

**Aus der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
des Charité Centrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde CC3
und der
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische
Immunologie des Charité Centrums Innere Medizin und Dermatologie CC12 der
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Prävalenz von Infektionen und Wundheilungsstörungen
nach zahnärztlichen Eingriffen
bei Patienten
mit chronisch rheumatischen Erkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité–Universitätsmedizin Berlin

von
Kristian Jährig
aus Löbau

Datum der Promotion: 08.12.2017

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti Citrullinated Peptide Antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANA	Antinuclear Antibodies
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASS	Acetylsalicylsäure
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification of Psoriatic Arthritis
CED	Chronisch-Entzündliche Darmerkrankungen
CREST	Calcinosis, Raynaud Phenomenon, Esophageal Dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia
CRP	C-Reaktives Protein
DAMP	Danger-Associated Molecular Patterns
DAS28	Disease Activity Score 28
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Implantologie e. V.
DGPARO	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V.
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V.
DM	Dermatomyositis
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glukokortikoide
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLA	Human Leukocyt Antigen

Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
KG	Kontrollgruppe/Kontrollpatienten
KZBV	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
LWAR	Lang Wirksame Antirheumatika
max.	maximal
MC	Morbus Crohn
MCP	Metacarpo-Phalangeal-Gelenke
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MCV	Mutiertes Citrulliniertes Vimentin
mg	Milligramm
mind.	mindestens
MKG	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MRSA	Methicillin-Resistenter Staphylococcus Aureus
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTP	Metatarso-Phalangeal-Gelenke
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
Op	Operation
OR	Odds Ratio
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PD	Parodontitis/ Parodontitiden
PIP	Proximale Interphalangeal-Gelenke
PM	Polymyositis
PsA	Psoriasisarthritis
PZR	Professionelle Zahnreinigung
RA	Rheumatoide Arthritis
ReA	Reaktive Arthritis
RF	Rheumafaktor
RP	Rheumapatienten
SF 36	Health-related Quality of Life Questionnaire/short form 36
SIG	Sakroiliakalgelenke

SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SpA	Spondyloarthropathien
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
u.a.	unter anderen
VAS	Visuelle Analogscala
vs.	versus
WSR	Wurzelspitzenresektion
z. B.	zum Beispiel

Gliederung

Abkürzungsverzeichnis	3
Gliederung	6
Abstract (deutsch)	9
Abstract (englisch)	10
1 Einleitung	11
2 Grundlagen	13
2.1 Zahnärztliche Eingriffe	13
2.1.2 Zahnärztliches Operations- und Wundmanagement	14
2.2 Physiologische Wundheilung	14
2.3 Gestörte Wundheilung-Wundinfektion	16
2.3.1 Entzündungsentstehung und Verlauf	16
2.3.2 Diagnose einer Wundinfektion	17
2.3.3 Risiken für Wundentzündungen.....	19
2.3.4 Vorbetrachtung im Bereich der allgemeinen Chirurgie	19
2.4 Chronisch entzündlich rheumatische Erkrankungen	20
2.4.1 Rheumatoide Arthritis.....	20
2.4.2 Spondyloarthropathien	21
2.4.3 Kollagenosen.....	22
2.4.4 Vaskulitiden	23
2.5 Medikamentengruppen zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen	24
2.5.1 Nicht-steroidale Antirheumatika	24
2.5.2 Glukokortikoide	24
2.5.3 Basistherapeutika	25
2.5.4 Biologika/Biosimiliars	25
2.6 Wundheilung und Infektionen im Fokus Rheumatologie - Chirurgie.....	26
2.6.1 Operative Eingriffe im Bezug zur rheumatischen Grunderkrankung	26
2.6.2 Medikamenteneinfluss auf postoperative Wundheilung/Infektionen.....	29
2.6.3 Empfehlungen zu einzelnen Substanzen.....	32
2.7 Gemeinsamkeiten zwischen Rheumatologie und Zahnheilkunde.....	33
2.8 Zielstellungen	35
3 Patienten und Methoden	36
3.1 Untersuchte Population	36

3.2	Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer.....	36
3.3	Untersuchungsmethoden	36
3.4	Fragebogen.....	37
3.4.1	Demographischer Fragenteil	37
3.4.2	Zahnärztliche Fragen.....	37
3.4.3	Spezielle Fragen zur rheumatischen Erkrankung.....	37
3.4.4	Bewertung des Allgemeinzustandes nach dem Eingriff	39
3.4.5	Fragen zum zahnmedizinischen Eingriff.....	39
3.5	Strategien der Patientenrekrutierung sowie Ablauf der Befragung.....	41
3.5.1	Rekrutierung und Befragung der rheumatisch erkrankten Patienten	41
3.5.2	Rekrutierung und Befragung der Kontrollgruppe	41
3.6	Datenmanagement.....	42
3.7	Statistische Methoden	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Rücklaufquote der Fragebögen	43
4.2	Baseline-Charakteristika für Rheumapatienten und Kontrollgruppe	43
4.3	Spezielle Charakterisierung der Rheumapatienten.....	44
4.3.1	Diagnosen der Erkrankung.....	44
4.3.2	Kennzahlen zur Erkrankung bei Rheumapatienten.....	44
4.3.3	Angaben zu Begleitsymptomen bei Rheumapatienten.....	46
4.3.4	Medikamentenanamnese bei Rheumapatienten	46
4.3.5	Begleitprozeduren	47
4.4	Zahnärztliche Charakteristika für Rheumapatienten und Kontrollgruppe	48
4.4.1	Zahnanzahl und Parodontitis im Vergleich.....	48
4.4.2	Symptome einer entzündlichen Parodontalerkrankung.....	48
4.4.3	Putzverhalten und Hilfsmittel zur oralen Hygiene.....	49
4.5	Gründe für Zahnarztbesuche bei Rheumapatienten und Kontrollgruppe.....	50
4.6	Subgruppenanalyse von Patienten mit zahnmedizinischen Eingriff	50
4.6.1	Art des Eingriffs.....	50
4.6.2	Präoperative Maßnahmen.....	51
4.6.3	Postoperative Maßnahmen	52
4.6.4	Medikamentöse postoperative Therapie.....	52
4.6.5	Wiedervorstellung und notwendige Maßnahmen	53
4.6.6	Häufigkeit von Entzündungssymptomen nach dem Eingriff	53
4.7	Ergebnisse zu Wundheilung und Infektionen	54

4.7.1 Wundheilung und Infektion	54
4.8 Einflussfaktoren auf die Wundheilung.....	55
4.8.1 Einflüsse durch allgemeine Charakteristika	55
4.8.2 Einflüsse durch zahnärztliche Charakteristika	56
4.8.3 Einflüsse durch rheumatologische Charakteristika	57
4.8.4 Einflüsse aufgrund der Art des Eingriffs sowie prä- und postoperativer Maßnahmen	59
4.9 Ergebnisse des Schmerztagebuches	61
5 Diskussion	64
5.1 Beurteilung des Studiendesigns	64
5.2 Beurteilung der Ergebnisse	64
5.2.1 Allgemeine Charakteristika.....	64
5.2.2 Rheumatologische Charakteristika.....	64
5.2.3 Zahnärztliche Charakteristika	65
5.3 Ergebnisbeurteilung zu Zahnarztbesuchen.....	65
5.4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum zahnärztlichen Eingriff	66
5.5 Beurteilung der Wundheilung und Infektionen.....	67
5.6 Beurteilung möglicher Einflussfaktoren auf die Wundheilung.....	68
5.7 Auswertung des Schmerztagebuches	70
5.8 Schlussfolgerungen	71
6 Zusammenfassung.....	73
Literaturverzeichnis.....	75
Eidesstattliche Versicherung	95
Lebenslauf	96
Veröffentlichungen.....	97
Danksagung	98

Abstract (deutsch)

Hintergrund

Art und Krankheitsaktivität einer chronisch rheumatischen Erkrankung oder deren medikamentöse Behandlung können Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen und Infektionen nach einer zahnärztlichen Intervention bei Rheumapatienten (RP) darstellen.

Ziel

Im Rahmen einer Pilotuntersuchung ZEBRA (gefördert DFG: 1697/1-1) sollte erhoben werden, ob das Risiko einer Wundheilungsstörung oder Infektion bei RP nach zahnärztlicher Intervention im Vergleich zu Normalbevölkerung erhöht ist.

Methode

128 RP mit chronisch rheumatischen Erkrankungen (u.a. rheumatoide Arthritis, Kollagenose, Spondyloarthritis) wurden zu Zahnarztbesuchen und ggf. stattgehabten zahnärztlichen Interventionen mittels Fragebogen und begleitendem Interview durch einen Zahnarzt zum Auftreten von Komplikationen befragt. Weiterhin wurden Daten zur rheumatischen Erkrankung, Komorbiditäten, Medikamente, Zahn- und Mundgesundheit, Risikofaktoren für eine Parodontitis, aber auch individuelle Faktoren/Parameter der Mundhygiene erfasst. Es erfolgte ein alters- und geschlechtskontrollierter Vergleich mit einer, nicht von einer Rheumaerkrankung betroffenen, gesunden Kontrollgruppe.

Ergebnisse

Es wurden 96 (75 %) weibliche RP und 32 (25 %) männliche RP mit einer mittleren Erkrankungsdauer von $10 \pm 9,9$ Jahren und 128 Probanden der Kontrollgruppe eingeschlossen. RP = 41/Kontrollen = 57 gaben eine gute ($p = 0,002$), RP = 12/Kontrollen = 9 eine mäßige ($p = 0,480$) und RP = 5/Kontrollen = 1 eine schlechte ($p = 0,096$) Wundheilung an. RP = 9/Kontrollen = 7 gaben eine leichte ($p = 0,597$), RP = 1/Kontrollen = 1 eine mäßige, RP = 1/Kontrollen = 0 eine schwere Infektion an.

Zusammenfassung

Diese Studie gibt Hinweise auf Unterschiede in der Wundheilung bei RP zur Kontrollgruppe nach zahnärztlichen Interventionen. Trotzdem können solche Eingriffe bei RP, bei genauer Risikoeinschätzung und -beachtung, sicher durchgeführt werden. Weitere Studien sind erforderlich, um Fragen zum Umfang der perioperativen Prophylaxe und zur Objektivierung der Wundheilungsverläufe bei RP zu klären.

Abstract (englisch)

Background

The type of rheumatic disease, disease activity or the medical treatment can give a risk factor for impaired wound healing or infection after dental intervention by patient with chronic rheumatic disease (RP).

Aim

The aim of the pilot study was to show differences in wound healing between RP and a control group without rheumatic disease.

Methods

RP with different types of chronic rheumatic disease (like rheumatoid arthritis, connective tissue disease, spondyloarthritis or vasculitis) were interviewed for dental intervention (like tooth extraction, implantation or root planing), systemic disease, periodontal disease and oral hygiene with a acquired questionnaire. These facts were compared with the age and sex matched controls.

Results

We found 128 RP (96 women/75 %; 32 man/25 %) with mean time of rheumatic disease from $10 \pm 9,9$ years and 128 age and sex matched patients in the control group. RP = 41/controls = 57 report a good wound healing ($p = 0,002$), RP = 12/controls = 9 a moderate wound healing ($p = 0,480$), RP = 5/controls = 1 bad wound healing ($p = 0,096$). RP = 9/controls = 7 report a low ($p = 0,597$), RP = 1/controls = 1 a moderate, RP = 1/controls = 0 a severe infection.

