazu, dass bei Probanden der Kontrollgruppe durchschnittlich mehr Zähne entfernt wurden als bei Patienten der Antibiotikagruppe, und daher bei diesen durch das geringere Operationstrauma eine größere postoperative SKD zu erwarten gewesen wäre [369]. Bei den Studien von Arteagoitia et al. und Lopéz-Cedrun et al. war im Gegensatz dazu am siebten postoperativen Tag eine signifikant

größere SKD der Antibiotikagruppen feststellbar [184, 290]. Bei den soeben erwähnten anderen Studien ist zu beachten, dass sowohl bei Probanden der Kontrollgruppe als auch der Antibiotikagruppe nur jeweils ein Weisheitszahn entfernt wurde. Das Operationstrauma war daher deutlich geringer. Gegebenenfalls vorhandene Effekte der Antibiotikagabe könnten in unserer Studie durch das verhältnismäßig größere Operationstrauma im Vergleich zu anderen Studien abgeschwächt worden sein.

4.4 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von entzündlichen Wundheilungsstörungen

Die internationale Literatur gibt an, dass bei etwa 3,8 % - 15,9 % der Patienten nach einer Weisheitszahnentfernung entzündliche Wundheilungsstörungen auftreten, wenn keine prophylaktische Antibiose angewendet wird [15, 65, 192, 219-221]. Während einige Studien, welche sich mit der Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen beschäftigten, zu dem Ergebnis kamen, dass eine Antibiotikaphylaxe die postoperativen entzündlichen Komplikationen in ihren Versuchsgruppen von 2,5 % - 16,0 % der Probanden auf etwa 0,0 % - 5,3 % verringerte [10, 240, 323, 326], kamen andere Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass dadurch keine signifikante Verringerung der entzündlichen Komplikationen bewirkt wurde [228, 229, 291, 292, 324-329, 336, 370]. Es fällt auf, dass die Risikoreduktion in den erwähnten Studien prozentual gesehen wesentlich größer war, als dies in unserer Untersuchung der Fall war. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass das Operationstrauma in unserer Untersuchung durch die größere Zahl an durchschnittlich entfernten Weisheitszähnen wesentlich größer war, und ein möglicher Effekt der Antibiotikaphylaxe dadurch verringert worden sein könnte.

Bei der Antibiotikagruppe traten am ersten Nachkontrolltermin bei signifikant weniger Probanden entzündliche Wundheilungsstörungen (16,5 %) auf als bei Probanden der Kontrollgruppe (16,8 %). Unsere Werte für das Auftreten von Wundheilungsstörungen erscheinen zunächst im internationalen Vergleich als verhältnismäßig hoch. Jedoch muss beachtet werden, dass die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten für entzündliche Wundheilungsstörungen deutlich geringer sein könnten, als die tatsächliche Patientenzahl, welche im Praxisalltag betroffen ist. Das liegt daran, dass eine Diskrepanz zwischen Studien und Realität besteht: In den bisherigen Studien wurden meist nur ein oder zwei Weisheitszähne entfernt, wohingegen im Praxisalltag regelmäßig mehr als zwei Zähne in einem Eingriff entfernt werden. Zudem beschäftigen sich sowohl die Grundlagenstudien, als auch die

Antibiotikastudien fast ausschließlich mit der Untersuchung von Extraktionen im Unterkiefer [219, 220]. Dabei treten Wundinfektionen im Oberkiefer mit einer ähnlichen Häufigkeit wie im Unterkiefer auf, lediglich die Alveolitis hat eine höhere Prävalenz im Unterkiefer [15, 192]. Lediglich wenige Studien, wie die Grundlagenstudie von Haug et al., untersuchten Patienten, bei denen wie auch in unserer Studie Extraktionen im Ober- und Unterkiefer betrachtet wurden und mehr als zwei Zähne pro Eingriff entfernt werden konnten [15]. Diese Studie wies entzündliche Wundheilungsstörungen bei 15,9 % der Patienten nach, was eine ähnlich hohe Zahl wie in unserer Studie darstellt. Eine Studie von Bui et al., in welcher mehrere Weisheitszähne in einem Eingriff entfernt wurden und bei der ein Großteil (94,0 %) der Probanden eine perioperative Antibiotikaphylaxe erhielt, gibt die Häufigkeit für entzündliche Wundheilungsstörungen mit 7,6 % der Teilnehmer an [193]. Es fehlen mehr Studien im Real-Life Setting, um besser abschätzen zu können, inwiefern unsere ermittelten Werte für entzündliche Wundheilungsstörungen von einem möglichen Durchschnittswert abweichen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist zu beachten, dass bei der Antibiotikagruppe signifikant weniger intraoperative Komplikationen auftraten. Dies könnte die Komplikationsrate positiv beeinflusst haben, da intraoperative Komplikationen häufiger bei schwierigen Operationen auftreten und die Schwierigkeit des Eingriffs wiederum das Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen erhöht [3, 65, 185, 371]. Ein Grund für das häufigere Auftreten von intraoperativen Komplikationen könnte darin bestehen, dass bei Patienten der Kontrollgruppe tendenziell mehr Zähne entfernt wurden als bei Patienten der Antibiotikagruppe, und daher das Risiko für intraoperative Komplikationen erhöht war.

Da zum zweiten Nachkontrolltermin kein signifikanter Unterschied in der Wundheilungsstörungsrate mehr zu verzeichnen war, ist davon auszugehen, dass der größte Effekt der Antibiotikagabe (wie auch bei der Schmerzempfindung) in der unmittelbar postoperativen Phase lag. Jedoch wiesen einige Studien wie z. B. Halpern et al. eine positive Beeinflussung der Rate von entzündlichen Wundheilungsstörungen auch noch zu einem späteren Zeitpunkt nach (fünf bis 14 Tage postoperativ) [323].

4.5 Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Sowohl die Einnahme von Analgetika als auch von Antibiotika birgt, wie jedes andere Medikament auch, das Risiko, unerwünschte Nebenwirkungen bei den therapierten Patienten

hervorzurufen. Im Rahmen unserer Studie war in diesem Zusammenhang insbesondere die Fragestellung interessant, inwiefern eine perioperative Antibiotikaeinnahme das Auftreten von UAW gefördert hat. In allgemeinen Studien zu UAW von Antibiotika wird angegeben, dass etwa 4,9 % - 32,2 % aller therapierten Patienten eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö entwickeln [301-305] und bei 0,5 % - 5,9 % aller Patienten eine allergische Reaktion auftritt (siehe 1.6.3) [310-312]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Antibiose in vielen dieser Grundlagenstudien intravenös verabreicht wurde, was zu höheren Werten als bei der in der Zahnmedizin üblichen oralen Antibiose führen kann [314, 372]. In Bezug auf Weisheitszahnentfernungen gibt es nur wenige Studien, die sich überhaupt mit dem Thema der UAW beschäftigen. Die wenigen Studien, welche sich damit auseinandersetzten, geben die Häufigkeit von UAW der Antibiotikagruppen mit 5,4 % - 20,0 % an [10, 184, 290]. Die Rate von UAW der Antibiotikagruppe betrug in unserer Studie 11,3 % und bewegt sich daher im internationalen Vergleich im mittleren Häufigkeitsbereich. Die überwiegende Mehrzahl der vergleichbaren Studien machte gar keine Angaben zu der Häufigkeit von UAW [228, 292, 324, 326, 327, 332, 334]. Eine Schwierigkeit in der Darstellung der tatsächlichen Häufigkeit von UAW, welche durch die Antibiose hervorgerufen wurden, besteht in der schwierigen Differenzierung von UAW, die durch die Analgetika hervorgerufen wurden. UAW traten in unserer Studie nur bei Probanden der Antibiotikagruppe auf, eine Signifikanzberechnung war jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll. Auch andere Studien, die sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzten, fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen [10, 184, 289, 290]. Im Fall der Studie von Lopez et al. traten bei den Probanden der Placebogruppe sogar geringfügig mehr UAW auf als bei den beiden Antibiotikagruppen [184]. Zudem waren in der internationalen Literatur, wie auch in unserer Untersuchung, durch eine Antibiose im Zusammenhang mit Weisheitszahnextraktionen selten schwere Nebenwirkungen zu verzeichnen, die über temporäre gastrointestinale Beschwerden hinausgingen [10, 184, 270, 373]. Arteagoitia et al. gaben in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 an, dass etwa 28 Patienten eine Antibiose erhalten müssen, um bei einem Patienten eine UAW zu erzeugen, welche ohne die prophylaktische Antibiotikaeinnahme nicht aufgetreten wäre [10]. Insgesamt ist das Risiko für Patienten, durch eine perioperative Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen einen schwerwiegenden oder langfristigen Schaden zu erleiden, als sehr gering anzusehen.

4.6 Stärken und Limitierungen

Stärken. Die wohl größte Stärke unserer Studie liegt darin, dass die Studie in einem sogenannten Real-Life Setting unter praxisnahen Bedingungen durchgeführt wurde und nicht unter idealisierten Bedingungen, wie es in den meisten anderen vergleichbaren Studien der Fall war [11, 292, 324, 326, 334]. Bei einem viel untersuchten Forschungsgebiet, wie es die Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen ist, kann eine Studie im Real-Life Setting dabei helfen, die zuvor in idealisierten Studien postulierten Aussagen in der klinischen Routine auf ihre Gültigkeit zu überprüfen [374]. Daher ist es verwunderlich, dass es sich bei der vorliegenden Untersuchung um die bisher einzige Studie im Real-Life Setting auf diesem Forschungsgebiet handelt.

Um den Ansprüchen an ein Real-Life Setting gerecht zu werden, erfolgte die überwiegende Mehrzahl der Eingriffe ambulant in einer oralchirurgischen oder MKG-Praxis und nur zu einem sehr geringen Anteil am primären Studienzentrum. Da bis zu 90 % der Weisheitszahnentfernungen in einer spezialisierten oralchirurgischen oder MKG-Praxis erfolgen, entspricht dies der klinischen Realität [12].

Die Tatsache, dass, wie im Praxisalltag üblich, sowohl Ober- als auch Unterkieferweisheitszähne in die Studie mitaufgenommen wurden, stellt ein Alleinstellungsmerkmal gegenüber den meisten anderen Studien dar, die ausschließlich Weisheitszahnextraktionen im Unterkiefer untersuchten [10, 11, 332].

Des Weiteren gab es in unserem Studienprotokoll keine Vorgabe, wie viele Zähne entfernt werden sollten. In der Mehrzahl der bekannten Studien wurde nur jeweils ein Weisheitszahn entfernt, was ebenfalls nicht dem klinischen Alltag entspricht [10, 12]. Unser im internationalen Vergleich verhältnismäßig hohe Wert für Wundheilungsstörungen dürfte daher näher an die Verhältnisse im ärztlichen Alltag heranreichen. Die Anzahl an entfernten Weisheitszähnen ist im Vergleich zu anderen internationalen Studien sehr hoch: Es gibt keine relevante Studie zu entzündlichen postoperativen Komplikationen im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen, welche mehr Weisheitszähne in ihre Untersuchung eingeschlossen hat.

Durch das Real-Life Setting, und dadurch, dass die Studie multizentrisch außerhalb des primären Studienzentrums erfolgte, erreicht unsere Studie eine hohe externe Validität, welche nahezu allen bisherigen Studien fehlt [323].