Conclusion

These results detect differences in wound healing and risk factors in connection with dental intervention between RP and controls without rheumatic disease. Dental surgery is possible in RP, but pre- and postoperative surgery management must be careful attended. Further, more studies are needed to confirm these results.

1 Einleitung

Im zahnmedizinischen Alltag ist die chirurgische Tätigkeit für die mehr als 71.000 tätigen Zahnärztinnen und Zahnärzte in Deutschland (KZBV Jahrbuch 2016), je nach Interesse, Möglichkeiten und fachlicher Qualifikation ein wesentlicher Teil des Arbeitsalltages. Zahnmedizinisch-chirurgische Eingriffe, wie Zahntfernungen, Wurzelspitzenresektionen, Knochenaugmentationen, Zahnwurzelimplantationen oder auch parodontalchirurgische Operationen (Op), sind Beispiele, für die Vielzahl chirurgischer Eingriffe in der Zahnmedizin (1). Eine sorgfältige präoperative Anamnese ist eine Grundvoraussetzung, um eventuell auftretende Komplikationen während oder nach dem Eingriff durch Vorerkrankungen, als auch die damit einhergehende Medikamenteneinnahme des Patienten zu minimieren bzw. auszuschließen (2). Allgemeinmedizinische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und auch rheumatische Erkrankungen werden in der zahnärztlichen Sprechstunde routinemäßig angegeben, vom behandelnden Zahnarzt eingeordnet und hinsichtlich des begleitenden Risikoprofils beurteilt (3).

Im Mittelpunkt der Schnittstelle von Zahn- und Allgemeinmedizin stehen wissenschaftliche Untersuchungen zum Zusammenhang von parodontalen Erkrankungen wie der Parodontitis und rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA). Dabei steht insbesondere die Pathogenese der Assoziation beider Erkrankungen im Fokus aufgrund der Mobilisierung der körpereigenen Abwehr (4,5). Gerade RA-Patienten weisen bei vorhandener Parodontitis erhöhte Entzündungsparameter und eine damit einhergehende erhöhte RA-Krankheitsaktivität auf (6). Ein signifikant höherer parodontaler Gewebeverlust ist bei RA-Patienten ebenso bestätigt (7). Durch die immunologischen Vorgänge, ähnlich einer RA, kommt es bei der Parodontitis ausgelöst durch die Infektion mit Keimen, wie z. B. *Porphyromonas gingivalis*, im Parodont zum Knochenabbau (8). Bei rheumatischen Erkrankungen besteht häufig eine Beteiligung der Mundhöhle, wie z. B. die Xerostomie (9). Bei der systemischen Sklerose (SSc) kommt es beispielsweise im Krankheitsverlauf zu Mundöffnungseinschränkungen und die Patienten leider häufiger unter Parodontitis, beim Sjögren-Syndrom (SS) kommt es zu vermindertem Speichelfluss und Vaskulitiden sind oft mit oralen Aphten assoziiert (10–12). Der für eine RA beschriebene Zusammenhang zur Parodontitis aufgrund der Immunantwort, ist auch für eine SSc oder eine ankylosierende Spondylolitis (AS) nachgewiesen (13,14).

Neben der eigentlichen Betrachtung der rheumatischen Erkrankung sollte die Problematik der Polypharmazie der rheumatisch Erkrankten im Blickwinkel behalten werden (15). Die Patienten

nehmen in der Regel täglich mehrere Präparate mit den unterschiedlichsten Arzneimittelinteraktionen, die sich zudem noch durch eine Vielzahl unterschiedlicher Handelsnamen im zahnmedizinischen Alltag schwer einordnen lassen (16,17). Viele dieser Medikamente haben einen Einfluss auf den zahnärztlichen Behandlungserfolg (18). Systemisch eingesetzte Antibiotika haben einen positiven Effekt bei Wundinfektionen und lassen Rückschlüsse auf eine bakterielle Ätiologie zu (19). Es ist bisher nicht geklärt, welchen Einfluss die derzeitigen neuen Behandlungsstrategien zur frühen Therapie bei rheumatischen Erkrankungen mit Immunsuppressiva oder Biologika bzw. Biosimilars auf zahnärztlich chirurgische Eingriffe haben (20). Allerdings werden z. B. Tumor-Nekrose-Blocker (TNF)-Blocker als Risikofaktor für Operationsverläufe in der orthopädischen Chirurgie beachtet (21). Weitere Einflussfaktoren auf den zahnmedizinischen Behandlungserfolg stellen Komorbiditäten der RA dar, wie z. B. die Osteoporose und einhergehende Behandlung mit Bisphosphonaten. Bei malignen Grunderkrankung können sie, intravenös über einen längeren Zeitraum zur Tumornachsorge angewandt, nach oralen Eingriffen zu ausgedehnten Kiefernekrosen führen (22,23).

Für die ärztliche Behandlung und Betreuung von Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung gibt es zum operativen Verhalten eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (24). Ziel bei Berücksichtigung der Empfehlung ist, bei einem eingeschränkten Immunsystem bzw. unter Einnahme antirheumatischer Medikamente (MTX etc.), eine möglichst ungestörte physiologische Wundheilung. Die Empfehlung ist allerdings allgemein und nicht spezifisch für die Art eines zahnärztlichen, operativen Eingriffes. Nach aktuell verfügbaren Literaturquellen gibt es keine systematischen Untersuchungen, die potentielle Risiken, wie z. B. Wundheilungsstörungen oder Infektionen im zahnärztlichen prä- und postoperativen Management von rheumatisch erkrankten Patienten aufzeigen. Diese Arbeit soll dazu neue Erkenntnisse liefern.

2 Grundlagen

2.1 Zahnärztliche Eingriffe

Es gibt eine Vielzahl möglicher zahnärztlich chirurgischer Eingriffe (25). Zahnextraktionen sind bundesweit 1991 von über 16 Millionen bis 2013 auf unter 13 Millionen zurückgegangen (26), da durch verschiedenste Methoden der zahnerhaltenden Rehabilitation heute Zähne erhalten werden können, die vor 20 Jahren entfernt wurden. Gerade parodontale Erkrankungen werden gezielter durch Prophylaxe- und Parodontalbehandlungen therapiert, so dass Zahnverluste minimiert wurden (27). Dies bestätigen auch die Daten der fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS 5), da die durchschnittliche Anzahl vorhandener Zähne eines Senioren von 10,4 (DMS 3) auf 16,9 Zähne anstieg (28). Laut Statistik der Deutschen Gesellschaft für Implantologie e. V. (DGI) werden in Deutschland bereits mehr als eine Million oraler Implantate pro Jahr gesetzt (29). Diese Entwicklung verdeutlicht, dass trotz weniger Zahnentfernungen andere zahnärztliche Eingriffe, wie Implantationen, zunehmend in den Fokus rücken.

Erkrankungen wie eine RA muss der Behandler, aufgrund einer möglicherweise eingeschränkten Mundhygiene, bei der chirurgischen Therapieplanung richtig einschätzen (30,31). Zudem besteht aufgrund der gemeinsamen immunpathologischen Komponente, z. B. in Bezug auf Gewebe- und Knochenverlust, eine Assoziation von Parodontitis und RA (5). Auch bei einer ankylosierenden Spondylolitis kann das nachweislich höhere Risiko für eine Parodontitis zahnärztliche Eingriffe beeinflussen, da beide Erkrankungen mit Hart- und Weichgewebsdestruktionen einhergehen (14). Andere anamnestische Besonderheiten wie eine Antikoagulation nehmen eventuell Einfluss auf die postoperative Wundversorgung (32). Diabetes mellitus gilt, aufgrund einer höheren Verlustrate vor allem bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus im Vergleich zu Gesunden, als relative Kontraindikation für bestimmte chirurgische Eingriffe, wie für orale Implantate (33), da die Wundheilung in Extraktionsalveolen eingeschränkt ist (34). Auch muss, z. B. nach dem operativen Ersatz einer Herzklappe, das Risiko einer Bakteriämie nach Zahnentfernung und daraus folgender Endokarditis in Betracht gezogen werden (35). Weitere Einflüsse auf die zahnärztlich-chirurgische Therapie ergeben sich aufgrund eines geschwächten Immunsystems, wie bei HIV oder nach Organtransplantation (36). Intravenös verabreichte Bisphosphonate, zur Prophylaxe von Knochenmetastasen bei maligner Grunderkrankung, sind assoziiert mit Kieferosteonekrosen (37). Eine vorangegangene Radiatio im Kopf-/Halsbereich birgt weitere Einschränkungen, wie z. B. eine Hyposalivation und erhöhte Kariesanfälligkeit (38). Zusätzliche Besonderheiten ergeben sich

auch durch allergische Reaktionen welche, je nach Schweregrad, bis zum anaphylaktischen Schock reichen und durch Lokalanästhetika ausgelöst werden können (39).

2.1.2 Zahnärztliches Operations- und Wundmanagement

Für zahnärztlich-operative Eingriffe gibt es wissenschaftliche Leitlinien, der für das jeweilige Fachgebiet zuständigen zahnmedizinischen Gesellschaft wie z. B. DGZMK, DGI oder DG PARO. Sie sind eine Hilfe zur Entscheidungsfindung und stützen sich auf aktuelle Erkenntnisse der Wissenschaft sowie in der Praxis bewährte Verfahren. Parallel muss das Patientenrechtegesetz mit z. B. Informationspflicht, Einwilligung, Aufklärungspflicht und Dokumentation beachtet und eingehalten werden (40). Die sorgfältige Anamnese als Grundvoraussetzung einer Patientenbehandlung ermittelt bestehende Grunderkrankungen, Medikationen oder Allergien. Im Aufklärungsgespräch werden der Ablauf des zahnärztlichen Eingriffes sowie Risiken, Veränderungen der Prämedikation und prophylaktische Antibiotikagabe geklärt (41). Die verschiedenen zahnärztlichen Operationen unterscheiden sich dabei nach Art und Umfang und benötigen je nach Situation einer besonderen Herangehensweise. Zähne können komplett oder in Teilen durch Osteotomie entfernt und Wurzeloberflächen mittels Mukoperiostlappen dargestellt und gereinigt werden (41,42). Eventuell kommen auch regenerative Verfahren für Knochen und Gewebe zum Einsatz (25). Je nach Wundgebiet können Nähte und Verbände bzw. Verbandplatten zum Einsatz kommen (43). Auch das prophylaktische Einbringen von antibiotisch wirksamen Medikamenten in Salbenform, wie z. B. Chlortetrazyklin, in die Extraktionsalveole senkt das Risiko möglicher Komplikationen, wie Schmerzen (44). Postoperative Verhaltenshinweise erfolgen sowie Analgetika oder Antibiotika bedarfsweise verschrieben (45). Möglichkeiten zur Nachsorge ergeben sich aus der Art und Versorgung einer oralen Wunde. Dazu zählen Spülungen mit desinfizierendem Charakter wie z. B. mittels Chlorhexamed (CHX) (46). Der Wechsel oder die Entfernung eines Gazestreifens, Nahtentfernungen oder bei ungünstigem Heilungsverlauf das erneute Anregen einer Blutung bis zur umfangreichen Wundrevision sind ebenso möglich (43). Gerade nach der Entfernung unterer Molaren kommt es in 20% - 35% der Fälle zum Verlust des Blutkoagulums, was zu einer alveolären Ostitis führen und eine Revision der Wunde notwendig machen kann (47).

2.2 Physiologische Wundheilung

Die physiologische Wundheilung ist ein körpereigener, komplex ablaufender Stoffwechselvorgang. Ziel dabei ist die funktionelle und morphologische Wiederherstellung von zerstörtem Gewebe (48,49). Je nach Grad der Verletzung und äußeren Einflüssen kommt es zur

vollständigen Regeneration des zerstörten Gewebes oder zu einem Ersatz durch Narbengewebe, das teilweise mit Funktionsverlust einhergehen kann (50).

Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Wundheilung. Deren einzelne Phasen laufen parallel oder überlappend ab und lassen sich wie folgt einteilen:

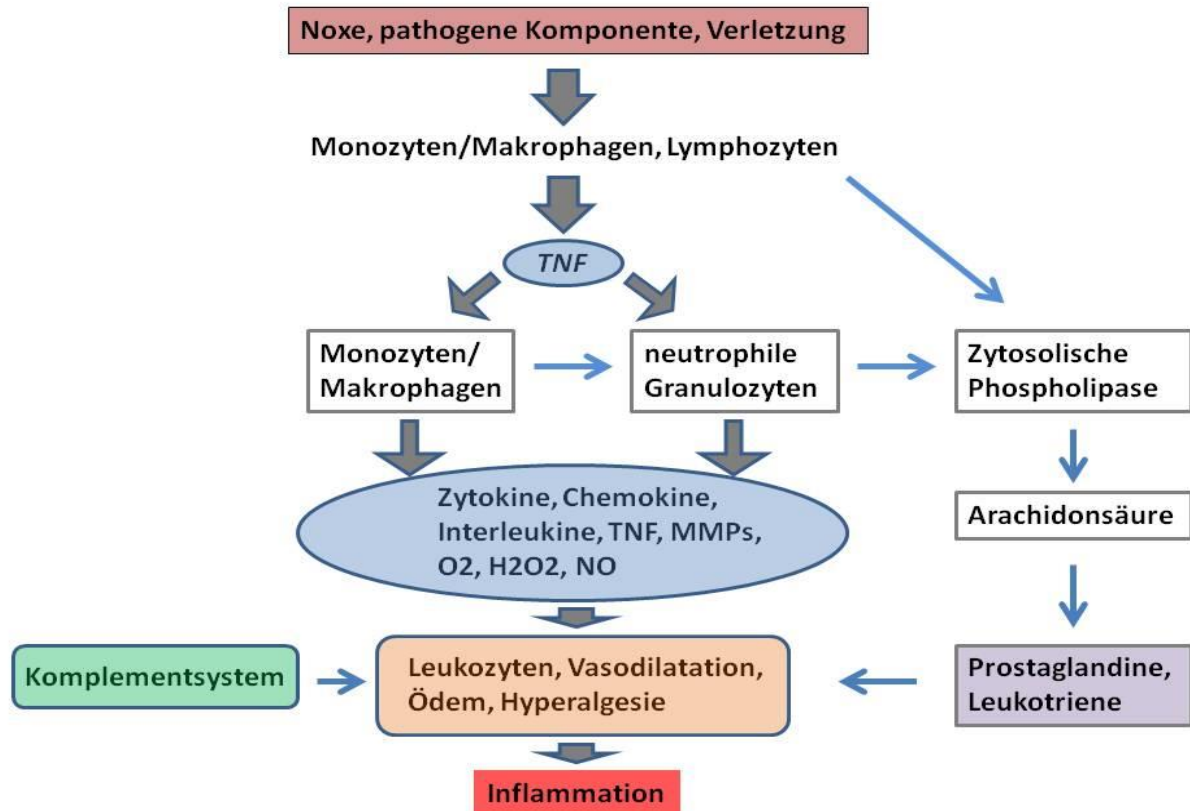
- Inflammationsphase (+ Hämostase)
- Proliferationsphase
- Epithelisierungsphase (+ Maturationsphase) (50).

Nach einem Trauma kommt es im verletzten Gebiet zur Inflammationsphase. In dieser Phase wird die Hämostase und deren Kaskade mit Gerinnungsfaktoren, durch Thrombozyten und beschädigte Endothelzellen, initiiert. Die anfänglich einsetzende Vasokonstriktion wandelt sich nach dem Aufbau eines Fibrinnetzes in eine Vasodilatation um (51). Dadurch können chemotaktisch angelockte Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten, Proteasen, Interleukine und Zytokine freisetzen, um Zelltrümmer abzubauen und durch Phagozytose Bakterien zu beseitigen. Durch Makrophagen erfolgt eine zusätzliche Phagozytose sowie die Freisetzung weiterer Zytokine und Wachstumsfaktoren (52). Diese Faktoren bewirken die Migration von Keratinozyten, Fibroblasten und Gefäßendothelzellen. Resultat dieser Phase ist eine meistens aus Fibrin, anteilig aus Fibronectin und Glykosaminglykanen bestehende Matrix, wobei Zytokine Einfluss auf die Stabilität nehmen (53). In der sich anschließenden Proliferationsphase sezernieren und proliferieren Keratinozyten, Fibroblasten und Gefäßendothelzellen zusätzliche Wachstumsfaktoren, wodurch es zur Angiogenese, Zellproliferation und Synthese extrazellulärer Matrix kommt (54). Die bestehende Fibrinmatrix wird über Fibrinolyse und Fibroblasten, welche durch Makrophagen freigesetzten Aminosäuren nutzen, in eine dauerhafte Matrix aus Kollagen, Proteoglykanen und Glykosaminglykanen umgewandelt (55,56). Die anschließende Epithelisierungsphase beschreibt den Umbau des Defektgewebes bzw. Granulationsgewebes in Narbengewebe mit einhergehender Wundkontraktur. Dieser Umbau geschieht durch die Differenzierung von Fibroblasten zu Fibrozyten und Myofibrozyten (57). Die entstandene Matrix wird von Kollagen, extrazellulären Bestandteilen, Proteoglykanen und Elastin dominiert. Metalloproteinasen, von Fibroblasten sezerniert, ermöglichen den Abbau der Narbenmatrix (58). Lysyloxidase und Gewebe-Metalloproteinasen andererseits fördern die Vernetzung der extrazellulären Matrix (59,60). Eine begleitende Epithelisierung erfolgt über Mitose und Epidermiszellen, die Angiogenese wird stabilisiert (61).

2.3 Gestörte Wundheilung-Wundinfektion

2.3.1 Entzündungsentstehung und Verlauf

Als Kardinalsymptome einer Entzündung gelten Wärmeentwicklung (calor), Rötung (rubor), Schmerz (dolor), Schwellung (tumor) sowie Funktionseinschränkung bzw. –verlust (functio laesa) (62). Es kommt zu Beginn der Entzündung zum Auftreten von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMP) in Form von Exotoxinen, Endotoxinen und Bakterienbestandteilen bzw. von körpereigenen Signalmolekülen, Gefahr-assoziierten molekularen Mustern (DAMP), sowie deren Interaktion mit Rezeptoren des Immunsystems (63). Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten werden über geschädigte Endothelzellen aktiviert, die zur Freisetzung von Zytokinen (TNF, IL-1), Prostaglandinen, Leukotrienen sowie Proteasen führen. Leukozyten, welche z. B. Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid (NO) abgeben, werden durch von Zytokinen freigesetzte Adhäsionsmoleküle z. B. Selektine angelockt. Diese Radikale, NO und MMPs führen zur Abtötung von möglichen Erregern sowie zum Abbau extrazellulärer Matrix (64). Zusätzlich wirken Leukotriene (chemotaktisch, vasoaktiv) und Prostaglandine aus dem Arachidonsäurestoffwechsel (Gefäßpermeabilitätsenerweiterung, Hyperalgesie). Idealerweise enden diese Vorgänge selbstlimitiert und mit Ausheilung. Im Fall einer Dysregulierung kommt es zu Fibrosierung und Zerstörung von Gewebe als auch benachbarten Strukturen wie Knochen (65). Die Grafik auf Seite 17 veranschaulicht den Ablauf.



Grafik 1: Ablauf der Entzündungskaskade (adaptiert nach Vorlagen des WZW TUM (66) sowie der MedUni Wien (67))

Legende Grafik 1: Tumor-Nekrose-Faktor, TNF; Matrix-Metallo-Proteinase, MMPs; O₂, Sauerstoff; Wasserstoffperoxid, H₂O₂; Stickstoffmonoxid, NO; WZW TUM, Wissenschaftszentrum Weihenstephan der Technischen Universität München; MedUni, Medizinische Universität

2.3.2 Diagnose einer Wundinfektion

Über 15 Millionen operative Eingriffe (Statistisches Bundesamt, Stand 2013) finden pro Jahr in Deutschland statt. Je nach Art und Lokation des Eingriffs kann es über endo- oder exogene Wege im Verlauf zur Infektion, meist mit Bakterien (z. B. Staphylokokken), und nachfolgender Wundentzündung kommen (68). Die Definition des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kann zur Klassifikation chirurgischer Wunden dienen (Tabelle 1, Seite 18).

Tabelle 1: Klassifikation chirurgischer Wunden des Centers for Disease and Control (adaptiert nach der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (69))

A. Auftreten einer Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Operation (bis einem Jahr, wenn Implantat)		
B. Vorhandensein von mindestens einem der folgenden drei Kriterien:		
Oberflächliche Wundinfektion (Kutis- und Subkutis)	Tiefe Wundinfektion (Kutis, Subkutis, Faszien, Muskeln)	Organbefall (Körperhöhlen)
1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision	1. Eitrige Sekretion aus der tiefen Inzision	1. Eitrige Sekretion aus einer tiefen Drainage
2. Erregerisolierung aus aseptisch entnommenen Material	2. Spontane Dehiszenz der tiefen Inzision oder Eröffnung durch den Operateur, wenn Patient mindestens eines der Symptome (Fieber >38°C, lokalisierter Schmerz oder Druckempfindlichkeit) außer bei negativer Kultur	2. Erregerisolierung aus aseptisch entnommenen Material von Flüssigkeit oder Gewebe im eigentlichen Operationsgebiet (Organ/Körperhöhle)
3. Mindestens eines der Symptome: Schmerz, Druckempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Eröffnung der Wunde (außer bei negativer Kultur)	3. Abszess oder andere Anzeichen einer Infektion, festgestellt bei direkter Untersuchung während einer Reoperation oder histopathologischer oder radiologischer Untersuchung	3. Abszess oder andere Anzeichen für eine Organ- oder Körperhöhleninfektion, festgestellt bei direkter Untersuchung während einer Reoperation oder histopathologischer oder radiologischer Untersuchung
C. Diagnose einer Infektion durch Operateur oder behandelnden Arzt		

2.3.3 Risiken für Wundentzündungen

Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über allgemeine und spezielle Risikofaktoren

Tabelle 2: Risikofaktoren der Wundentzündungen (adaptiert nach (70)).