Limitierungen. Die Studie in einem Real-Life Setting durchzuführen, barg neben den beschriebenen Vorteilen jedoch auch Herausforderungen. In Deutschland gibt es hohe Anforderungen an eine Studie nach dem Arzneimittelgesetz, welche in einem Real-Life Setting

nur schwer umsetzbar sind. Daher konnte die Untersuchung nicht als verblindete, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt werden, weshalb mögliche Beeinflussungen der Ergebnisse unter anderem durch den Placeboeffekt nicht auszuschließen sind.

Es konnten nicht so viele Probanden in die Studie eingeschlossen werden, wie es im Zuge der statistischen Fallzahlschätzung vorgesehen war. Daher ist die statistische Power der durchgeführten Analysen nicht so groß wie geplant, weshalb die Ergebnisse dieser Arbeit vorsichtig zu interpretieren sind. Jedoch ist die sehr hohe Anzahl an Probanden im Vergleich zu anderen Studien hervorzuheben (siehe 4.1).

Ein weiterer Nachteil des Real-Life Settings bestand darin, dass die Datenerfassung in unserer Studie durch Ärzte und deren Angestellte als Nebentätigkeit zusätzlich zum Arbeitsalltag hauptsächlich in oralchirurgisch tätigen Praxen erfolgte (siehe 2.2). Dadurch ergab sich eine heterogene Datenqualität, welche die Auswertung der Erhebungsbögen erschwerte. Durch die teilweise unvollständigen Angaben konnten nicht alle Variablen statistisch ausgewertet werden. Der Nachbeobachtungszeitraum unserer Studie war auf sieben bis zehn postoperative Tage begrenzt. Laut einer Studie von Osborn et al. tritt ein Großteil der entzündlichen Wundheilungsstörungen jedoch deutlich später auf [219]. Auch Arteagoitia et al., die ein achtwöchiges Follow-up betrieben, gaben an, dass ein bedeutender Anteil der Wundinfektionen (60,0 % der Antibiotikagruppe und 26,6 % der Placebogruppe) erst nach dem Ablauf von sieben Tagen auftrat [10]. Daher ist es möglich, dass im Rahmen unserer Studie einige später auftretende Wundheilungsstörungen nicht erfasst wurden. Allerdings war der Nachbeobachtungszeitraum in vielen anderen Studien ebenfalls nicht länger als in unserer Untersuchung [240, 292, 326, 327, 334]. Zudem traten in unserer Studie bereits am zweiten Nachkontrolltermin keine neuen Wundheilungsstörungen mehr auf, was einen starken Anstieg von neu aufgetretenen Wundheilungsstörungen nach dem Beobachtungszeitraum unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Den großen Vorteilen, eine der ersten Studien im Real-Life Setting durchzuführen, steht der Nachteil einer erschwerten Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegenüber. In der überwältigenden Mehrzahl der Studien, welche sich ebenfalls mit der Antibiotikaphylaxe zur Verhütung postoperativer Komplikationen beschäftigten, wurde nur ein Weisheitszahn des Unterkiefers unter idealisierten Bedingungen entfernt. Des Weiteren waren fast alle derartigen Studien als Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Untersuchungen angelegt. Unsere Studie wurde dagegen in einem Real-Life Setting überwiegend in chirurgisch tätigen Praxen durchgeführt. Da nur schwer abzuschätzen ist, inwiefern sich insbesondere die Entfernung mehrerer Zähne in einem Eingriff im Vergleich zu lediglich einer Extraktion auf die Wundheilung, das Auftreten

von Wundheilungsstörungen und den potentiellen Effekt einer perioperativen Antibiotikaphylaxe auswirkt und aufgrund der anderen großen Unterschiede im Studiendesign, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen der bisher durchgeführten Studien erschwert.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit legen nahe, dass unmittelbar postoperativ eine signifikante Assoziation zwischen einer perioperativen Antibiotikaphylaxe und einem verringerten Auftreten von entzündlichen Wundheilungsstörungen sowie einem verminderten individuellen postoperativen Schmerzempfindens besteht.

Da bisher der Nutzen einer prophylaktischen Antibiose im Hinblick auf die Entwicklung von entzündlichen Wundheilungsstörungen nicht gesichert ist und rege diskutiert wird, ist nicht geklärt, ob ein standardmäßiger Einsatz gerechtfertigt ist [373]. Auch der positive Einfluss auf postoperative Schmerzen und auf die Entwicklung der postoperativen Kieferöffnung wird der Antibiotikaphylaxe in einigen Studien abgesprochen [228, 334, 365]. Zudem treten nach einer Weisheitszahnextraktion auch ohne eine prophylaktische Antibiose kaum schwerwiegende entzündliche Komplikationen auf, welche nicht problemlos durch den Einsatz therapeutischer Antibiotika behandelt werden können [10, 373]. Die Tatsache, dass statistisch gesehen etwa 18 - 25 Patienten eine Antibiotikaphylaxe erhalten müssen, um eine, vermutlich einfach zu therapierende, entzündliche Komplikation zu verhindern, stellt einen weiteren Kritikpunkt an der Vorgehensweise der prophylaktischen Antibiotikagabe dar, da andererseits bei einem relevanten Anteil der Patienten UAW wie eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö oder eine allergische Reaktion auftreten [301, 305, 375]. Obwohl schwere Nebenwirkungen durch eine Antibiose im Rahmen einer Weisheitszahnentfernung selten vorkommen und einige Studien keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von UAW zwischen den Gruppen feststellen konnten, ist es nicht auszuschließen, dass schwere Nebenwirkungen wie typischerweise bei Amoxicillin ein anaphylaktischer Schock oder bei Clindamycin eine pseudomembranöse Kolitis auftreten [184, 240, 313, 376]. Neben den potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen, die den Patienten unmittelbar betreffen, kann sich eine zu großzügige Art der Verschreibungsweise von Antibiotika auf das Entstehen von Resistenzen auswirken (siehe 1.6.3). Sowohl häufige, als auch langfristige Antibiotikagaben sind mit der Entstehung von bakteriellen Resistenzen assoziiert [318]. Da die Weisheitszahnextraktion einen der häufigsten operativen Eingriffe darstellt und die

Zahnmedizin international für teilweise über 10 % aller Antibiotikaverschreibungen verantwortlich ist, besitzt die gängige Praxis der Antibiotikaprophylaxe bei Weisheitszahnextraktionen vermutlich einen erheblichen Einfluss auf das Entstehen von Antibiotikaresistenzen (siehe 1.6.1) [273-277]. Zudem entstehen durch vermeintlich unnötige Verschreibungen von Antibiotika überflüssige Kosten für das Gesundheitssystem [296, 377]. Es stellt sich daher die Frage, ob mit der Praxis einer standardmäßig angewandten perioperativen Antibiotikaprophylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen nicht langfristig mehr Schaden als Nutzen generiert wird [217].

Neben einer systemischen Antibiotikaprophylaxe existieren zudem zahlreiche alternative Behandlungsmethoden zur Optimierung der Wundheilung, die unter Umständen ebenfalls berücksichtigt werden sollten, um so wenige Antibiotika wie möglich anzuwenden.

Ein Ansatz zur Minimierung von entzündlichen Wundheilungsstörungen stellt die Anwendung von Chlorhexidin dar: Eine längerfristige perioperative Spülung des Operationsgebietes mit einer Chlorhexidinlösung reduzierte laut einigen Studien signifikant das Auftreten von entzündlichen Komplikationen [59, 378-384].

Unter Umständen kann auch durch eine optimale Schnitfführung und Wundversorgung positiv auf die Wundheilung eingewirkt werden. Während einige Studien davon ausgehen, dass weniger die Art der Schnitfführung, als die Zeit die für die Extraktion benötigt wird, entscheidend ist [385], sehen andere Studien einen Vorteil bei einer bestimmten Schnitfführung [175, 386]. Einige Studien sehen bezüglich der Verhütung entzündlicher Wundheilungsstörungen einen Vorteil in der Anwendung einer halboffenen Wundversorgung gegenüber einem geschlossenen Verfahren, jedoch scheint ein primärer Wundverschluss für einen schnelleren Heilungsprozess von Mukosa und Knochen zu sorgen [172, 173, 230, 387-392].

Ein anderer Therapieansatz versucht die postoperativen Einschränkungen der Patienten durch eine perioperative Kortisontherapie zu verbessern. Dabei wird nicht auf eine Reduktion der meist leicht therapierbaren entzündlichen Wundheilungsstörungen und Schmerzen abgezielt, sondern es wird versucht positiv auf die das postoperative Wohlbefinden ebenfalls stark beeinflussenden Faktoren Schwellung und Kieferöffnungsbeschwerden einzuwirken [393].

Eine Alternative zur systemischen Antibiotikaprophylaxe stellt die lokale Antibiotikaaanwendung mittels imprägnierten Gazestreifen oder getränkten Gelatineschwamm dar, bei welcher vor allem versucht wird, das Entstehen einer Alveolitis zu vermeiden [394, 395]. Die topische Antibiotikaaanwendung wird von einigen Autoren bevorzugt, da eine

ähnliche Wirksamkeit wie bei der systemischen Antibiose postuliert wird, dabei jedoch ein geringeres Risiko für Resistenzbildungen und UAW besteht [280, 335, 393-399].

Ein weiteres Medikament, das lokal in die Extraktionsalveole eingebracht werden kann, ist Tranexamsäure. Auch mit dieser Vorgehensweise werden in einigen aktuellen Studien gute Ergebnisse in der Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von Alveolitis angegeben [400-402].

Sollte eine systemische Antibiotikaphylaxe vorgenommen werden, kann aus wirtschaftlichen Gründen und zur Verhütung von Resistenzbildungen aufgrund der ähnlichen Ergebnisse eine präoperative Einmalgabe einer höheren Dosis sinnvoll sein [296].

Bei Patienten mit anamnestischen Auffälligkeiten, wie der Notwendigkeit einer Endokarditisprophylaxe, bei Antiresorptivaeinnahme oder einer Bestrahlung im Kopfbereich, ist im Rahmen einer Weisheitszahnentfernung eine systemische Antibiotikaphylaxe jedoch unumgänglich (siehe 1.6.2). Des Weiteren kann bei Patienten, an denen mehrere Weisheitszähne in einem Eingriff entfernt werden oder bei welchen eine umfangreiche Osteotomie nötig war, aufgrund des größeren Operationstraumas und des damit einhergehenden erhöhten Risikos für das Auftreten von Wundheilungsstörungen eine systemische Antibiotikaphylaxe sinnvoll sein. Kommen weitere Risikofaktoren für das Auftreten entzündlicher Wundheilungsstörungen wie ein höheres Alter oder eine Immunkompression hinzu, wird die Entscheidung für eine Antibiotikaphylaxe erleichtert.

Eine standardmäßige Anwendung einer systemischen Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen kann im Hinblick auf die bestehende Studienlage bislang nicht empfohlen werden, obwohl unsere Studie im Real-Life Setting die Ergebnisse einiger anderer Studien bestätigte und eine signifikante Reduktion der patientenbezogenen Rate von entzündlichen Wundheilungsstörungen zeigen konnte. Ein Grund hierfür ist, dass die Reduktion der Häufigkeit von patientenbezogenen entzündlichen Wundheilungsstörungen in unserer Studie im Real-Life Setting zwar signifikant war, diese jedoch wesentlich geringer ausfiel, als dies in vielen anderen der bisherigen, unter idealisierten Bedingungen durchgeführten, Studien der Fall war. Trotz der Wirksamkeit in der Verringerung des Auftretens entzündlicher Wundheilungsstörungen überwiegen die Risiken, die durch eine standardmäßig angewandte Antibiotikaphylaxe bestehen. Die Anwendung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe sollte daher auf die zuvor genannten Risikogruppen beschränkt sein. Der behandelnde Arzt sollte bei jedem Patienten individuell entscheiden, ob er es im Hinblick auf mögliche Resistenzentwicklungen und UAW für gerechtfertigt hält eine prophylaktische Antibiose anzuwenden. Um eine definitive Aussage darüber treffen zu können,

inwiefern eine generalisierte Antibiotikaphylaxe im Rahmen von Weisheitszahnentfernungen indiziert ist, sind jedoch weitere großangelegte Studien insbesondere unter praxisnahen Bedingungen notwendig, da die meisten bisherigen Studien eine niedrige Zahl an Studienteilnehmern aufwiesen und unter idealisierten Bedingungen durchgeführt wurden.

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DVT	Digitale Volumetomographie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAV	Mund-Antrum-Verbindung
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
N.	Nervus
OPG	Orthopantomogramm
SKD	Schneidekantendistanz
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VAS	Visuelle Analogskala

Literaturverzeichnis

1. Costa, M.G.d., et al., *Is there justification for prophylactic extraction of third molars? A systematic review.* J Brazilian oral research, 2013. **27**(2): p. 183-188.
2. Shoshani-Dror, D., et al., *Controversy regarding the need for prophylactic removal of impacted third molars: An overview.* Quintessence Int, 2018. **49**(8): p. 653-662.
3. Bouloux, G.F., M.B. Steed, and V.J. Perciaccante, *Complications of third molar surgery.* J Oral Maxillofacial Surgery Clinics, 2007. **19**(1): p. 117-128.
4. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, *KZBV Jahrbuch 2017: Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung.* 2017: Kassenzahnärztl. Bundesver.
5. Kunkel, M., *Weisheitszahnentfernung.* J Der MKG-Chirurg, 2009. **2**(2): p. 99-106.
6. Sigron, G.R., et al., *The most common complications after wisdom-tooth removal: part 1: a retrospective study of 1,199 cases in the mandible.* J Swiss Dent J, 2014. **124**(10): p. 1042-6.
7. Pourmand, P.P., et al., *The most common complications after wisdom-tooth removal: part 2: a retrospective study of 1,562 cases in the maxilla.* J Swiss Dental Journal, 2014. **124**(10): p. 1047-51.
8. Arrigoni, J., et al., *Komplikationen bei und nach operativer Weisheitszahnentfernung.* J Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2004. **114**(12): p. 1271.
9. Pratt, C., et al., *Indications for third molar surgery.* Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh, 1998. **43**(2): p. 105-108.
10. Arteagoitia, I., et al., *Efficacy of Amoxicillin/Clavulanic Acid in Preventing Infectious and Inflammatory Complications Following Impacted Mandibular Third Molar Extraction.* J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 2005. **100**(1): p. e11-e18.
11. Poeschl, P.W., D. Eckel, and E. Poeschl, *Postoperative Prophylactic Antibiotic Treatment in Third Molar Surgery - a Necessity?* J Journal of oral maxillofacial surgery, 2004. **62**(1): p. 3-8.
12. Eklund, S.A. and J.L. Pittman, *Third-Molar Removal Patterns in an Insured Population.* J The Journal of the American Dental Association, 2001. **132**(4): p. 469-475.
13. Friedman, J.W., *The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard.* J American journal of public health, 2007. **97**(9): p. 1554-1559.
14. Shepherd, J., *The third molar epidemic.* British dental journal, 1993. **174**(3): p. 85-85.
15. Haug, R.H., et al., *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons age-related third molar study.* J Journal of oral maxillofacial surgery, 2005. **63**(8): p. 1106-1114.
16. Van Gool, A., J. Ten Bosch, and G. Boering, *Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar.* International journal of oral surgery, 1977. **6**(1): p. 29-37.
17. Lopes, V., et al., *Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction.* British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1995. **33**(1): p. 33-35.
18. Berge, T.I., *Inability to work after surgical removal of mandibular third molars.* Acta Odontologica Scandinavica, 1997. **55**(1): p. 64-69.
19. Todor, L., et al., *Morphological study of upper wisdom tooth.* J Rom J Morphol Embryol, 2018. **59**(3): p. 873-877.
20. Kandasamy, S., D. Rinchuse, and D. Rinchuse, *The wisdom behind third molar extractions.* J Australian dental journal, 2009. **54**(4): p. 284-292.
21. Lombardi, A.V., *The adaptive value of dental crowding: a consideration of the biologic basis of malocclusion.* J American journal of orthodontics, 1982. **81**(1): p. 38-42.
22. Begg, P.R., *Stone age man's dentition: with reference to anatomically correct occlusion, the etiology of malocclusion, and a technique for its treatment.* J American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics, 1954. **40**(4): p. 298-312.
23. Silvestri Jr, A.R. and I. Singh, *The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it?* The Journal of the American Dental Association, 2003. **134**(4): p. 450-455.
24. Bergman, J., *Are wisdom teeth (third molars) vestiges of human evolution.* J TJ arch, 1998. **12**: p. 297-304.

25. Trakinienė, G., et al., *Impact of genetics on third molar agenesis*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 1-6.
26. Carter, K. and S. Worthington, *Morphologic and demographic predictors of third molar agenesis: a systematic review and meta-analysis*. Journal of dental research, 2015. **94**(7): p. 886-894.
27. Kaur, B., S. Sheikh, and S. Pallagatti, *Radiographic assessment of agenesis of third molars and para-radicular third molar radiolucencies in population of age group 18-25 years old—a radiographic survey*. J Archives of Oral Research, 2012. **8**(1).
28. Fekonja, A., *Hypodontia in orthodontically treated children*. J The European Journal of Orthodontics, 2005. **27**(5): p. 457-460.
29. Polder, B.J., et al., *A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth*. Community dentistry and oral epidemiology, 2004. **32**(3): p. 217-226.
30. Rølling, S. and S. Poulsen, *Agenesis of permanent teeth in 8138 Danish schoolchildren: prevalence and intra-oral distribution according to gender*. International Journal of Paediatric Dentistry, 2009. **19**(3): p. 172-175.
31. Khalaf, K., et al., *Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis*. J Journal of orthodontics, 2014. **41**(4): p. 299-316.
32. Rantanen, A.V., *The age of eruption of the third molar teeth*. J Acta Odontol Scand, 1967. **25**: p. 1-86.
33. Ghaemini, H., et al., *Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(5).
34. Hattab, F.N., A.R. Ma'amon, and M.S. Fahmy, *Impaction status of third molars in Jordanian students*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995. **79**(1): p. 24-29.
35. Adamson, K., *The controversy concerning the first permanent molar*. Australian Dental Journal, 1962. **7**(3): p. 191-201.
36. Levesque, G.-Y., A. Demirjian, and R. Tanguay, *Sexual dimorphism in the development, emergence, and agenesis of the mandibular third molar*. Journal of Dental Research, 1981. **60**(10): p. 1735-1741.
37. Haralabakis, H., *Observation on the time of eruption, congenital absence, and impaction of the third molar teeth*. Trans Eur Orthod Soc, 1957. **33**(308): p. 9.
38. Fanning, E.A., *Third molar emergence in Bostonians*. American Journal of Physical Anthropology, 1962. **20**(3): p. 339-345.
39. Pahkala, R., A. Pahkala, and T. Laine, *Eruption pattern of permanent teeth in a rural community in northeastern Finland*. Acta Odontologica Scandinavica, 1991. **49**(6): p. 341-349.
40. Elsey, M. and W. Rock, *Influence of orthodontic treatment on development of third molars*. The British journal of oral & maxillofacial surgery, 2000. **38**(4): p. 350-353.
41. Ventä, I., et al., *Clinical follow-up study of third molar eruption from ages 20 to 26 years*. J Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1991. **72**(2): p. 150-153.
42. Hattab, F.N. and I. Jordan, *Positional changes and eruption of impacted mandibular third molars in young adults*. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997. **84**(6): p. 604-8.
43. Kruger, E., W.M. Thomson, and P. Konthasinghe, *Third Molar Outcomes from Age 18 to 26: Findings from a Population-Based New Zealand Longitudinal Study*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 2001. **92**(2): p. 150-155.
44. Ventä, I., P. Ylipaavalniemi, and L. Turtola, *Clinical outcome of third molars in adults followed during 18 years*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(2): p. 182-185.
45. Garcia, R.I. and H.H. Chauncey, *The eruption of third molars in adults: a 10-year longitudinal study*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1989. **68**(1): p. 9-13.
46. Kunkel, M., U. Fritz, and H. Pistner, *Operative Entfernung von Weisheitszähnen (S2k-Leitlinie)*. 2019.
47. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 18*. 2019: Georg Thieme Verlag.
48. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 19*. 2019: Georg Thieme Verlag.

49. Ventä, I., L. Turtola, and P. Ylipaavalniemi, *Change in clinical status of third molars in adults during 12 years of observation*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 1999. **57**(4): p. 386-389.
50. Yamalik, K. and S. Bozkaya, *The predictivity of mandibular third molar position as a risk indicator for pericoronitis*. J Clinical oral investigations, 2008. **12**(1): p. 9-14.
51. Dachi, S.F. and F.V. Howell, *A survey of 3,874 routine full-mouth radiographs: II. A study of impacted teeth*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1961. **14**(10): p. 1165-1169.
52. Alling III, C.C., J.F. Helfrick, and R.D. Alling, *Impacted teeth*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 1994. **105**(6): p. 612.
53. Hugoson, A., *The Prevalence of Third Molars in a Swedish Population: An Epidemiological Study*. J Community Dent Health, 1988. **5**: p. 121-138.
54. Rajasuo, A., H. Murtomaa, and J.H. Meurman, *Comparison of the clinical status of third molars in young men in 1949 and in 1990*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **76**(6): p. 694-698.
55. Yavuz, I., et al., *Effects of early loss of permanent first molars on the development of third molars*. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 2006. **130**(5): p. 634-638.
56. Farish, S.E. and G.F. Bouloux, *General technique of third molar removal*. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2007. **19**(1): p. 23-43.
57. Pell, G.J. and G.T. Gregory, *Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth*. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery, 1942. **28**(11): p. B660-B666.
58. Cunha-Cruz, J., et al., *Recommendations for third molar removal: a practice-based cohort study*. J American journal of public health, 2014. **104**(4): p. 735-743.
59. Chiapasco, M., L. De Cicco, and G. Marrone, *Side effects and complications associated with third molar surgery*. J Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **76**(4): p. 412-420.
60. Chuang, S.-K., et al., *Age as a Risk Factor for Third Molar Surgery Complications*. J Journal of oral Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(9): p. 1685-1692.
61. Hounsome, J., et al., *Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment (Winchester, England), 2020. **24**(30): p. 1.
62. Tetsch, P. and W. Wagner, *Die operative Weisheitszahnentfernung*. 1982: Hanser.
63. Peterson, L.J., *Principles of management of impacted teeth*. Contemporary oral and maxillofacial surgery, 3rd ed, St. Louis: Mosby, 1998: p. 215-248.
64. Bruce, R.A., G.C. Frederickson, and G.S. Small, *Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery*. Journal of the American Dental Association (1939), 1980. **101**(2): p. 240-245.
65. Benediktsdóttir, I.S., et al., *Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2004. **97**(4): p. 438-446.
66. Chiapasco, M., M. Crescentini, and G. Romanoni, *Germectomy or delayed removal of mandibular impacted third molars: the relationship between age and incidence of complications*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1995. **53**(4): p. 418-422.
67. Pajarola, G. and H. Sailer, *The surgical removal of the lower wisdom teeth. Is open follow-up care still up-to-date?* Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin = Revue Mensuelle Suisse D'odonto-stomatologie = Rivista Mensile Svizzera di Odontologia e Stomatologia, 1994. **104**(10): p. 1202-1209.
68. Hicks, E.P., *Third molar management: a case against routine removal in adolescent and young adult orthodontic patients*. Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 1999. **57**(7): p. 831-836.
69. Blondeau, F. and N.G. Daniel, *Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors*. Journal of the Canadian Dental Association, 2007. **73**(4).
70. Chaparro-Avendaño, A.V., et al., *Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age*. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal, 2005. **10**(5): p. 422-431.