Wirtsfaktoren	Alter, Über- oder Untergewicht, Grunderkrankung, Immunsuppression, andere akute Infektionen
Präoperative Faktoren	fehlende Antibiotikaphylaxe, falsches Antibiotikum, vorhergehende Hospitalisationszeit
Chirurgische Faktoren	ungenügende Desinfektion, Implantateingriff, Notfalleingriff, chirurgische Technik, Dauer des Eingriffs, Drainagen, intraoperative Kontamination
Umgebungsfaktoren	Nebeninfektionen, ungenügende Sterilisation, fehlende Operationstechnik

Hauptfaktor für die Entstehung einer Wundinfektion ist ein bakterieller Biofilm mit der Möglichkeit einer resultierenden Wundinfektion (71). Patienten mit bestehender Grunderkrankung, wie einem Diabetes mellitus, haben ein erhöhtes Risiko, da Angiogenese, Fibroblasten, Matrix-Metalloproteinasen und Keratinozyten in ihrer Aktivität beeinträchtigt sind (72,73). Patienten mit Immundefekten bzw. -defiziten, wie bspw. AIDS-Erkrankte, Patienten nach einer Chemotherapie oder Radiatio müssen aufgrund der herabgesetzten Abwehrfunktion der Haut- und Schleimhäute besonders intensiv betreut werden (74). Komorbiditäten und damit einhergehende Einnahme von Medikamenten wie z. B. Glukokortikoide, Zytostatika oder Immunsuppressiva, können das Risiko einer zahnmedizinischen Wundheilungsstörung zusätzlich verstärken. Es besteht zusätzlich eine Altersabhängigkeit hinsichtlich des Risikoprofils infolge der damit einhergehenden Stoffwechselveränderungen und Komorbiditäten. Andere Einflussfaktoren sind die persönliche Hygiene und Körperpflege sowie Mangel- oder Unterernährung (75). Der Tabakkonsum erlangt in dieser Hinsicht eine besondere Bedeutung in der Wundheilung, da die Mikrozirkulation im Wundgebiet und die damit verbundene Chemotaxis und Migration der Entzündungszellen gehemmt wird (76). Klinisch wird das bestätigt durch eine Therapieresistenz in der Parodontitisbehandlung bei Rauchern sowie das vermehrte Auftreten von Mundschleimhautveränderung im Vergleich zu Nichtrauchern (77).

2.3.4 Vorbetrachtung im Bereich der allgemeinen Chirurgie

Infektionen im Verlauf allgemein-chirurgischer Eingriffe stellen je nach Art und Lage des Op-Gebietes eine nicht zu unterschätzende Komplikation dar, bei der zur Vorbeugung die interdisziplinäre Behandlung effektiv ist (78). Dies kann die Entscheidung für oder gegen die Op

beeinflussen (79). Die Durchführung, ob ein offenes oder minimalinvasives Verfahren angewendet wird (z. B. bei Hernien) erlangt Bedeutung (80). Bereits ein initiales Hämatom, wie bei Frakturen, kann die Angiogenese und Osteogenese beeinflussen (81). Eine präoperative Radiatio verändert die Zusammensetzung der Immunzellen und kann z. B. bei Hüftgelenksplastiken heterotope Gelenkossifikationen vorbeugen (82). Eine intraoperative Desinfektion hat z. B. erheblichen Einfluss bei abdominalen Op (83). Weitere Faktoren ergeben sich, u. a. in der orthopädischen Chirurgie, durch das Material zum Wundverschluss (84). Eine prä- und postoperative Infektionsvorbeugung gegen Bakterien, wie MRSA oder Pilze, gehört heute oft zum Standardvorgehen (85,86). Gerade bei Patienten mit chronischen Autoimmunerkrankungen und deren Medikation besteht, neben allen anderen, ein zusätzliches Risiko (87).

2.4 Chronisch entzündlich rheumatische Erkrankungen

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit den unterschiedlichsten Ausprägungen (88). Die vorliegende Arbeit umfasst eine Auswahl nachfolgend beschriebener Krankheitsbilder.

2.4.1 Rheumatoide Arthritis

Die RA ist eine systemisch entzündliche Erkrankung, welche nahezu 1 % der Weltbevölkerung betrifft. Die Ursache der RA wird sowohl in der genetischen als auch in der umweltbedingten Natur vermutet (89). Der Region der HLA kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, da z. B. bei HLA-DRB1 ein erhöhtes Risiko für eine erosive Form der RA besteht (90). Als Umweltfaktoren spielen u. a. Infektionen und Nikotin eine Rolle (91,92). Das chronisch persistierende Krankheitsbild mit einem schubartigen Verlauf beginnt meist mit der Entzündung kleiner Gelenke bis hin zur Zerstörung von Knorpel und Knochen. Durch Entzündungsreaktion der Synovialmembran werden T- / B-Zellen, Makrophagen, sowie zusätzlich TNF und Interleukine (IL-1, IL-6), aktiviert. Eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren führt zur Ansammlung intraartikulärer Flüssigkeit und somit zur Schwellung. Die verdickte Synovia legt sich auf den Knorpel, der sukzessive abgebaut wird. Stimulierte Osteoklasten destruieren den Knochen (93). Diese immunologischen Vorgänge führen letztendlich zu Funktionsverlust und damit einhergehender verminderter Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität (94). 2010 wurde erstmalig der EULAR/ACR-Score in Kooperation von American College of Rheumatology (ACR) und European League Against Rheumatism (EULAR) als Hilfsinstrument zur Diagnose einer RA erarbeitet (95). Die ACR-Klassifikationskriterien (1987) beschreiben bislang eine RA mit der Angabe des Vorliegens einer Morgensteifigkeit der Gelenke

von mehr als einer Stunde, dem Symptom einer Schwellung an zwei oder mehr Gelenken, der Nachweis einer erhöhten BSG- oder CrP-Wertes sowie von RF oder ACPA.

2.4.2 Spondyloarthropathien

Die Gruppe der Spondyloarthropathien (SPA) umfasst nach Einteilung der Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) axiale SPA u. a. mit der ankylosierenden Spondylolitis (AS; Morbus Bechterew), der Arthritis/Spondylolitis (Psoriasisarthritis, PsA) bei verschiedenen Psoriasisformen, reaktive Arthritis, der Arthritis/Spondylolitis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und die nicht-axiale SPA mit u.a. undifferenzierten Arthritiden. Historisch namensgebend ist der häufige entzündliche Befall der Wirbelsäule bei den betroffenen Patienten (96). Genetisch besteht eine Assoziation zum Antigen HLA-B27 (97). Klassifikationskriterien der ASAS wie z. B. entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis, Uveitis und Daktylitis, Psoriasis, Sakroilitis, positiver HLA-B27-Befund oder eine positive Familienanamnese dienen der diagnostischen Absicherung (98). Das Krankheitsbild der AS beschreibt durch Entzündungen ausgelöste Rückenschmerzen der Sakroiliakalgelenke (SIG), und in der Folge eine Spondylolitis mit Entwicklung von Syndesmophyten bis zur spinalen Ankylose (99). Die Migration von Lymphozyten und Makrophagen im Gelenk führt zum histologischen Bild der beginnenden Synovitis (100). Als Folge wird der Gelenkknorpel und -knochen zerstört. Diese Strukturen werden durch Reparaturprozesse, wie Fibrosierung und Bildung von spongiösem Knochen ersetzt und zu reifem Knochen umgebaut (101). Die Psoriasisarthritis (PsA) beschreibt eine facettenreiche Erkrankung mit möglicher peripherer Arthritis, Daktylitis, Enthesitis oder Spondylolitis, die mit oder ohne aktuell bestehender Psoriasis einhergehen kann (102). Jeweils bei 10 % der Betroffenen treten Haut- und Gelenkbefall gleichzeitig oder erst einzelne Gelenksymptome auf (103). Eine Klassifikation ist durch die 2006 erstellten Kriterien der Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) möglich (104). Die reaktive Arthritis (ReA) beschreibt eine entzündliche Gelenkerkrankung aufgrund Tage bis Wochen vorangegangener bakterieller Infektion mit z. B. Chlamydien oder Enterobakterien über Harnwege, Geschlechtsorgane oder den Magen-Darm-Trakt, was zur Entzündung peripherer Gelenke führt (105,106). Eine weitere SPA besteht bei Arthritis/Spondylitis im Zusammenhang mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED), wie Colitis ulcerosa (CU) oder Morbus Crohn (MC). Diese Erkrankung wird ebenfalls von Arthritiden des Achsenskeletts (Sakroiliitis bei CU 14 % versus vs. MC 16 %) oder peripher (CU 10 % vs. MC 20 %) von einer Assoziation zu HLA-B27 begleitet (107).

2.4.3 Kollagenosen

Kollagenosen sind Autoimmunerkrankungen mit Befall des peripheren oder systemischen Bindegewebes und Allgemeinsymptomen, wie verminderter Allgemeinzustand, Fieber, Gewichtsverlust, Arthralgien, Trockenheit von Augen-, Mund- und Vaginalbereich sowie Raynaud-Symptomatik (108). Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) befällt meist Haut, Gelenke, Nieren und Nervensystem. Die gültigen ACR-Klassifikationskriterien eines SLE (1982, aktualisiert 1997) sind u. a. Schmetterlingserythem, diskoider Lupus, Schleimhautulzerationen, Photosensitivität, Arthritis sowie hämatologische/serologische Nachweise (109,110). Pathogenetisch werden Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteil und RNA-bindende Proteine an abgestorbenen Zellen, deren Abtransport gehindert ist, unter Beteiligung von T- und B-Zellen gebildet (111). Die entstehenden Immunkomplexe richten sich gegen körpereigene Strukturen, u. a. in Form einer Serositis, Pneumonitis, Arthritis und Nephritis (112). Wie fast alle rheumatischen Erkrankungen multifaktoriell bedingt sind, kommen auch hier auslösende Faktoren, wie genetische Disposition, Infektionen, hormonelle sowie Umweltfaktoren (UV-Strahlung) in Betracht (113). Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Erkrankungsform der Kollagenosen, die mit Autoimmunität, Vaskulopathie und Fibrose von Organen, wie z. B. Haut, Lunge, Niere oder Gastrointestinaltrakt, einhergeht (114). Eine Einteilung der Sklerodermieformen ist über ACR-Kriterien (1980) möglich. Dabei wird die Erkrankung in eine diffuse und eine limitierte Form (CREST-Syndrom und weitere Sonderformen) unterteilt (115). Bekannt sind Assoziationen zu Autoantikörpern, wie bei der diffusen Form zu anti-Scl70-Antikörper und bei der limitierten Form zu anti-Zentromer-Antikörper (116). Als Erkrankungssymptome können Raynaud-Symptome, Ösophagus-Motilitätsstörungen, restriktive Ventilationsstörungen oder Verdickungen der Haut auftreten (117). Histopathologisch kommt es im Erkrankungsverlauf zur Dermisverbreiterung durch Kollateralfaserbündel, zu perivaskulären entzündlichen Infiltraten sowie zur Verdickung der Gefäßwände mit einem Verlust der Vaskularisation (118). Die Mischkollagenose (Sharp-Syndrom, MCTD) stellt eine Mischform zwischen der SSc, des SLE, der RA oder der Dermato- (DM)/Polymyositis (PM) dar, deren Symptome unterschiedlich und überlappend ausgeprägt werden (119). Beim Sjögren-Syndrom wird eine primäre (pSS) und eine sekundäre Form (sSS) beschrieben, welche in Verbindung mit einer anderen Autoimmunerkrankung u. a. SLE, RA, SSc oder PM auftritt (120). Beschwerden, die oft vor Diagnosestellung bestehen, äußern sich durch eine chronische Parotitis, Keratokonjunktivitis, Rhinitis sicca und/oder Xerostomie (121). Der Auslöser dieser chronischen Entzündung mit Aktivierung von Epithelzellen, Infiltration von Lymphozyten (T- und B-Zellen,

Plasmazellen, dendritische Zellen) und Zytokinproduktion wird in einer genetischen Prädisposition mit Umwelt- und viralen Faktoren vermutet (122,123). Die Dermato-(DM)/Polymyositis (PM) beschreibt eine immunologisch-entzündliche Muskelerkrankung (124). Histologisch bewirkt eine im Muskelparenchym durch das Komplementsystem und durch humorale Vorgänge ausgelöste Vaskulitis eine pathognomische perifaszikuläre Atrophie und Minderperfusion mit Endothelzellproliferation und tubuloretikulären Einschlüssen (125).