71. Mendes, R.A. and G. Rocha, *Mandibular third molar autotransplantation-literature review with clinical cases*. J Can Dent Assoc, 2004. **70**(11): p. 761-6.
72. Park, W., et al., *Orthodontic extrusion of the lower third molar with an orthodontic mini implant*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2010. **110**(4): p. e1-e6.
73. Adeyemo, W.L., *Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **102**(4): p. 448-452.
74. Bouloux, G.F., et al., *What is the risk of future extraction of asymptomatic third molars? A systematic review*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2015. **73**(5): p. 806-811.
75. Guralnick, W., *NIH consensus development conference for removal of third molars*. J J. Oral Surg., 1980. **38**: p. 235-236.
76. Moloney, J. and L. Stassen, *Pericoronitis: treatment and a clinical dilemma*. J Ir Dent Assoc, 2009. **55**(4): p. 190-2.
77. Nitzan, D., et al., *Pericoronitis: a reappraisal of its clinical and microbiologic aspects*. Journal of oral and Maxillofacial Surgery, 1985. **43**(7): p. 510-516.
78. Douglass, A.B. and J.M. Douglass, *Common dental emergencies*. American family physician, 2003. **67**(3): p. 511-516.
79. Dhonge, R.P., et al., *An insight into pericoronitis*. Int. J. Dent. Med. Res, 2015. **1**: p. 172-175.
80. Katsarou, T., et al., *Pericoronitis: a clinical and epidemiological study in greek military recruits*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2019. **11**(2): p. e133.
81. Schmidt, J., et al., *A Review of Evidence-Based Recommendations for Pericoronitis Management and a Systematic Review of Antibiotic Prescribing for Pericoronitis among Dentists: Inappropriate Pericoronitis Treatment Is a Critical Factor of Antibiotic Overuse in Dentistry*. International journal of environmental research and public health, 2021. **18**(13): p. 6796.
82. Schwenger, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 24*. 2019: Georg Thieme Verlag.
83. Bailey, E., et al., *Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(7).
84. Osaki, T., et al., *Infections in elderly patients associated with impacted third molars*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995. **79**(2): p. 137-141.
85. Smailienė, D., et al., *Relationship between the Position of Impacted Third Molars and External Root Resorption of Adjacent Second Molars: A Retrospective CBCT Study*. Medicina (Kaunas), 2019. **55**(6).
86. Wang, D., et al., *External root resorption of the second molar associated with mesially and horizontally impacted mandibular third molar: evidence from cone beam computed tomography*. J Clinical oral investigations, 2017. **21**(4): p. 1335-1342.
87. Li, D., et al., *External root resorption in maxillary and mandibular second molars associated with impacted third molars: a cone-beam computed tomographic study*. Clinical oral investigations, 2019. **23**(12): p. 4195-4203.
88. Fuss, Z., I. Tsesis, and S. Lin, *Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors*. Dental traumatology, 2003. **19**(4): p. 175-182.
89. Blakey, G.H., et al., *Third Molars and Periodontal Pathology in American Adolescents and Young Adults: A Prevalence Study*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(2): p. 325-329.
90. Kindler, S., et al., *Third molars and periodontal damage of second molars in the general population*. Journal of Clinical Periodontology, 2018. **45**(11): p. 1365-1374.
91. Montero, J. and G. Mazzaglia, *Effect of removing an impacted mandibular third molar on the periodontal status of the mandibular second molar*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2011. **69**(11): p. 2691-2697.
92. Dodson, T.B. and D.T. Richardson, *Risk of periodontal defects after third molar surgery: An exercise in evidence-based clinical decision-making*. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2007. **19**(1): p. 93-98.

93. Karapataki, S., A. Hugoson, and C.F. Kugelberg, *Healing following GTR treatment of bone defects distal to mandibular 2nd molars after surgical removal of impacted 3rd molars*. Journal of Clinical Periodontology, 2000. **27**(5): p. 325-332.
94. Ash Jr, M.M., E.R. Costich, and J.R. Hayward, *A Study of Periodontal Hazards of Third Molars*. The Journal of Periodontology, 1962. **33**(3): p. 209-219.
95. Fisher, E.L., et al., *Third Molar Caries Experience in Middle-Aged and Older Americans: A Prevalence Study*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(3): p. 634-640.
96. Toedtling, V., P. Coulthard, and G. Thackray, *Distal caries of the second molar in the presence of a mandibular third molar—a prevention protocol*. British dental journal, 2016. **221**(6): p. 297-302.
97. Ventä, I., et al., *Signs of disease occur in the majority of third molars in an adult population*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2017. **46**(12): p. 1635-1640.
98. Shugars, D.A., et al., *Incidence of occlusal dental caries in asymptomatic third molars*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **63**(3): p. 341-346.
99. McArdle, L.W., et al., *The mesially impacted mandibular third molar: The incidence and consequences of distal cervical caries in the mandibular second molar*. The Surgeon, 2018. **16**(2): p. 67-73.
100. Kang, F., et al., *Effect of eruption status of the mandibular third molar on distal caries in the adjacent second molar*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016. **74**(4): p. 684-692.
101. Mksoud, M., et al., *Are third molars associated with orofacial pain? Findings from the SHIP study*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2020. **48**(5): p. 364-370.
102. Richebé, P., X. Capdevila, and C. Rivat, *Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations*. Anesthesiology, 2018. **129**(3): p. 590-607.
103. DeAngelis, A., I. Chambers, and G. Hall, *Temporomandibular joint disorders in patients referred for third molar extraction*. Australian dental journal, 2009. **54**(4): p. 323-325.
104. Sayed, N., et al., *Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman*. Sultan Qaboos Univ Med J, 2019. **19**(3): p. e230-e235.
105. Güven, O., A. Keskin, and Ü.K. Akal, *The incidence of cysts and tumors around impacted third molars*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 2000. **29**(2): p. 131-135.
106. Mello, F.W., et al., *Prevalence of odontogenic cysts and tumors associated with impacted third molars: A systematic review and meta-analysis*. J Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2019.
107. Stanley, H., et al., *Pathological sequelae of “neglected” impacted third molars*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 1988. **17**(3): p. 113-117.
108. Lysell, L. and M. Rohlin, *A study of indications used for removal of the mandibular third molar*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 1988. **17**(3): p. 161-164.
109. Stathopoulos, P., et al., *Cysts and tumors associated with impacted third molars: is prophylactic removal justified?* Journal of oral and maxillofacial surgery, 2011. **69**(2): p. 405-408.
110. Mohapatra, P.K. and N. Joshi, *Conservative management of a dentigerous cyst associated with an impacted mandibular second premolar in mixed*. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 2009. **3**(3): p. 98.
111. Daley, T.D. and G.P. Wysocki, *The small dentigerous cyst: a diagnostic dilemma*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995. **79**(1): p. 77-81.
112. Rakprasitkul, S., *Pathologic Changes in the Pericoronal Tissues of Unerupted Third Molars*. J Quintessence International, 2001. **32**(8).
113. Stoelinga, P.J. and F.B. Bronkhorst, *The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws*. J Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1988. **16**: p. 184-195.
114. Antanas, S. and T. Giedre, *Effect of the lower third molars on the lower dental arch crowding*. Stomatologija, 2006. **8**(3): p. 80-4.
115. Niedzielska, I., *Third molar influence on dental arch crowding*. J The European Journal of Orthodontics, 2005. **27**(5): p. 518-523.
116. Richardson, M.E., *Late lower arch crowding: facial growth or forward drift?* The European Journal of Orthodontics, 1979. **1**(4): p. 219-225.

117. Harradine, N., M. Pearson, and B. Toth, *The effect of extraction of third molars on late lower incisor crowding: a randomized controlled trial*. British Journal of Orthodontics, 1998. **25**(2): p. 117-122.
118. Karasawa, L.H., et al., *Cross-sectional study of correlation between mandibular incisor crowding and third molars in young Brazilians*. J Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal, 2013. **18**(3): p. e505.
119. Stanaitytė, R., G. Trakinienė, and A. Gervickas, *Do wisdom teeth induce lower anterior teeth crowding? A systematic literature review*. J Stomatologija, 2014. **16**(1): p. 15-8.
120. Hasegawa, Y., et al., *Influence of third molar space on angulation and dental arch crowding*. J Odontology, 2013. **101**(1): p. 22-28.
121. Fastlicht, J., *Crowding of mandibular incisors*. American journal of orthodontics, 1970. **58**(2): p. 156-163.
122. Almpani, K. and O.-E. Kolokitha, *Role of third molars in orthodontics*. World Journal of Clinical Cases: WJCC, 2015. **3**(2): p. 132.
123. Rupp, R., *Orthodontic relapse and the mandibular third molar: a literature review*. General dentistry, 2000. **48**(3): p. 344-346.
124. Zawawi, K.H. and M. Melis, *The role of mandibular third molars on lower anterior teeth crowding and relapse after orthodontic treatment: a systematic review*. The Scientific World Journal, 2014. **2014**.
125. Steinbacher, D.M. and K.L. Kontaxis, *Does Simultaneous Third Molar Extraction Increase Intraoperative and Perioperative Complications in Orthognathic Surgery?* J Craniofac Surg, 2016. **27**(4): p. 923-6.
126. Precious, D.S., *Removal of third molars with sagittal split osteotomies: the case for*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(9): p. 1144-1146.
127. el Deeb, M., L. Wolford, and R. Bevis, *Complications of orthognathic surgery*. Clin Plast Surg, 1989. **16**(4): p. 825-40.
128. Lee, J.T. and T.B. Dodson, *The effect of mandibular third molar presence and position on the risk of an angle fracture*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2000. **58**(4): p. 394-398.
129. Reitzik, M., et al., *Experimental fractures of monkey mandibles*. J International journal of oral surgery, 1978. **7**(2): p. 100-103.
130. Kraut, R., *Transcutaneous oxygen monitoring of patients undergoing surgical removal of wisdom teeth utilizing general anesthesia*. Anesthesia progress, 1982. **29**(5): p. 132.
131. Inverso, G., et al., *Complications of Moderate Sedation Versus Deep Sedation/General Anesthesia for Adolescent Patients Undergoing Third Molar Extraction*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(3): p. 474-9.
132. Edwards, D.J., et al., *Choice of anaesthetic and healthcare facility for third molar surgery*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1998. **36**(5): p. 333-340.
133. Sammut, S., et al., *Predicting the choice of anaesthesia for third molar surgery—guideline or the easy-line?* British dental journal, 2013. **214**(4): p. E8-E8.
134. Van Sickels, J.E. and B. Tiner, *Cost of a genioplasty under deep intravenous sedation in a private office versus general anesthesia in an outpatient surgical center*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1992. **50**(7): p. 687-690.
135. Melini, M., et al., *Conscious sedation for the management of dental anxiety in third molar extraction surgery: a systematic review*. BMC Oral Health, 2020. **20**(1): p. 1-10.
136. Sehult, R., S. Cotter, and M. Mashni, *General anesthesia: the final option*. Journal of the California Dental Association, 1993. **21**(3): p. 26-29.
137. Haljamäe, H., *Anesthetic risk factors*. Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum, 1989. **550**: p. 11-9; discussion 19.
138. Bader, R.M., G. Song, and E.Y. Almuhtaseb, *A Retrospective Study of Paediatric Dental Patients Treated under General Anesthesia*. International Journal of Clinical Medicine, 2013. **4**: p. 18-23.
139. Skelly, A., *Sedation in dental practice*. Dental update, 1992. **19**(2): p. 61-4, 66.
140. Singh, P., *An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: a strategic review*. Dental research journal, 2012. **9**(2): p. 127.
141. Jakobs, W., *Status of dental anesthesia in Germany*. Anesthesia Progress, 1989. **36**(4-5): p. 210.

142. Yu, F., et al., *Evaluation of three block anesthesia methods for pain management during mandibular third molar extraction: a meta-analysis*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-9.
143. Fan, S., et al., *Comparison of the efficiencies of permanent maxillary tooth removal performed with single buccal infiltration versus routine buccal and palatal injection*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2009. **107**(3): p. 359-363.
144. Peden, C.J. and S.-C. Cook, *Sedation for dental and other procedures*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2014. **15**(8): p. 362-365.
145. Kapur, A. and V. Kapur, *Conscious sedation in dentistry*. Annals of Maxillofacial Surgery, 2018. **8**(2): p. 320.
146. Riphhaus, A., M. Rabofski, and T. Wehrmann, *Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2010. **48**(03): p. 392-397.
147. Bone, H.-G., *Analgesedierung*. Intensivmedizin up2date, 2005. **1**(02): p. 105-116.
148. Hosey, M. and U.N.C.G.i.P. Dentistry, *Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry*. International journal of Paediatric dentistry, 2002. **12**(5): p. 359-372.
149. Worthington, L., P. Flynn, and L. Strunin, *Death in the dental chair: an avoidable catastrophe?* British journal of Anaesthesia, 1998. **80**(2): p. 131-132.
150. Anesthesiologists, A.S.o., *Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia*. Approved by ASA House of Delegates on October 13, 1999, and last amended on October 23, 2019, 2019.
151. Messieha, Z., *Risks of general anesthesia for the special needs dental patient*. Special Care in Dentistry, 2009. **29**(1): p. 21-25.
152. El-Mowafy, A., et al., *Mortality and morbidity in office-based general anesthesia for dentistry in Ontario*. Anesthesia progress, 2019. **66**(3): p. 141-150.
153. D'Eramo, E.M., *Morbidity and mortality with outpatient anesthesia: The Massachusetts experience*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1992. **50**(7): p. 700-704.
154. Flick, W.G., J. Green, and D. Perkins, *Illinois Dental Anesthesia and Sedation Survey for 1996*. Anesthesia Progress, 1998. **45**(2): p. 51.
155. Flick, W.G., A. Katsnelson, and H. Alstrom, *Illinois dental anesthesia and sedation survey for 2006*. Anesthesia Progress, 2007. **54**(2): p. 52-58.
156. Deegan, A.E., *Anesthesia morbidity and mortality, 1988-1999: claims statistics from AAOMS National Insurance Company*. Anesthesia Progress, 2001. **48**(3): p. 89.
157. Bennett, J.D., K.J. Kramer, and R.C. Bosack, *How safe is deep sedation or general anesthesia while providing dental care?* The Journal of the American Dental Association, 2015. **146**(9): p. 705-708.
158. Adeyemo, W., et al., *Indications for extraction of third molars: a review of 1763 cases*. Niger Postgrad Med J, 2008. **15**(1): p. 42-46.
159. Karaca, I., et al., *Review of flap design influence on the health of the periodontium after mandibular third molar surgery*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 2007. **104**(1): p. 18-23.
160. Allen, R.T., et al., *The mesioangular third molar--to extract or not to extract? Analysis of 776 consecutive third molars*. J British dental journal, 2009. **206**(11): p. E23-E23.
161. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 25*. 2019: Georg Thieme Verlag.
162. Greenwood, M., S. Langton, and J. Rood, *A comparison of broad and narrow retractors for lingual nerve protection during lower third molar surgery*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1994. **32**(2): p. 114-117.
163. Heurich, T., et al., *Digital volume tomography--an extension to the diagnostic procedures available for application before surgical removal of third molars*. J Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG, 2002. **6**(6): p. 427-432.
164. Schulze, R., H. Deppe, and W. Betz, *Dentale digitale volumetomographie. S2k-leitlinie*. 2013.
165. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 21*. 2019: Georg Thieme Verlag.
166. Renton, T., *Notes on coronectomy*. British dental journal, 2012. **212**(7): p. 323-326.
167. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 27*. 2019: Georg Thieme Verlag.
168. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 28*. 2019: Georg Thieme Verlag.

169. Lewusz-Butkiewicz, K., K. Kaczor, and A. Nowicka, *Risk factors in oroantral communication while extracting the upper third molar: Systematic review*. J Dental 2018: p. 69.
170. de Carvalho, R.W.F., R.C.A. de Araújo Filho, and B.C. do Egito Vasconcelos, *Assessment of Factors Associated with Surgical Difficulty During Removal of Impacted Maxillary Third Molars*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2013. **71**(5): p. 839-845.
171. Osunde, O., R. Adebola, and U. Omeje, *Management of inflammatory complications in third molar surgery: a review of the literature*. African health sciences, 2011. **11**(3).
172. Dubois, D.D., M.E. Pizer, and R.J. Chinnis, *Comparison of primary and secondary closure techniques after removal of impacted mandibular third molars*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1982. **40**(10): p. 631-634.
173. Pasqualini, D., et al., *Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **34**(1): p. 52-57.
174. Waite, P.D. and S. Cherala, *Surgical outcomes for suture-less surgery in 366 impacted third molar patients*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. **64**(4): p. 669-673.
175. Rahpeyma, A., S. Khajehahmadi, and S. Ilkhani, *Wound dehiscence after wisdom tooth removal in mandibular mesioangular class IB impactions: Triangular transposition flap versus envelope flap*. J Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 2015. **9**(3): p. 175.
176. Saravana, G. and K. Subhashraj, *Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **46**(7): p. 552-553.
177. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie*. S. 32. 2019: Georg Thieme Verlag.
178. Khandelwal, P. and N. Hajira, *Management of oro-antral communication and fistula: various surgical options*. World journal of plastic surgery, 2017. **6**(1): p. 3.
179. Lodi, G., et al., *Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(1): p. 107-110.
180. Beech, N., et al., *Dental management of patients irradiated for head and neck cancer*. J Australian dental journal, 2014. **59**(1): p. 20-28.
181. Otto, S., et al., *Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development?* Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2015. **43**(6): p. 847-854.
182. Joshi, A.D., et al., *A comparative study: efficacy of tissue glue and sutures after impacted mandibular third molar removal*. Journal of maxillofacial and oral surgery, 2011. **10**(4): p. 310-315.
183. Colorado-Bonnin, M., et al., *Quality of life following lower third molar removal*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. **35**(4): p. 343-347.
184. López-Cedrún, J.L., et al., *Efficacy of Amoxicillin Treatment in Preventing Postoperative Complications in Patients Undergoing Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Study*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2011. **69**(6): p. e5-e14.
185. Vranckx, M., et al., *Prophylactic vs. symptomatic third molar removal: effects on patient postoperative morbidity*. Journal of Evidence Based Dental Practice, 2021. **21**(3): p. 101582.
186. Network, S.I.G., *Management of unerupted and impacted third molar teeth*. J A national clinical guideline. SIGN publication, 2000(43).
187. Bienstock, D.A., et al., *Prognostic factors affecting the duration of disability after third molar removal*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2011. **69**(5): p. 1272-1277.
188. Rothamel, D., et al., *Incidence and predictive factors for perforation of the maxillary antrum in operations to remove upper wisdom teeth: prospective multicentre study*. British Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **45**(5): p. 387-391.
189. de Boer, M.P., et al., *Complications after mandibular third molar extraction*. J Quintessence International, 1995. **26**(11).
190. Jensen, P.S., *Hemorrhage after oral surgery: an analysis of 103 cases*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1974. **37**(1): p. 2-16.
191. Sumanth, K.N., et al., *Interventions for treating post-extraction bleeding*. J Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(6).

192. Sisk, A.L., et al., *Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1986. **44**(11): p. 855-859.
193. Bui, C.H., E.B. Seldin, and T.B. Dodson, *Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2003. **61**(12): p. 1379-1389.
194. Punwutikorn, J., A. Waikakul, and V. Pairuchvej, *Clinically significant oroantral communications - a study of incidence and site*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 1994. **23**(1): p. 19-21.
195. Wachter, R. and P. Stoll, *Komplikationen nach operativer Weisheitszahnentfernung im Oberkiefer. Eine klinische und rontgenologische Studie an 1013 Patienten mit statistischer Auswertung*. Fortschritte der Kiefer und Gesichtschirurgie, 1995. **40**: p. 128-133.
196. Parvini, P., et al., *Decision-making in closure of oroantral communication and fistula*. International journal of implant dentistry, 2019. **5**(1): p. 1-11.
197. Ugincius, P., et al., *Chronic odontogenic maxillary sinusitis*. Stomatologija, 2006. **8**(2): p. 44-8.
198. Libersa, P., et al., *Immediate and late mandibular fractures after third molar removal*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2002. **60**(2): p. 163-165.
199. Alling, C. and R. Alling, *Indications for management of impacted teeth*. J Impacted teeth, 1993: p. 46-64.
200. Krimmel, M. and S. Reinert, *Mandibular fracture after third molar removal*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2000. **58**(10): p. 1110-1112.
201. Pires, W., et al., *Late mandibular fracture occurring in the postoperative period after third molar removal: systematic review and analysis of 124 cases*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2017. **46**(1): p. 46-53.
202. Guillaumet-Claude, M.-A., A.-M. Juiz-Camps, and C. Gay-Escoda, *Prevalence of intraoperative and postoperative iatrogenic mandibular fractures after lower third molar extraction: A systematic review*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2022. **14**(1): p. e85.
203. Boffano, P., et al., *Pathological mandibular fractures: a review of the literature of the last two decades*. Dental Traumatology, 2013. **29**(3): p. 185-196.
204. Wagner, K., et al., *Pathological mandibular fractures following third molar removal*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **34**(7): p. 722-726.
205. Bertram, A., et al., *Maxillary tuberosity fracture: a life-threatening haemorrhage following simple exodontia*. J Australian dental journal, 2011. **56**(2): p. 212-215.
206. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 30*. 2019: Georg Thieme Verlag.
207. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 31*. 2019: Georg Thieme Verlag.
208. Mutha, A., M. Ansari, and R. Oswal, *Protective Lip Guard for Prevention of Lip Injury during Third Molar and other Intraoral Surgeries*. IJSS Journal of Surgery, 2018. **4**(5): p. 12-15.
209. Ülkü, R., Z. Baskan, and I. Yavuz, *Open surgical approach for a tooth aspirated during dental extraction: a case report*. J Australian dental journal, 2005. **50**(1): p. 49-50.
210. Huang, I.-Y., C.-W. Wu, and P. Worthington, *The displaced lower third molar: a literature review and suggestions for management*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **65**(6): p. 1186-1190.
211. Patel, M. and K. Down, *Accidental displacement of impacted maxillary third molars*. British dental journal, 1994. **177**(2): p. 57-59.
212. Yeh, C.-J., *A simple retrieval technique for accidentally displaced mandibular third molars*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2002. **60**(7): p. 836-837.
213. Esen, E., L. Aydoğan, and M. Akçali, *Accidental displacement of an impacted mandibular third molar into the lateral pharyngeal space*. Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2000. **58**(1): p. 96-97.
214. Ertas, Ü., M.S. Yaruz, and S. Tozoğlu, *Accidental third molar displacement into the lateral pharyngeal space*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 2002. **60**(10): p. 1217.
215. Gay-Escoda, C., L. Berini-Aytes, and M. Piñera-Penalva, *Accidental displacement of a lower third molar: Report of a case in the lateral cervical position*. J Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **76**(2): p. 159-160.

216. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 29*. 2019: Georg Thieme Verlag.
217. Ren, Y.-F. and H.S. Malmstrom, *Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(10): p. 1909-1921.
218. Nkenke, E., *Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen*. Dtsch Zahnärztl, 2008(2008): p. 63.
219. Osborn, T.P., et al., *A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1985. **43**(10): p. 767-769.
220. Muhonen, A., I. Ventä, and P. Ylipaavalniemi, *Factors predisposing to postoperative complications related to wisdom tooth surgery among university students*. Journal of American College Health, 1997. **46**(1): p. 39-42.
221. Chen, Y.-W., L.-Y. Chi, and O.K.-S. Lee, *Revisit incidence of complications after impacted mandibular third molar extraction: A nationwide population-based cohort study*. PloS one, 2021. **16**(2): p. e0246625.
222. Birn, H., *Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis ("dry socket")*. International journal of oral surgery, 1973. **2**(5): p. 211-263.
223. Heasman, P. and D. Jacobs, *A clinical investigation into the incidence of dry socket*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1984. **22**(2): p. 115-122.
224. Bortoluzzi, M.C., et al., *Prevalence of fibrinolytic alveolitis and infection in dental surgery*. Archives of Oral Research, 2007. **3**(2).
225. Fazakerley, M. and E. Field, *Dry socket: A painful post-extraction complication (a review)*. Dental update, 1991. **18**(1): p. 31-34.
226. Nitzan, D., *On the genesis of "dry socket"*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1983. **41**(11): p. 706-710.
227. Al-Khateeb, T.L., A.I. El-Marsafi, and N.P. Butler, *The relationship between the indications for the surgical removal of impacted third molars and the incidence of alveolar osteitis*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 1991. **49**(2): p. 141-145.
228. Siddiqi, A., J. Morkel, and S. Zafar, *Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial Using Split-Mouth Technique*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 2010. **39**(2): p. 107-114.
229. Bezerra, T.P., et al., *Prophylaxis Versus Placebo Treatment for Infective and Inflammatory Complications of Surgical Third Molar Removal: A Split-Mouth, Double-Blind, Controlled, Clinical Trial with Amoxicillin (500 Mg)*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2011. **69**(11): p. e333-e339.
230. Siebert, O., S. Sonner, and P. Reichart, *Prospektive Studie zu Wundheilungsstörungen nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer*. J Dtsch Zahnärztl, 1995(50): p. 75-78.
231. Jones, J.K. and R.G. Triplett, *The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care*. J Journal of oral maxillofacial surgery, 1992. **50**(3): p. 237-239.
232. Dodson, T.B., et al., *Human immunodeficiency virus serostatus and the risk of postextraction complications*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 1994. **23**(2): p. 100-103.
233. Vernillo, A.T., *Diabetes mellitus: relevance to dental treatment*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2001. **91**(3): p. 263-270.
234. Sweet, J. and D. Butler, *The relationship of smoking to localized osteitis*. Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965), 1979. **37**(10): p. 732-735.
235. Meechan, J., et al., *The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1988. **26**(5): p. 402-409.
236. Catellani, J.E., et al., *Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis)*. Journal of the American Dental Association (1939), 1980. **101**(5): p. 777-780.
237. Cohen, M.E. and J.W. Simecek, *Effects of gender-related factors on the incidence of localized alveolar osteitis*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995. **79**(4): p. 416-422.

238. Tjernberg, A., *Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars*. International journal of oral surgery, 1979. **8**(6): p. 430-434.
239. Vranckx, M., et al., *Radiological risk indicators for persistent postoperative morbidity after third molar removal*. Clinical Oral Investigations, 2021. **25**(7): p. 4471-4480.
240. Lacasa, J., et al., *Prophylaxis Versus Pre-Emptive Treatment for Infective and Inflammatory Complications of Surgical Third Molar Removal: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial with Sustained Release Amoxicillin/Clavulanic Acid (1000/62.5 Mg)*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 2007. **36**(4): p. 321-327.
241. Lee, J., et al., *Correlation of Antibiotic Prophylaxis and Difficulty of Extraction with Postoperative Inflammatory Complications in the Lower Third Molar Surgery*. J British Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2014. **52**(1): p. 54-57.
242. Vlcek, D., A. Razavi, and J. Kuttenger, *Antibiotics in Third Molar Surgery*. J Swiss Dent J, 2014. **124**(3): p. 294-302.
243. Kipp, D.P., B.H. Goldstein, and W.W. Weiss, *Dysesthesia after mandibular third molar surgery: a retrospective study and analysis of 1,377 surgical procedures*. J The Journal of the American Dental Association, 1980. **100**(2): p. 185-192.
244. Wofford, D.T. and R.I. Miller, *Prospective study of dysesthesia following odontectomy of impacted mandibular third molars*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1987. **45**(1): p. 15-19.
245. Hausamen, J., R. Reich, and B. Hoffmeister, *Differentialtherapie nach Läsionen des N. alveolaris inferior und N. lingualis*. J Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK und der DGMKG. Dtsch Zahnärztl, 2003(2003): p. 58.
246. Seddon, H., *A classification of nerve injuries*. British medical journal, 1942. **2**(4260): p. 237.
247. Sunderland, S., *The anatomy and physiology of nerve injury*. Muscle Nerve, 1990. **13**(9): p. 771-84.
248. Valmaseda-Castellón, E., L. Berini-Aytés, and C. Gay-Escoda, *Lingual nerve damage after third lower molar surgical extraction*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 2000. **90**(5): p. 567-573.
249. Gülicher, D. and K. Gerlach, *Sensory impairment of the lingual and inferior alveolar nerves following removal of impacted mandibular third molars*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2001. **30**(4): p. 306-312.
250. Black, C., *Sensory impairment following lower third molar surgery: a prospective study in New Zealand*. The New Zealand Dental Journal, 1997. **93**(413): p. 68-71.
251. Singh, K., et al., *Impacted mandibular third molar: Comparison of coronectomy with odontectomy*. Indian J Dent Res, 2018. **29**(5): p. 605-610.
252. Valmaseda-Castellón, E., L. Berini-Aytés, and C. Gay-Escoda, *Inferior Alveolar Nerve Damage After Lower Third Molar Surgical Extraction: A Prospective Study of 1117 Surgical Extractions*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 2001. **92**(4): p. 377-383.
253. Ehrenfeld, M., et al., *Nervinjektionsschäden nach Leitungsanästhesie im Spatium pterygomandibulare*. J Dtsch Zahnärztl, 1992. **47**: p. 36.
254. Krafft, T.C. and R. Hickel, *Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia*. J Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1994. **22**(5): p. 294-296.
255. Hillerup, S., et al., *Concentration-dependent neurotoxicity of articaine: an electrophysiological and stereological study of the rat sciatic nerve*. Anesthesia & Analgesia, 2011. **112**(6): p. 1330-1338.
256. Kim, E.-J., H.Y. Kim, and J.-H. Ahn, *Neurotoxicity of local anesthetics in dentistry*. Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine, 2020. **20**(2): p. 55.
257. Loescher, A., K. Smith, and P. Robinson, *Nerve damage and third molar removal*. Dental update, 2003. **30**(7): p. 375-382.
258. Alhassani, A.A. and A.S.T. AlGhamdi, *Inferior alveolar nerve injury in implant dentistry: diagnosis, causes, prevention, and management*. Journal of Oral Implantology, 2010. **36**(5): p. 401-407.

259. Jones, K.J., *Steroid hormones and neurotrophism: relationship to nerve injury*. Metabolic brain disease, 1988. **3**(1): p. 1-18.
260. Kawata, M., *Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system*. Neuroscience research, 1995. **24**(1): p. 1-46.
261. Tsai, S.-Y., et al., *Synergistic effects of corticosterone and kainic acid on neurite outgrowth in axotomized dorsal root ganglion*. Neuroscience, 2002. **114**(1): p. 55-67.
262. Yao, G.L. and H. Kiyama, *Dexamethasone enhances level of GAP-43 mRNA after nerve injury and facilitates re-projection of the hypoglossal nerve*. Molecular brain research, 1995. **32**(2): p. 308-312.
263. On, S.-W., et al., *Clinical Significance of Intraoperative Exposure of Inferior Alveolar Nerve during Surgical Extraction of the Mandibular Third Molar in Nerve Injury*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(19): p. 4379.
264. Colin, W. and R.B. Donoff, *Restoring sensation after trigeminal nerve injury: a review of current management*. The Journal of the American Dental Association, 1992. **123**(12): p. 80-85.
265. Goldberg, M.H., *Complications after mandibular third molar surgery: a statistical analysis of 500 consecutive procedures in private practice*. J. Am Dent. Assoc., 1985. **111**: p. 277-279.
266. Sadeghi-Ghahrody, M., et al., *Bleeding after tooth extraction in patients taking aspirin and clopidogrel (Plavix®) compared with healthy controls*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016. **54**(5): p. 568-572.
267. Cheraskin, E., *The control of bleeding*. The Journal of the American Dental Association, 1959. **58**(4): p. 17-28.
268. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie*. S. 23. 2019: Georg Thieme Verlag.
269. Cervino, G., et al., *Antibiotic prophylaxis on third molar extraction: Systematic review of recent data*. Antibiotics, 2019. **8**(2): p. 53.
270. Ramos, E., et al., *Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2016. **122**(4): p. 403-425.
271. Oberoi, S.S., et al., *Antibiotics in dental practice: how justified are we*. International Dental Journal, 2015. **65**(1): p. 4-10.
272. Swift, J.Q. and W.S. Gulden, *Antibiotic therapy--managing odontogenic infections*. J Dental Clinics of North America, 2002. **46**(4): p. 623-33, vii.
273. Cleveland, J. and W. Kohn. *Antimicrobial resistance and dental care: a CDC perspective*. in *Dent Abstr*. 1998.
274. Marra, F., et al., *Antibiotic prescribing by dentists has increased: Why?* The Journal of the American Dental Association, 2016. **147**(5): p. 320-327.
275. Lewis, M.A.O., *Why we must reduce dental prescription of antibiotics: European Union Antibiotic Awareness Day*. British dental journal, 2008. **205**(10): p. 537-538.
276. Stein, K., et al., *The use and misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review*. The Journal of the American Dental Association, 2018. **149**(10): p. 869-884. e5.
277. Halling, F., et al., *Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017. **45**(11): p. 1854-1859.
278. Staedt, H., D. Heimes, and P. Kämmerer, *Antibiotika im Rahmen der Endokarditisprophylaxe–Risiko und Nutzen*. wissen kompakt, 2021. **15**(3): p. 113-122.
279. Arteagoitia, M.-I., et al., *Survey of Spanish dentists on the prescription of antibiotics and antiseptics in surgery for impacted lower third molars*. J Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2016. **21**(1): p. e82.
280. Picuch, J.F., J. Arzadon, and S.E. Liebllich, *Prophylactic antibiotics for third molar surgery: a supportive opinion*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1995. **53**(1): p. 53-60.
281. Falconer, D. and E. Roberts, *Report of an audit into third molar exodontia*. British Journal of Oral and maxillofacial Surgery, 1992. **30**(3): p. 183-185.
282. Sancho Puchades, M., et al., *Analysis of the Antibiotic Prophylaxis Prescribed by Spanish Oral Surgeons*. J Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, , vol. 14, num. 10, p. 533-537, 2009.
283. Pipalova, R., J. Vlcek, and R. Slezak, *The trends in antibiotic use by general dental practitioners in the Czech Republic (2006–2012)*. International dental journal, 2014. **64**(3): p. 138-143.