2.4.4 Vaskulitiden

Die Erkrankungsgruppe der Vaskulitiden beschreibt autoimmunologische Entzündungen der blutführenden Gefäße, wie Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen (126). Deren Ursachen sind, wie bei den anderen Autoimmunerkrankungen, bis heute nicht vollständig geklärt (127). Im Verlauf kommt es, neben Hautveränderungen (z. B. Purpura, subkutane Knoten, akrale Nekrosen), zur Beteiligung weiterer Organe mit Sehstörungen, Dyspnoe, Epistaxis oder Ödemen und deren Schädigung durch Organinfarkte bedingt (128,129). Je nach Vaskulitistyp ergeben sich zahlreiche Unterschiede in der Epidemiologie, der klinischen Symptomatik, der Serologie oder der Histopathologie (130,131). Eine Übersicht sowie Einteilung der verschiedenen Arten von Vaskulitiden stellt die 2012 revidierte Chapel Hill Consensus Convergence (CHCC)-Nomenklatur dar.

2.5 Medikamentengruppen zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Zur Behandlung rheumatischer Beschwerden gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Medikamente, welche in die nachfolgenden beschriebenen Gruppen eingeteilt werden.

2.5.1 Nicht-steroidale Antirheumatika

Bei den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR; saure, antiphlogistisch-antipyretische Analgetika) handelt es sich um schmerz- und entzündungshemmende Medikamente ohne Glukokortikoide. Im englischen Sprachgebrauch wird auch die Bezeichnung NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) verwendet. Ihre analgetische, antipyretische und -phlogistische Wirkkombination wird bei rheumatischen Beschwerden bevorzugt angewendet und sind häufig Mittel der Wahl nach Risiko-Nutzen-Abwägung (132). Die therapeutische Wirkung beruht in der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Angriffspunkt sind die Cyclooxygenasen (COX-1, COX-2), wodurch sowohl die Bildung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen als auch die Synthese von Thromboxanen und Prostazyklinen gehemmt wird (133). Nachteil der unselektiven Cyclooxygenase-Hemmung ist das systemische Ausmaß dieser Einflüsse, da auch u. a. der Schutz der Magen-/Darmschleimhaut, die Thrombozytenaggregation und die Nierenfunktion eingeschränkt werden und ein Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzera entsteht (134). So gibt es NSAR zur selektiven COX-2 Hemmung (Coxibe), welche vornehmlich im Entzündungsbereich exprimiert werden, wodurch die Prostaglandinsynthese der COX-1 unbeeinflusst bleibt, das nachteilig kardiovaskuläre Komplikationen verursachen kann (135).

2.5.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide (GC) haben einen hohen Stellenwert in der Behandlung rheumatischer Erkrankung, da ihre entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Wirkungen dem körpereigenen Nebennierenrindenprodukt Cortisol nachempfunden sind. Die Effektivität entsteht über GC-Rezeptoren durch genomische und nicht-genomische Interaktionen, die sich zeitlich unterscheiden (136). Im genomischen Ablauf kommt es durch Bindung von GC an den Rezeptor sowohl zu einer Translokation zum Zellkern als auch zu einer Transaktivierung oder Transrepression regulierender Proteine. Im nicht-genomischen Verlauf treten Effekte durch Chaperone auf, welche bei Bindung von GC an den Rezeptor abgespalten werden. Zusätzlich werden bei hohen Dosen unspezifische Membraneffekte und weitere membranrandständige GC-Rezeptoren vermittelte Effekte in Betracht gezogen. Insgesamt führen diese Prozesse zur Hemmung immunregulatorischer und proinflammatorischer Zytokine, die damit Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Granulozyten und T-Zellen regulieren

(137). Eine Einteilung der Therapie in low (≤ 7.5 mg/d), medium (≤ 30 mg/d), high (≤ 100 mg/d), very high (≤ 250 mg/d) oder Pulstherapie ist möglich (138). Beschriebene Nebenwirkungen bei höherer Dosierung durch Nutzung von GC sind Osteoporose, Hypertonie, erhöhtes Diabetes-, Infektions-, Glaukomrisiko oder Hautveränderungen (139).

2.5.3 Basistherapeutika

Basistherapeutika (csDMARD, conventionell synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs) bilden neben GC die Grundlage der Behandlung immunologischer Entzündungen des rheumatischen Formenkreises, da ihre Wirksamkeit in vielen Studien nachgewiesen wurden (140). Laut DGRh-Leitlinien sollen über symptomatische Effekte hinaus die krankheitsmodifizierenden Eigenschaften und der Krankheitsverlauf beeinflusst werden, um z. B. bei der RA soll die Gelenkerstörung verhindert und die Funktionsfähigkeit erhalten werden. Wirkstoffgruppen sind Immunsuppressiva, Anti-Malaria-Mittel, Folateinhibitoren, Zytostatika oder Goldpräparate. Zentrale Stellung nimmt dabei MTX als Mono- oder Kombinationspräparat ein (141).

2.5.4 Biologika/Biosimiliars

Biologika (bDMARD, biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs) beschreiben ein Spektrum der Behandlung rheumatischer Erkrankungen als Kombination bzw. Alternative bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Basistherapeutika (142,143). Es handelt sich um gentechnisch produzierte Proteinverbindungen, welche in verschiedene Mechanismen der Entzündungsentstehung und ihres Ablaufes gezielt eingreifen können. Dabei handelt es sich um monoklonale Antikörper oder rekombinante Rezeptorantagonisten. Je nach Biologikaart werden Interleukine, TNF, B-Zellen oder T-Zellen an einer Unterstützung der entzündlichen Prozesse gehindert (144–146). Selbst bei Ineffektivität eines TNF Antagonisten kann mit dem Wechsel auf ein zweites TNF-Präparat die Krankheitsaktivität noch gehemmt werden (147).

Inzwischen kommen Nachfolgepräparate, sogenannte Biosimiliars, zum Einsatz. Sie beschreiben ein biopharmazeutisch hergestelltes Medikament ähnlich einem Biologikum, welches diesem auch in der Wirkung, aber auch in seinen Nebenwirkungen, gleicht (148). Eine Indikation laut DGRh Leitlinie ist erst nach erfolgloser Basistherapie, oft mit MTX als Mono- oder Kombinationspräparat, und weiteren sechs Monaten bestehender aktiver Erkrankung gegeben. Kontraindikationen oder aggressive Krankheitsverläufe können zum sofortigen Einsatz führen.

2.6 Wundheilung und Infektionen im Fokus Rheumatologie - Chirurgie

2.6.1 Operative Eingriffe im Bezug zur rheumatischen Grunderkrankung

Die Tabelle 3 stellt die wesentlichen Risiken für Op bei chronisch-entzündlich rheumatisch erkrankten Patienten dar.

Tabelle 3: Risikoabschätzung durch Einflussfaktoren bei rheumachirurgischen Eingriffen (adaptiert nach (24))

Art des Eingriffs	Lokalisation (z. B. Fuß- oder Handgelenke), aseptisch/septisch, Fremdmaterial für Gelenkersatz, Dauer
Charakteristika des Patienten	Alter, Geschlecht, BMI, Alkohol-/Nikotingenuss, Begleiterkrankungen, allgemeine Laborwerte, bestehende Verletzungen/Infektionen/Wundheilungsstörungen, Erst-/Rezidiv-Op
Rheumatische Grunderkrankung	Art, Dauer und Ausprägung der Erkrankung, aktuelle Krankheitsaktivität, spezielle Laborwerte
Immunmodulierende Therapie	Art der medikamentösen Therapie, Dauer/Dosierung, Begleitmedikation

z. B., zum Beispiel; BMI, Body Mass Index; Op, Operation

2.6.1.1 Rheumatoide Arthritis und Operationen

Arthroplastische Op, aufgrund von RA-Gelenkdestruktionen, müssen prä-, peri- und postoperativ sicher betreut werden. Z. B. sollen kardiale und pulmonale Komplikationen, sowie Risiken wie Infektionen und Wundheilungsstörungen u. a. durch Medikationen verhindert werden (149). Op an Händen, Ellenbogen und Schulter sind bei einer RA am häufigsten (150). Antiseptische Prozeduren gehören zu den Standardmaßnahmen (151). Die Knochenheilung ist abhängig von einer rechtzeitigen Unterbrechung der Entzündung sowie einer früh einsetzenden Revaskularisation (152). Gerade bei einer RA besteht eine Dysbalance zwischen pro- und anti-entzündlichen Zytokinen, die eine Knochen- und Knorpeldestruktion unterstützt und die Entzündungsreaktion stimuliert (153). Auftretende Entzündungssymptome, z. B. in Folge von Knieplastiken, im Zeitraum bis vier Wochen nach dem Eingriff müssen kontrolliert werden (154). Bei Operationen im Spinalbereich von RA-Patienten im Vergleich zu Nichterkrankten konnten höhere Raten von Wundkomplikationen festgestellt werden (155). Durch immunmodulierende Medikamente, erhöht sich das Infektionsrisiko zusätzlich, so dass es selbst noch nach Jahren einer Kniegelenksplastik zur Infektion kommen kann (156). Einflüsse von TNF-Inhibitoren bei Op sind

noch nicht vollständig geklärt (157). Z. B. besteht nach Herzinfarkt-Op bei RA-Patienten ein 5 % Risiko für eine erneut zurückgehende Revaskularisation, die eine anti-entzündliche Therapie notwendig macht (158). Es scheint, dass eine RA und atherosklerotische Umbauprozesse ähnliche Signalwege haben, welche durch gestörte endotheliale Vorgänge die chronische Entzündungsreaktion unterstützen (159). Bei einer anti-entzündlichen Therapie wird die Freisetzung von Zytokinen, wie z. B. IL-6 gehemmt. Damit kann eine eingeschränkte epitheliale Proliferation und somit Wundheilungsstörung folgen (160). Eine zahnmedizinische Studie mit 34 RA-Patienten, konnte eine >90 % Erfolgsrate über dreieinhalb Jahre nach dentaler Implantation erzielen (161). Die erfolgreiche Behandlung einer Parodontitis hat reduzierenden Einfluss auf den Entzündungsgrad und Symptome einer RA (162). Eine perioperative Antibiose sollte vor größeren operativen Eingriffen immer in Betracht gezogen werden (163). Eine primäre als auch sekundär bestehende Osteoporose mit einhergehender verminderter Knochenstabilität und Frakturgefahr kann ebenfalls präoperativ wichtig werden. Bei bestehenden Risikofaktoren ist entsprechend der Leitlinie „Behandlung von Kieferknochennekrosen unter Bisphosphonaten“ ein empfohlenes Behandlungs-Managements bei dieser kleinen Patientengruppe zu beachten (z. B. Sanierung einer Parodontitis, Pausierung der Bisphosphonate vor Eingriff, etc.) (164).

2.6.1.2 Spondyloarthropathien und Operationen

Bei AS-Patienten kann es im Verlauf der Erkrankung durch Wirbelkörperfrakturen zu nötigen operativen Stabilisierungsmaßnahmen kommen, um schwere neurologische Schäden zu verhindern (165). Im Erkrankungsverlauf spielt der Defekt an regulierenden B-Zellen eine Rolle, wodurch eine T-Zell-vermittelte Interleukin (IL)-10-Produktion die chronische Entzündungsreaktion unterstützt (166). Ebenso pro-inflammatorischen bzw. gewebescheidenden Einfluss bei SpA hat z. B. IL-17 (167). Bei SpA besteht ein Zusammenhang zu atherosklerotischen und kardiovaskulären Erkrankungen, welche operative als auch wundheilungsspezifische Risiken darstellen (168). Dabei erhalten eine präzise Diagnostik und Indikationsstellung, sowie die interdisziplinäre Behandlung eine unabdingbare Bedeutung (169). Bei Arthroplastiken im Bereich der Hüftgelenke gibt es bekannte Risiken, wie eine postoperative Infektion (170). So kann ein erhöhter CRP-Spiegel, ohne klinische Symptome, einen Hinweis auf eine solche Entzündung nach Hüftgelenk- oder Kniegelenk-Op geben (171). Trotzdem sind diese Eingriffe relativ sicher und verbessern die Lebensqualität erheblich (172). Medikamente zur Entzündungshemmung können dabei auch das Risiko für heterotope Ossifikationen verringern (173). Es wurde ebenso ein positiver Einfluss auf das parodontale Attachment unter Therapie mit TNF-Medikation bei AS nachgewiesen (174). Eine medikamentöse Behandlung der Grunderkrankung kann dabei aber

ebenso einen lebensbedrohlichen Risikofaktor für Infektionen darstellen (175). Perioperative Empfehlungen werden in der DGRh-Leitlinie auch für diese Erkrankungsgruppe geltend benannt. Bei PsA wird das präoperative Absetzen von Biologika aufgrund des Risikos eines Erkrankungsschubes kritisch gesehen (176). Eine Therapie mit Infliximab hat, je nach Wirkspiegel, lokale und systemische Auswirkungen und birgt für die Mundhöhle Risiken wie z. B. Osteomyelitis nach Zahntentfernungen (177).

2.6.1.3 Kollagenosen und Operationen

Notwendige Op mit einhergehenden Risiken und Komplikationen sind auch bei Kollagenosepatienten zu erwarten. Mögliche Eingriffe ergeben sich aus Sehnenrupturen, Karpaltunnelsyndrom, Osteonekrosen, osteoporose-induzierten Frakturen, septische Arthritis oder Osteomyelitis (178). Bei einem SLE mit avaskulären Femurkopfnkrosen wurde nach totalen Hüftplastiken bei 24 Patienten in 1 % der Fälle postoperative Infektionen festgestellt (179). Septische Verläufe wurden z. B. durch Einfluss von Salmonellen festgestellt (180). Parallelinfektionen des Harnwegssystems bilden bei diesen immunkompromittierten Patienten ebenfalls ein erhebliches Risiko (181). Ursächlich beim SLE ist dabei eine Dysregulation im Bereich der Zytokine, der B- und T-Zellen sowie der Makrophagen (182). Trotzdem wird bereits bei SLE-Patienten autologes Knochenmaterial, wie in der zahnärztlichen Implantologie, zur Behandlung von Oberschenkelkopfnkrosen sicher angewandt (183). Die orale Rehabilitation durch Implantate wurde selbst bei einem SLE-Erkrankten mit extremer Mundtrockenheit durchgeführt (184). Die SSc führt zu Beeinträchtigungen der Haut mit Ulzerationen z. B. an Fingern (genannt Rattenbissnekrosen) und bilden damit Pforten für Infektionen (185). Diese Läsionen können bei schwierigem Verlauf bis Funktionsverlust der Hand und zur Amputation mit erheblichen Einschränkungen der Mundhygiene führen (186). Mundöffnung und Lippenmotorik, aber auch die Zungenfunktion, sind zusätzlich erschwert (187). Durch eine verminderte Bildung von B-Zellen kommt es zur Autoantikörperbildung, Sekretion pro-entzündlicher Zytokine wie IL-6 und einer weiteren Beeinflussung involvierter Zellen wie Fibroblasten oder T-Zellen (188). Ebenfalls andere von Blutplättchen sezernierte anti-angiogenetische sowie pro-fibrotische und -entzündliche Faktoren tragen zu micro-vaskulären Schäden und Defektheilung mit Fibrosierung bei (189). Die parodontalen Indizes sind erhöht, wie auch z. B. TNF im Sulkusfluid, was die Assoziation von SSc und Parodontitis bestätigt (190). Die orale Mucosa ist häufig betroffen, eine zusätzliche Fibrosierung der Speicheldrüsen mit Hyposalivation führt zu einer Candidose (191,192). Trotz dieser Limitationen wurden auch bei Patienten mit SSc und SS orale Implantate

angewandt (193). Dabei ist zu beachten, dass auch der Speichel eine wichtige Rolle als Schutzfunktion des oralen Milieus vor Infektionen und Entzündungen einnimmt (194).

2.6.1.4 Vaskulitiden und Operationen

Viele Vaskulitiden haben Hautbeteiligung (195). Bei einer Kryoglobulinämie kann es zu Hautulzerationen kommen, welche Infektionen begünstigen (196). Auch die Sepsis kann eine Folge der kutanen Entzündung sein (197). Verschiedene Formen werden häufig medikamentös behandelt (198). So werden immunsuppressiv z. B. gezielt B-Zellen vermindert, um so eine Remission zu erreichen (199). Operatives Vorgehen gibt es bei Biopsien zur Diagnostik, wie bei der Granulomatose mit Polyangiitis (200). Bei Patienten mit Takayasu Arteritis wurden chirurgische Eingriffe z. B. aufgrund von Hypoperfusionen oder gangränösen Infektionen durchgeführt (201). Op anderer Art war die zur Korrektur einer Sattelnase bei Granulomatose mit Polyangiitis, welche ohne Komplikationen verliefen (202). Ein Einzelfall beschreibt mit oralem Bezug bei gleicher Grunderkrankung einen isolierten einseitigen Abszess der Parotis (203).

2.6.2 Medikamenteneinfluss auf postoperative Wundheilung/Infektionen

2.6.2.1 NSAR

NSAR können neben ihren schmerz- und entzündungshemmenden Einflüssen nach, z. B. Op, weitere Reaktionen des Körpers verursachen (204). Eine systemische Entzündungsantwort mit Urtikaria wäre eine kurzfristig eintretende Komplikation (205). Bei langfristiger Einnahme kann es zu mukosalen Ulzerationen oder Darmperforationen kommen (206). Einzelfälle beschreiben Nieren- oder Leberabszesse (207). Ein tödlicher Verlauf im Zuge einer endoskopischen Polypenentfernung mit nekrotisierender Fasciitis nach intramuskulärer Injektion beschreibt einen Sonderfall (208). Der Fall einer Darmperforation mit Peritonitis nach Weisheitszahnentfernung, nach postoperativer Medikation von NSAR und Antibiose, ist ebenfalls sehr selten (206). Insgesamt hat diese Medikamentengruppe einen erheblichen Kosten-Nutzen-Effekt zur Vorbeugung von Entzündungen oder einer Sepsis (209).

2.6.2.2 Glukokortikoide

GC sind effektiv zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen, haben aber zum Teil erhebliche Nebeneffekte (137). Transaktivierung oder Transrepression, sowie mögliche Kombinationen, können z. B. Diabetes mellitus, Glaukome oder Osteoporose verursachen (210). Gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen, ausgelöst durch die in Kombination mit GC verstärkte Wirkung der NSAR, spielen eine große Rolle (139). Durch die Immunsuppression besteht ein erhöhtes Risiko

für Infektionen bei Langzeiteinnahme und hochdosierter Einnahme (211). Geringe Dosierungen von GC perioperativ haben keinen Einfluss auf das Risiko post-chirurgischer Infektionen (212). Dagegen wird je nach Art eines möglichen Eingriffes bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sogar die präoperative Erhöhung als „Stress-Dose“ beschrieben (213). Im zahnärztlichen Sektor ergibt sich mit der Lagerung avulsierter Zähne in Zahnrettungsboxen mit enthaltenem Nährmedium und GC als einem Bestandteil eine erheblich bessere Prognose, Zellen des parodontalen Ligaments vital zu erhalten, um die Zähne erfolgreich in die Alveole zu replantieren (214). Submuköse Injektionen zur Verbesserung des Beschwerdeverlaufes nach Extraktion von Weisheitszähnen unter Verwendung von Dexamethason ergeben einen weiteren Einsatzbereich (215). Bei sehr selten auftretenden Emphysemen nach Zahntfernung oder Wurzelkanalbehandlung, werden GC prophylaktisch eingesetzt (216).

2.6.2.3 Basistherapeutika

Für rheumatisch erkrankte Patienten vor chirurgischen Eingriffen unter Medikation mit DMARDs und Biologika/Biosimiliars, gilt auch hier die Empfehlung der DGRh zur perioperativen Vorgehensweise. Diese weist auf das erhöhte Infektionsrisiko, sowie Wundheilungsstörungen, aber auch auf einen möglichen Krankheitsschub bei Unterbrechung der medikamentösen Therapie hin. MTX hat nachgewiesenen Einfluss auf die mukosale Heilung bei MC (217). Eine Studie beschreibt die Stammzellen beeinflussende Wirkung auf Wundheilung bei MTX-freisetzenen Implantaten (218). Auch bei umbilikalem Venenendothel konnte eine eingeschränkte Proliferationsrate festgestellt werden, was den Zusammenhang mit oralen ulzerierenden oder erosiven Läsionen zulässt und Infektionen begünstigt (219). Eine Kieferosteonekrose nach Wurzelspitzenresektion und Zahntfernung unter MTX-Therapie bei bestehender RA und Osteoporose heilte erst nach Absetzen von MTX und unter Antibiose (220). Andere Ergebnisse belegen das nicht erhöhte Risiko für Wundheilungsstörungen unter Fortführung der MTX-Medikation (221). Unter Chloroquin-Therapie ergab eine Tierstudie, die verbesserte Anlagerung von Knochenmarkszellen nach niedrig dosierter Radiatio bei Mäusen (222). Auch ein selten ulzerierender Verlauf einer Sarkoidose wurde mit Hydroxychloroquin und Wundmanagement erfolgreich therapiert (223). Allerdings kam es auch bei Hydroxychloroquin in Kombination mit Leflunomid nach einem Sturz eines RA-Patienten im Verlauf einer Infektion zum Streptokokkentoxic-shock-syndrom sowie Sepsis (224). Die Leitlinie der DGRh gibt daher die Empfehlung DMARD-Therapien fortzuführen. Es wird im Einzelfall immer eine situationsbedingte Risikoabschätzung angeraten.