284. Demirbas, F., P.E. Gjermo, and H.R. Preus, *Antibiotic prescribing practices among Norwegian dentists*. Acta Odontologica Scandinavica, 2006. **64**(6): p. 355-359.
285. Kuriyama, T., et al., *An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance*. British dental journal, 2005. **198**(12): p. 759-763.
286. Lodi, G., et al., *Antibiotics to prevent complications following tooth extractions*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(2).
287. Leekha, S., C.L. Terrell, and R.S. Edson. *General principles of antimicrobial therapy*. in *Mayo clinic proceedings*. 2011. Elsevier.
288. Roe, J.L., J.M. Fuentes, and M.E. Mullins, *Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED*. The American journal of emergency medicine, 2012. **30**(7): p. 1212-1214.
289. Wang, R. and X. Liu, *Efficacy of amoxicillin or amoxicillin and clavulanic acid in reducing infection rates after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022. **26**(11): p. 4016-4027.
290. Arteagoitia, I., et al., *Amoxicillin/Clavulanic Acid 2000/125 Mg to Prevent Complications Due to Infection Following Completely Bone-Impacted Lower Third Molar Removal: A Clinical Trial*. J Oral surgery, oral medicine, oral pathology oral radiology, 2015. **119**(1): p. 8-16.
291. Xue, P., et al., *Efficacy of Antibiotic Prophylaxis on Postoperative Inflammatory Complications in Chinese Patients Having Impacted Mandibular Third Molars Removed: A Split-Mouth, Double-Blind, Self-Controlled, Clinical Trial*. J British Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2015. **53**(5): p. 416-420.
292. Monaco, G., et al., *Evaluation of Antibiotic Prophylaxis in Reducing Postoperative Infection After Mandibular Third Molar Extraction in Young Patients*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(7): p. 1467-1472.
293. Braimah, R., et al., *Impact of oral antibiotics on health-related quality of life after mandibular third molar surgery: an observational study*. Nigerian journal of clinical practice, 2017. **20**(9): p. 1189-1194.
294. McGrath, C., et al., *Changes in life quality following third molar surgery—the immediate postoperative period*. British dental journal, 2003. **194**(5): p. 265-268.
295. Foy, S.P., et al., *The impact of intravenous antibiotics on health-related quality of life outcomes and clinical recovery after third molar surgery*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(1): p. 15-21.
296. Olusanya, A., et al., *Prophylaxis versus pre-emptive antibiotics in third molar surgery: a randomised control study*. The Nigerian Postgraduate Medical Journal, 2011. **18**(2): p. 105-110.
297. Kunkel, M., et al., *Third molar complications requiring hospitalization*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **102**(3): p. 300-306.
298. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 15*. 2019: Georg Thieme Verlag.
299. Naber, C.K., et al., *Prophylaxe der infektiösen Endokarditis*. Der Kardiologe, 2007. **1**(4): p. 243-250.
300. Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld, *Zahnärztliche Chirurgie. S. 16*. 2019: Georg Thieme Verlag.
301. Turck, D., et al., *Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2003. **37**(1): p. 22-26.
302. Wiström, J., et al., *Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2001. **47**(1): p. 43-50.
303. Kuehn, J., et al., *Reported rates of diarrhea following oral penicillin therapy in pediatric clinical trials*. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 2015. **20**(2): p. 90-104.
304. Thomas, M.R., et al. *Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier.
305. McCarty, J.M., A. Phillips, and R. Wiisanen, *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children*. The Pediatric infectious disease journal, 1993. **12**(12 Suppl 3): p. S122-7.
306. Surawicz, C.M., *Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials?* Chemotherapy, 2005. **51**(Suppl. 1): p. 81-89.

307. McFarland, L., *Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea*. Digestive Diseases, 1998. **16**(5): p. 292-307.
308. Bergogne-Berezin, E., *Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea*. International journal of antimicrobial agents, 2000. **16**(4): p. 521-526.
309. Farooq, P.D., et al., *Pseudomembranous colitis*. Disease-a-month: DM, 2015. **61**(5): p. 181.
310. West, R., et al., *'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019. **74**(7): p. 2075-2082.
311. American Academy of Allergy, A., et al., *Drug allergy: an updated practice parameter*. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 2010. **105**(4): p. 259-273.
312. Bigby, M., et al., *Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982*. JAMA, the journal of the American Medical Association, 1986. **256**(24): p. 3358-3363.
313. Roger, J.Y., et al., *Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: a review of anaphylaxis-associated reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2021. **9**(2): p. 819-829. e2.
314. Kaufman, D. and I.C.S.o.S. Anaphylaxis, *Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2003. **12**(3): p. 195-202.
315. Lee, P. and D. Shanson, *Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2007. **60**(5): p. 1172-1173.
316. Gould, F.K., et al., *Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2006. **57**(6): p. 1035-1042.
317. Adde, C.A., et al., *Clinical and Surgical Evaluation of the Indication of Postoperative Antibiotic Prescription in Third Molar Surgery*. J Oral surgery, oral medicine, oral pathology oral radiology, 2012. **114**(5): p. S26-S31.
318. Costelloe, C., et al., *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. J British Medical Journal, 2010. **340**: p. e2096.
319. Frieri, M., K. Kumar, and A. Boutin, *Antibiotic resistance*. Journal of infection and public health, 2017. **10**(4): p. 369-378.
320. Butler, C.C., et al., *Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E. coli UTIs*. J British Journal of General Practice, 2006. **56**(530): p. 686-692.
321. Kadri, S.S., *Key takeaways from the US CDC's 2019 antibiotic resistance threats report for frontline providers*. Critical care medicine, 2020.
322. Menon, R., et al., *Does the use of amoxicillin/amoxicillin-clavulanic acid in third molar surgery reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta-analysis*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2019. **48**(2): p. 263-273.
323. Halpern, L.R. and T.B. Dodson, *Does Prophylactic Administration of Systemic Antibiotics Prevent Postoperative Inflammatory Complications After Third Molar Surgery?* J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(2): p. 177-185.
324. Sekhar, C., V. Narayanan, and M. Baig, *Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2001. **39**(2): p. 134-137.
325. Ritzau, M., et al., *Does Metronidazole Prevent Alveolitis Sicca Dolorosa?: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 1992. **21**(5): p. 299-302.
326. Pasupathy, S. and M. Alexander, *Antibiotic prophylaxis in third molar surgery*. Journal of Craniofacial Surgery, 2011. **22**(2): p. 551-553.
327. Kaczmarzyk, T., et al., *Single-Dose and Multi-Dose Clindamycin Therapy Fails to Demonstrate Efficacy in Preventing Infectious and Inflammatory Complications in Third Molar Surgery*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 2007. **36**(5): p. 417-422.

328. Happonen, R.-P., A.-C. Bäckström, and P. Ylipaavalniemi, *Prophylactic use of phenoxymethylpenicillin and tinidazole in mandibular third molar surgery, a comparative placebo controlled clinical trial*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1990. **28**(1): p. 12-15.
329. Bulut, E., et al., *The value of routine antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery: acute-phase protein levels as indicators of infection*. Journal of oral science, 2001. **43**(2): p. 117-122.
330. Kunkel, M., et al., *Operative Entfernung von Weisheitszähnen*. J Der MKG-Chirurg, 2013. **6**(4): p. 282-289.
331. Mohan, S., et al., *Comparative study on the efficacy of postsurgical oral prophylactic antibiotic versus antimicrobial suture placement alone in preventing surgical site infection after removal of impacted mandibular third molar*. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery, 2020. **19**(4): p. 546-551.
332. Yanine, N., et al., *Effect of antibiotic prophylaxis for preventing infectious complications following impacted mandibular third molar surgery. A randomized controlled trial*. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 2021. **26**(6): p. e703.
333. Bystedt, H., C.E. Nord, and A. Nordenram, *Effect of azidocillin, erythromycin, clindamycin and doxycycline on postoperative complications after surgical removal of impacted mandibular third molars*. Int J Oral Surg, 1980. **9**(3): p. 157-65.
334. Bortoluzzi, M.C., et al., *A single dose of amoxicillin and dexamethasone for prevention of postoperative complications in third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial*. Journal of Clinical Medicine Research, 2013. **5**(1): p. 26.
335. Mariscal-Cazalla, M.D.M., et al., *Do perioperative antibiotics reduce complications of mandibular third molar removal? A double-blind randomized controlled clinical trial*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2021. **131**(3): p. 286-294.
336. Bergdahl, M. and L. Hedström, *Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2004. **42**(6): p. 555-558.
337. Sanchis, J.M., et al., *Tetracycline compound placement to prevent dry socket: a postoperative study of 200 impacted mandibular third molars*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(5): p. 587-91.
338. Butler, C.C., et al., *Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats*. British Medical Journal, 1998. **317**(7159): p. 637-642.
339. Bello, S.A., A.A. Olaitan, and A.L. Ladeinde, *A randomized comparison of the effect of partial and total wound closure techniques on postoperative morbidity after mandibular third molar surgery*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2011. **69**(6): p. e24-e30.
340. Field, E.A., et al., *Dry socket incidence compared after a 12 year interval*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1985. **23**(6): p. 419-427.
341. Phillips, C., et al., *Recovery after third-molar surgery: the effects of age and sex*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2010. **138**(6): p. 700. e1-700. e8.
342. Phillips, C., et al., *Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2003. **61**(12): p. 1436-1448.
343. Conrad, S.M., et al., *Patients' perception of recovery after third molar surgery*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1999. **57**(11): p. 1288-1294.
344. Jespersen, J., K.R. Petersen, and S.O. Skouby, *Effects of newer oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation to dosage and type of steroid*. American journal of obstetrics and gynecology, 1990. **163**(1): p. 396-403.
345. Bonnar, J., *Coagulation effects of oral contraception*. American journal of obstetrics and gynecology, 1987. **157**(4): p. 1042-1048.
346. Breik, O. and D. Grubor, *The incidence of mandibular third molar impactions in different skeletal face types*. Australian dental journal, 2008. **53**(4): p. 320-324.
347. Alattar, M.M., R.A. Baughman, and W.K. Collett, *A survey of panoramic radiographs for evaluation of normal and pathologic findings*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1980. **50**(5): p. 472-478.