2.6.2.4 Biologika

Für Biologika sind verschiedene Nebenwirkungen wie u. a. Infektionen beschrieben (225). Dieses erhöhte Risiko durch die medikamentöse Immunsuppression gilt für bakterielle, virale oder fungale Auslöser (226). Die Listeriose als Infektionserkrankung durch z. B. verschmutzte Lebensmittel ausgelöst, kann so unter Biologikatherapie auftreten (227). Eine andere amerikanische Studie hat bei über 1.500 Patienten den Einfluss von präoperativem Absetzen und Therapiefortführung von TNF-Medikation untersucht und keinen Unterschied in Bezug auf chirurgische Nebeninfektionen festgestellt (228). Japanische Forscher konnten keine Unterschiede für das Auftreten von chirurgischen Nebeninfektionen bei Vergleich von DMARDs und Biologika feststellen, nur bei Gelenkoperationen war das Entzündungsrisiko unter Biologika erhöht (229). Risiken für Wundentzündungen an Knie- oder Hüftgelenken sind dabei neben der Op selbst oder einer möglichen Revision, dass nicht rechtzeitige Absetzen der von TNF-Hemmern (230). Auch bei Eingriffen an Händen kann es postoperativ zu Weichgewebsinfektionen kommen (231). Lebensbedrohliche Abszesse, wie der eines 25-jährigen Mannes bei Einnahme von Infliximab sind Einzelfälle (232). Das Absetzen von Biologika zwei Halbwertszeiten vor geplantem Eingriff ist eine Empfehlung der DGRh von 2014.

2.6.3 Empfehlungen zu einzelnen Substanzen

Die DGRh gibt zur perioperativen medikamentösen Vorgehensweise aufgrund ihrer Leitlinie Empfehlungen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Empfehlungen der DGRh zu einzelnen Medikamenten peri- und postoperativ (24)

<i>Medikament bzw. Gruppe</i>	Empfehlung
Glukokortikoide	perioperativ Dauerdosis beibehalten, Dosiserhöhung postoperativ vermeiden
Methotrexat	Fortführung perioperativ empfohlen, eventuell Dosisreduktion, wenn diese 25-30mg/Woche
Leflunomid	Fortführung bei niedrigem Infektionsrisiko, wenn hohes Risiko präoperativ Auswaschung durch Cholestyramin
Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin	Fortführung perioperativ
Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin	Pausierung ein bis zwei Tage präoperativ
Biologika	elektive Eingriffe im ersten Halbjahr nach Therapiebeginn möglichst vermeiden
TNF-Hemmer	Absetzen zwei Halbwertszeiten vor größerem geplantem Eingriff oder bestehendem Infektionsrisiko
Abatacept, Rituximab, Tocilizumab	Operativer Eingriff zum Ende eines therapeutischen Applikationsintervalls, Notfall-Op ist möglich
Anakinra	Pausierung ein bis zwei Tage präoperativ

bzw., beziehungsweise; mg, Milligramm; Op, Operation

2.7 Gemeinsamkeiten zwischen Rheumatologie und Zahnheilkunde

Folgende rheumatische Erkrankungen haben nachgewiesene Assoziationen zur oralen Gesundheit:

- RA mit Parodontitis,
- AS mit Parodontitis,
- SLE mit oralen Ulzera,
- SS mit Hyposalivation/Xerostomie,
- SSc und Mikrostomie,
- Vaskulitis mit Gingivitis und oralen Ulzera.

Die Assoziation von RA und Parodontitis wurde in der Literatur beschrieben (4,7). Unterschiedliche Studien belegen dabei sowohl das erhöhte Risiko für das Auftreten einer RA bei vorhandener schwerer Parodontitis als auch erhöhte Entzündungswerte bei bereits bestehender RA und ausgeprägter Parodontitis (6,233). Gerade *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) als einer der Leitkeime einer Parodontitis beeinträchtigt epidermale Wachstumsfaktoren und damit einhergehende Gewebeneubildung (234). Über, von *P. gingivalis* exprimierte Enzyme, kommt es zu einer Citrullinierung von Proteinen im Parodont mit Bildung spezifischer Autoantikörper und damit einhergehender Gewebedestruktion (235,236). Protein-Arginin-Methyltransferasen (PRMTs) werden dabei als wichtige Molekülgruppe bei der Modulation chronisch entzündlicher Erkrankungsverläufe wie bei RA oder Parodontitis angesehen (237). Interleukin-21 (IL-21), als Faktor der Entzündungsverläufe z. B. bei RA, ist nach erfolgter nichtchirurgischer Parodontitistherapie reduziert (238). Medikamentöse rheumatische Therapien, z. B. mittels TNF-Inhibitoren, haben positiven Einfluss auf die Behandlung einer Parodontitis (239). Ein weiterer Ansatz ist die Erforschung der Zusammenhänge zur Aktivierung der angeborenen Immunabwehr über Nukleinsäuren, speziellen Toll-like Rezeptoren (TLRs) und Zytoplasmaproteine (240). Darüber hinaus haben auch AS-Patienten ein erhöhtes Risiko für parodontale Erkrankungen, welche mit Schäden an Hart- und Weichgeweben einhergehen (14). Eine Studie mit AS-Patienten und Kontrollgruppe stellte dabei keinen Unterschied der bakteriellen Mundflora fest, jedoch die mukosale Toleranz war bei den Rheumatikern verringert (241). Nicht nur entzündlich-systemische Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, sondern auch Kollagenosen zeigen verschiedene begünstigende Faktoren für Erkrankungen im Bereich der Mundhöhle. So ist durch die Mundöffnungseinschränkung (sog. Tabaksbeutelmund) bei SSc-Patienten die orale Hygiene erschwert. Die Siccasymptomatik, insbesondere die Xerostomie, die das primäre aber auch

sekundäre SS charakterisiert, begünstigt Stomatitiden (115,242). Verschiedene Studien zeigen zudem, dass systemische Erkrankungen wie RA oder SSc Einfluss auf dentale Implantationen haben (243). Aber auch andere Erkrankungen und Interventionen, wie bspw. Bestrahlungen im Kopf-Halsbereich können Auswirkungen auf die Speichelsekretion haben (244). Dabei ist zu berücksichtigen, dass dem Speichel eine wichtige Schutzfunktion für die Mundschleimhaut vor Infektionen zukommt (245). Bei Vaskulitis können u. a. sekundäre Infektionen, wie HIV oder Hepatitis C, auftreten (246). Dabei wurden in der Literatur Assoziationen von HIV mit parodontalen Pathogenen berichtet (247). Sekundäre, oft entzündungsbedingte oder GC-assoziierte Osteoporosen bei rheumatologischen Erkrankungen, werden nach den Leitlinien des Dachverbandes der Osteologen (DVO) mit Bisphosphonaten behandelt (248). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass bereits innerhalb der ersten sechs Monate einer Glukokortikoidbehandlung signifikante Knochendichteverminderungen auftreten können (249). Bisphosphonate sind in die Diskussion geraten, weil bei ca. 5 % aller mit solchen Medikamenten behandelte Patienten (i. d. R. unter Chemotherapie bei Krebserkrankungen) Kieferknochennekrosen beobachtet wurden (250,251). Dabei kommt es zu verminderter Vaskularisierung durch fehlgesteuerte Osteoklasten (252). Da auch ein osteoporotischer Knochen wegbereitend für fortgeleitete Entzündungen sein (insbesondere bei Parodontitis) und zu Komplikationen beim zahnärztlichen Eingriff führen kann, ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung bei einer definierten Risikogruppe zu führen und die Patienten ausführlich aufzuklären. Insbesondere wenn es sich um keine manifeste Osteoporose handelt und die Behandlung zur Prophylaxe eingesetzt wird oder zur Behandlung von Knochenmetastasen (Sekundärprävention) sollte eine Aufklärung umfassend erfolgen. Zur Verhinderung einer solchen Nekrose, muss der zahnärztliche Eingriff interdisziplinär vorbereitet werden unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen (253). Das Risiko für Wundheilungsstörungen ist auch bei einer Medikation, wie GC in der Langzeittherapie, erhöht (254). So wurden nach orthopädischen Op bei Rheumatikern unter Einnahme von Immunsuppressiva, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen, aufgrund der Medikation aber auch der Grunderkrankung, beschrieben (255). Bei Patienten mit Biologika-/Biosimiliar-Therapie wird bei orthopädischen Eingriffen u. a. eine optimale Herangehensweise weiterhin diskutiert, wobei die DGRh-Empfehlungen zum perioperativen Management eine gute Handlungsgrundlage bilden (256). Generell ist bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen die Wundheilung von der jeweiligen antirheumatischen Therapie beeinflusst (257,258).

2.8 Zielstellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Wundheilung und Infektion nach zahnärztlichen Eingriffen bei einer diagnostizierten muskulo-skeletalen entzündlichen Rheumaerkrankung. Durch die fehlgeleitete, supprimierte oder häufig auch überschießende Autoimmunreaktion ist das Risiko für eine Wundheilungsstörung möglicherweise erhöht. Risikofaktoren wie die Art der Erkrankung, Krankheitsaktivität oder Medikamente können diesen Prozess zusätzlich beeinflussen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche Faktoren beeinflussen die Prävalenz von sowohl Wundheilungsstörungen als auch Infektionen nach zahnärztlichen Eingriffen bei Patienten mit rheumatologischen Autoimmunerkrankungen?
2. Können sich Verhaltensrichtlinien für den chirurgisch tätigen Zahnarzt oder in der Wahl des Therapiespektrums für Rheumapatienten mit zahnmedizinischem Behandlungswunsch ableiten?
3. Welche Schnittstellen von Zahnheilkunde und Rheumatologie sollten im Fokus beider Fachrichtungen stehen?

3 Patienten und Methoden

3.1 *Untersuchte Population*

128 Patienten mit einer rheumatischen Autoimmunerkrankung und 128 alters- und geschlechtskontrollierte Teilnehmer ohne rheumatische Autoimmunerkrankung wurden zu einem stattgehabten oder geplanten zahnärztlichen Eingriff in einer Querschnittserhebung mit Hilfe eines Fragebogens evaluiert.