348. Mourshed, F., *A roentgenographic study of dentigerous cysts: I. incidence in a population sample*. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, 1964. **18**(1): p. 47-53.
349. Mourshed, F., *A roentgenographic study of dentigerous cysts: II. Role of roentgenograms in detecting dentigerous cyst in the early stages*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1964. **18**(1): p. 54-61.
350. Chen, Y.-W., L.-Y. Chi, and O.K.-S. Lee, *Associations between aging and second molar diseases in patients having adjacent impacted third molar extraction*. Journal of the Formosan Medical Association, 2021. **120**(1): p. 380-387.
351. Genç, B.G.Ç., K. Orhan, and E. Hıncal, *Maxillary and Mandibular Third Molars Impaction with Associated Pathologies in a North Cyprus Population: A Retrospective Study*. Applied Sciences, 2022. **12**(11): p. 5756.
352. Heine, W., *Strukturdaten der operativen Weisheitszahnentfernung: OpKosten-Kalkulation auf Basis der Ergebnisse einer differenzierten OpZeit-Analyse;(1988-1993)*. 2000, Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky.
353. Lange, S., *Eine Patientenbefragung zur Weisheitszahnextraktion nach kieferorthopädischer Behandlung*. 2012, Universität Würzburg.
354. Hermes, D., M. Matthes, and B. Saka, *Treatment anxiety in oral and maxillofacial surgery. Results of a German multi-centre trial*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2007. **35**(6-7): p. 316-321.
355. Jürgens, J. and T. Hierl, *Bewertung der operativen Weisheitszahnentfernung durch sedierte und nicht sedierte Patienten*. Der Schmerz, 1995. **9**(3): p. 147-150.
356. Berg, V., *Lachgas und Sedierung in der Zahnarztpraxis*. 2020, Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
357. Renton, T., et al., *What has been the United Kingdom's experience with retention of third molars?* Journal of oral and maxillofacial surgery, 2012. **70**(9): p. S48-S57.
358. Perrott, D.H., et al., *Office-based ambulatory anesthesia: outcomes of clinical practice of oral and maxillofacial surgeons*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2003. **61**(9): p. 983-995.
359. Grossi, G.B., et al., *Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **65**(5): p. 901-917.
360. Marciani, R.D., *Third molar removal: an overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk*. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2007. **19**(1): p. 1-13.
361. Brauer, H.U., *Unusual complications associated with third molar surgery: a systematic review*. Quintessence international, 2009. **40**(7).
362. Avellaneda-Gimeno, V., R. Figueiredo, and E. Valmaseda-Castellón, *Quality of life after upper third molar removal: A prospective longitudinal study*. Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal, 2017. **22**(6): p. e759.
363. Deepti, C., H. Rehan, and P. Mehra, *Changes in quality of life after surgical removal of impacted mandibular third molar teeth*. Journal of maxillofacial and oral surgery, 2009. **8**(3): p. 257-260.
364. Balakrishnan, G., et al., *Incidence of trismus in transalveolar extraction of lower third molar*. Journal of pharmacy & bioallied sciences, 2017. **9**(Suppl 1): p. S222.
365. Milani, B.A., et al., *Antibiotic Therapy in Fully Impacted Lower Third Molar Surgery: Randomized Three-Arm, Double-Blind, Controlled Trial*. J Oral maxillofacial surgery, 2015. **19**(4): p. 341-346.
366. Akadiri, O.A. and A.E. Obiechina, *Assessment of difficulty in third molar surgery—a systematic review*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(4): p. 771-774.
367. Lago-Méndez, L., et al., *Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **65**(5): p. 979-983.
368. Macgregor, A.J. and A. Addy, *Value of penicillin in the prevention of pain, swelling and trismus following the removal of ectopic mandibular third molars*. Int J Oral Surg, 1980. **9**(3): p. 166-72.
369. George, J.M., et al., *The effects of psychological factors and physical trauma on recovery from oral surgery*. Journal of Behavioral Medicine, 1980. **3**(3): p. 291-310.

370. Isiordia-Espinoza, M., et al., *Risk of Wound Infection and Safety Profile of Amoxicillin in Healthy Patients Which Required Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J British Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2015. **53**(9): p. 796-804.
371. Juodzbalys, G. and P. Daugela, *Mandibular third molar impaction: review of literature and a proposal of a classification*. Journal of oral & maxillofacial research, 2013. **4**(2).
372. Murphy, J.L., et al., *Adverse events in pediatric patients receiving long-term oral and intravenous antibiotics*. Hospital Pediatrics, 2016. **6**(6): p. 330-338.
373. Arteagoitia, M.-I., et al., *Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis*. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2016. **21**(4): p. e494.
374. Cohen, A.T., et al., *Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting?* European Heart Journal Supplements, 2015. **17**(suppl_D): p. D2-D8.
375. McFarland, L.V., et al., *Prevention of b-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo*. American Journal of Gastroenterology, 1995. **90**(3): p. 439-448.
376. Tedesco, F.J., R.W. Barton, and D.H. ALPERS, *Clindamycin-associated colitis: a prospective study*. Annals of internal medicine, 1974. **81**(4): p. 429-433.
377. Prajapati, A., A. Prajapati, and S. Sathaye, *Benefits of not prescribing prophylactic antibiotics after third molar surgery*. Journal of maxillofacial and oral surgery, 2016. **15**(2): p. 217-220.
378. Sands, T., B. Pynn, and S. Nenniger, *Third molar surgery: current concepts and controversies. Part 2*. J Oral Health, 1993. **83**(5): p. 19, 21-2, 27-30.
379. Hermes, C.B., et al., *Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 1998. **85**(4): p. 381-387.
380. Vezeau, P.J., *Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets*. J Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2000. **58**(5): p. 531-537.
381. Bonine, F.L. and P.E. Larsen, *Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites*. J Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology, 1995. **79**(2): p. 154-158.
382. Caso, A., L.-K. Hung, and O.R. Beirne, *Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2005. **99**(2): p. 155-159.
383. Mínguez-Serra, M.P., C. Salort-Llorca, and F.J. Silvestre-Donat, *Chlorhexidine in the prevention of dry socket: effectiveness of different dosage forms and regimens*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009. **14**(9): p. e445-9.
384. Larsen, P.E., *The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1991. **49**(9): p. 932-937.
385. Mobilio, N., et al., *Effect of flap design and duration of surgery on acute postoperative symptoms and signs after extraction of lower third molars: A randomized prospective study*. J Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 2017. **11**(3): p. 156.
386. Sandhu, A., S. Sandhu, and T. Kaur, *Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars*. J International journal of oral maxillofacial surgery, 2010. **39**(11): p. 1091-1096.
387. de Brabander, E.C. and G. Cattaneo, *The effect of surgical drain together with a secondary closure technique on postoperative trismus, swelling and pain after mandibular third molar surgery*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 1988. **17**(2): p. 119-121.
388. Holland, C. and M. Hindle, *The influence of closure or dressing of third molar sockets on post-operative swelling and pain*. J British Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 1984. **22**(1): p. 65-71.
389. Khande, K., H. Saluja, and U. Mahindra, *Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars*. Journal of maxillofacial and oral surgery, 2011. **10**(2): p. 112-117.
390. Hellner, D., et al., *Wundversorgung nach Weisheitszahnosteotomie*. J Fortschritte der Kiefer und Gesichtschirurgie, 1995. **40**: p. 136-138.

391. Locher, M., F. Carls, and G. Pajarola, *schwerwiegende Komplikationen nach operativer Weisheitszahnentfernung*. J Fortschritte der Kiefer und Gesichtschirurgie, 1995. **40**: p. 123-127.
392. Ayad, W., P. Jöhren, and J. Dieckmann, *Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zur operativen Entfernung unterer Weisheitszähne mit und ohne Gummi-Drainage im Vergleich*. J Fortschritte der Kiefer und Gesichtschirurgie, 1995. **40**: p. 134-135.
393. Fenton, D.A. and J.F. Piecuch, *Perioperative strategies for third molar surgery*. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 2012. **20**(2): p. 225-232.
394. Øyri, H., et al., *The use of a tetracycline drain reduces alveolar osteitis: a randomized prospective trial of third molar surgery under local anesthetics and without the use of systemic antibiotics*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2019. **128**(3): p. 205-212.
395. Swanson, A., *A double-blind study on the effectiveness of tetracycline in reducing the incidence of fibrinolytic alveolitis*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1989. **47**(2): p. 165-167.
396. Stavropoulos, M.F., et al., *Impact of topical minocycline with third molar surgery on clinical recovery and health-related quality of life outcomes*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. **64**(7): p. 1059-1065.
397. Akota, I., B. Alvsaker, and T. Bjørnland, *The effect of locally applied gauze drain impregnated with chlortetracycline ointment in mandibular third-molar surgery*. Acta Odontologica Scandinavica, 1998. **56**(1): p. 25-29.
398. Sorensen, D.C. and J.W. Preisch, *The effect of tetracycline on the incidence of postextraction alveolar osteitis*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 1987. **45**(12): p. 1029-1033.
399. van Eeden, S. and K. Bütow, *Post-operative sequelae of lower third molar removal: a literature review and pilot study on the effect of Covomycin D*. SADJ: Journal of the South African Dental Association = Tydskrif van die Suid-afrikaanse Tandheelkundige Vereniging, 2006. **61**(4): p. 154-159.
400. Jadhav, A.N., G. Shushma, and V.D. Deshmukh, *Efficacy of tranexamic acid in prevention of alveolar osteitis following surgical removal of impacted mandibular third molar*. National Journal of Maxillofacial Surgery, 2022. **13**(4): p. 85.
401. Anand, K., et al., *The efficacy of Tranexamic acid in the reduction of incidence of dry socket: an Institutional double blind study*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2015. **9**(9): p. ZC25.
402. Abdullah, A.B., M.E. Mohamed, and M.A. Abdallah, *Efficacy of Tranexamic Acid on The Incidence of Dry Socket Following Lower Third Molar Surgery*. Al-Azhar Assiut Dental Journal, 2020. **3**(1): p. 83-88.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Extraktionsindikationen innerhalb der Studie	29
Tabelle 2: Mögliche Applikationsschemata der verwendeten Antibiotika	30
Tabelle 3: Übersicht über die Charakteristika der gesamten Studienpopulation	33
Tabelle 4: Vergleich der Entwicklung der Schmerzempfindung anhand der VAS zwischen Antibiotikagruppe und Kontrollgruppe	36
Tabelle 5: Vergleich der Kieferöffnung anhand der Schneidekantendistanz zwischen Antibiotikagruppe und Kontrollgruppe	36
Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeit patientenbezogener intraoperativer Komplikationen zwischen der Antibiotikagruppe und der Kontrollgruppe	37
Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeit des patientenbezogenen Auftretens von postoperativen Wundheilungsstörungen zwischen der Antibiotikagruppe und der Kontrollgruppe.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arten der Verlagerung am Beispiel der Weisheitszähne des Unterkiefers	3
Abbildung 2: Lage der Unterkieferweisheitszähne nach Gregory und Pell	4
Abbildung 3: Entscheidungsbaum für die Durchführung einer Weisheitszahnextraktion.....	20
Abbildung 4: Übersicht über das Verhältnis von Extraktionen und Osteotomien im Ober- und Unterkiefer	35

Danksagung

Zuerst gilt mein Dank natürlich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Matthias Tröltzsch, der mir die Möglichkeit einer Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München gab. Ich danke ihm für seine Ratschläge, für seine stets motivierenden Worte und seine wissenschaftliche Expertise.

Ich danke dem langjährigen ehemaligen Direktor der Klinik Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld und dem aktuellen Direktor Herrn Prof. Dr. Dr. Sven Otto dafür, dass ich an ihrem Haus promovieren durfte.

Mein besonderer Dank gilt den beteiligten Praxen und Ärzten, die die Behandlungen im Rahmen der Studie durchgeführt und die Daten, auf welchen diese Arbeit beruht, erhoben haben.

Vielen Dank Lena, dass du immer für mich da bist, egal was passiert. Ohne dich wäre das alles nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines gesamten Lebensweges stets in meinen Entscheidungen bestärkt und unterstützt haben. Ihr habt mir ein Studium überhaupt erst ermöglicht. Danke für alles.

Eidesstattliche Versicherung

Niegel, Benedikt

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Untersuchung der Frequenz von Wundheilungsstörungen nach operativer Entfernung von Weisheitszähnen mit und ohne perioperative Antibiotikaphylaxe“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde. Ferner erkläre ich, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Iffeldorf, den 16.07.2023

Ort, Datum

Benedikt Niegel

Unterschrift Doktorand