3.2 *Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer*

Für die Untersuchungsteilnehmer wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Altersgruppe 18 bis 75 Jahre,
- Geschlecht männlich und weiblich,
- aktuell geplanter oder kürzlich stattgehabter zahnärztlicher Eingriff,
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme der Befragung,
- für RP: Vorliegen einer rheumatischen Autoimmunerkrankung, wie einer RA, SPA, AS, SSc, SLE oder Vaskulitis entsprechend der Definitionen bzw. den Kriterien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften
- für die Kontrollgruppe: anamnestisch keine bekannte rheumatische Autoimmunerkrankung, andere Erkrankungen sind kein Ausschlusskriterium.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- nicht-einwilligungsfähige Teilnehmer,
- Schwangere oder stillende Frauen,
- Vorliegen einer akuten Infektionserkrankung,
- Vorliegen einer anderen, nicht chronisch-rheumatischen, Immunerkrankung,
- Gefängnisinsassen.

3.3 *Untersuchungsmethoden*

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-randomisierte, interventionelle, epidemiologische Querschnittsbefragung mit einem Fragebogen und einem ergänzenden Kurzinterview. Die alters- und geschlechtskontrollierten Studienteilnehmer wurden zwei Gruppen zugeordnet (Rheumapatienten/RP versus Kontrollgruppe). Ein Ethikvotum zur Befragung wurde eingeholt

(Antragsnummer: EA1/237/08) und das Projekt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (Antragsnummer: 1697/1-1).

3.4 Fragebogen

Die Erarbeitung des Fragebogens erfolgte unter Zusammenarbeit der Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (CC12) sowie der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin (CC3), um so eine fachliche Expertise in der Erstellung zu gewährleisten. Für eine inhaltliche Validität wurden alle, die Wundheilung und Infektionen betreffenden, Faktoren wie z. B. Grunderkrankungen, die chronisch rheumatische Erkrankung, Mundgesundheit und -pflege, Art des zahnärztlichen Eingriffs, Maßnahmen prä- und post-op sowie etwaige Entzündungssymptome erfragt (259).

3.4.1 Demographischer Fragenteil

Erfassung der gesundheitlichen Allgemeinsituation aller Teilnehmer:

- Geschlecht,
- Alter,
- Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI,
- Vorliegen einer chronischen Erkrankung,
- Medikamentenanamnese,
- Vorhandene Risikofaktoren.

3.4.2 Zahnärztliche Fragen

Für die Zahn- und Mundgesundheit aller Teilnehmer wurden folgende Daten erfasst:

- Anzahl der Zähne,
- Vorliegen der Diagnose einer Parodontitis,
- Vorliegen von Symptomen einer Gingivitis/Parodontitis,
- Vorhandene Zahnlockerung,
- Fragen zur Mundhygiene-/Putzverhalten,
- genutzte Hilfsmittel zur Mundhygiene.

3.4.3 Spezielle Fragen zur rheumatischen Erkrankung

Alle Rheumapatienten wurden nach ihrer Rheumaerkrankung befragt:

- Diagnose der chronisch-systemisch rheumatischen Erkrankung und welche,
- Erkrankungsdauer,
- Medikamentenanamnese,
- Begleitbehandlungen (z. B. Physiotherapie/Kuren),
- weitere assoziierte Symptome (z. B. SS, Raynaud-Syndrom, Parästhesien, Haarausfall).

Zur Ermittlung der Krankheitsaktivität wurden Angaben zum Gelenkstatus mit der Zahl schmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit, VAS zur Ermittlung der Krankheitsaktivität durch Patientenselbsteinschätzung, Laborparameter und Erkrankungsscores erhoben. Folgende Werte oder Scores wurden spezifisch für die Art der rheumatischen Grunderkrankungen gefiltert bzw. errechnet:

- Disease Activity Score 28 (DAS28) für RA (260),
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI) für SPA (261),
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLEDAI) für SLE (262),
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI) sowie DAS28/SLEDAI bei PsA (262,263),
- SSc-assoziierte Autoantikörper sowie BSG/CRP bei SSc (264),
- Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (c-/p-ANCA), BSG, CRP bei Vaskulitiden (265).

RP wurden nach Beurteilung und Einschätzung aller, die Krankheitsaktivität beeinflussenden, Faktoren in die drei Kategorien „keine/geringe“, „mittlere“ und „erhöhte/hohe Krankheitsaktivität“ eingeteilt. Alle RP sollten außerdem die standardisierten Fragebögen „Health Assessment Questionnaire-Disability Index“ (HAQ-DI) (266), „Medical Outcome Studies-Short Form 36“ (SF-36) (267) und „Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version“ (HADS-D) (268) bearbeiten. Der HAQ-DI erfasst allgemeine Funktionen im Alltag, wie Ankleiden und Körperpflege, Essen und Trinken, Hygiene und benötigte Hilfsmittel etc. Der Score ist ein Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten die in den verschiedenen acht Bereichen von „0“ bis „3“ angegeben werden können. Der Wert „0“ beschreibt dabei keinerlei Einschränkungen, bei Wert „3“ kann die Tätigkeit nicht verrichtet werden. Der SF-36 erhebt die Lebensqualität des Patienten mit einer Bewertung des psychologischen und physiologischen Gesundheitszustandes in acht Dimensionen. Die nach Kodierung der Werte entstandenen Skalenrohre werden auf eine Skala von 0 bis 100 projiziert, wobei 0 die schlechteste, 100 die beste Lebensqualität darstellt. Über einen Auswertungsalgorithmus können die Ergebnisse mit den standardisierten Werten der Normalpopulation verglichen werden (269). Der HADS-D ermittelt das Vorliegen depressiver Veränderungen und/oder Angststörungen mittels zweier Subskalen und je sieben Items. Bei

Punktwerten von 0 bis 7 ist es höchst wahrscheinlich, dass keine Angststörung beziehungsweise depressive Störung vorliegt, Werte zwischen 8 und 10 entsprechen einer fraglichen Störung, mehr als 11 Punkte lassen auf eine Störung schließen, welche einer Behandlung bedarf (270).

3.4.4 Bewertung des Allgemeinzustandes nach dem Eingriff

Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes bei allen Studienteilnehmern wurden Symptome einer Entzündung, als auch eine etwaige Beeinträchtigung beim Sprechen oder Kauen, hinterfragt. Diese Erhebung erfolgte in Form einer Tabelle für den Tag des Eingriffs, sowie der fünf Folgetage nach dem Eingriff (271). Dabei sollte der Patient zu vier Zeitpunkten eines jeweiligen Tages die orale Symptomatik und damit den Heilungsverlauf bis zum zahnärztlichen Kontrolltermin bewerten. Kontrolltermine wurden gesondert erfasst.

3.4.5 Fragen zum zahnmedizinischen Eingriff

Angaben zum zahnärztlichen Eingriff wurden durch den behandelnden bzw. befragenden Zahnarzt ausgefüllt. Dabei wurde zunächst anhand einer Auswahl von Intervention erfragt, welche Art von zahnärztlichem Eingriff durchgeführt wurde. Folgende Möglichkeiten wurden zur Auswahl vorgegeben:

- Zahnextraktion,
- operative Zahnentfernung,
- Wurzelspitzenamputation/-resektion,
- Zystektomie,
- Kürettage, offen/geschlossen,
- Implantatinsertion/-freilegung,
- mukogingival-chirurgischer Eingriff,
- Sonstige.

Weiterhin erfragt wurde nach präoperativen Maßnahmen, wie desinfizierende CHX-Mundspülung, Antibiotikagabe, Veränderung von Antikoagulation oder einer anderen Medikamentenveränderung. Als Auswahl postoperativer Maßnahmen, wurde die Form der Blutstillung, die Art der Wunddrainage, die Art des Wundverbandes und Vernähen der Wunde vorgegeben. Spezielle Patienteninstruktionen, wie Schmerzmittel, Antibiose oder Mundspülung, wurden ebenfalls erfragt. Es wurden benötigte Wiedervorstellungstermine zur Kontrolle oder Symptombehandlung erfasst. Die Zahnärzte konnten Maßnahmen an diesem Termin, wie Spülung der Wunde, Wunddrainage, Nahtentfernung oder medikamentöse Therapie angeben. Es wurden

darüber hinaus weitere Entzündungssymptome wie Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung, Verfärbung, Geruch oder Blutung erfragt. Die Beurteilung des Heilungsverlaufs erfolgte mit den angeführten Antwortmöglichkeiten:

- gute Wundheilung,
- mäßige Wundheilung,
- schlechte Wundheilung,
- komplikationslos,
- mit leichter Infektion,
- mit mäßiger Infektion,
- mit schwerer Infektion.

Diese subjektive Einschätzung erfolgte einerseits durch den Behandler sowie durch gezielte Fragen im Interview mit einem, zum Studienteam gehörenden, Zahnarzt.

3.5 Strategien der Patientenrekrutierung sowie Ablauf der Befragung

3.5.1 Rekrutierung und Befragung der rheumatisch erkrankten Patienten

Die RP der Studie wurden aus der Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Dazu wurden folgende Rekrutierungswege genutzt:

- Postweg,
- rheumatologische Fach- und Hochschulambulanz,
- klinische Station.

Patienten, die aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien als Studienteilnehmer identifiziert wurden, erhielten eine Teilnehmerinformation. Nach Einwilligungen in den Datenschutz sowie Teilnahme erfolgte die Bearbeitung des Fragebogens durch die Patienten, der Fragenteil zum zahnärztlichen Eingriff wurde durch den behandelnden Zahnarzt, im Dialog zwischen dem Zahnarzt und dem Promovenden bzw. durch Dialog von RP und Promovend beantwortet. Laborwerte wurden anhand der Aktenlage erfasst.

3.5.2 Rekrutierung und Befragung der Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte durch Verteilung von Fragebögen an allgemein Zahnärztlich als auch oralchirurgisch ausgerichtete Zahnarztpraxen. Die Zahnmediziner wurden über den Zielstellungen und Ablauf des Projektes informiert. Den für die Studie geeigneten Personen wurde, nach mündlicher Information durch den behandelnden Arzt, die Teilnehmerinformation sowie der Erklärungen zum Datenschutz, die Teilnahmebestätigung sowie der Fragebogen ausgehändigt. Das Ausfüllen erfolgte selbstständig zu Hause. Zum Kontrolltermin wurde der Fragebogen wieder in die Praxis zur abschließenden Bearbeitung der Fragen zum zahnmedizinischen Eingriff vom Patienten mitgebracht.

3.6 Datenmanagement

Alle Fragebögen wurden pseudonymisiert und getrennt zu den Einwilligungserklärungen aufbewahrt. Die Datensicherung erfolgt auf dem Forschungsserver der Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (CC3). Zugang hatten nur benannte Mitarbeiter des Studienteams. Die Qualitätskontrolle erfolgte im second-look-Verfahren stichprobenartig und durch ein weiteres, an der Befragung unbeteiligtes, Teammitglied.

3.7 Statistische Methoden

128 RP wurden 128 Probanden der Kontrollgruppe, alters- und geschlechtskontrolliert zugeordnet. Die deskriptive Auswertung erfolgte mit MS Office Excel 2007 und 2016. Damit wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte, Medianwerte und Standardabweichungen zur Ergebnisdarstellung ermittelt. Zusätzlich erfolgten statistische Auswertungen mittels Varianzanalysen (ANOVA).

Statistische Analysen wurden ebenfalls mittels der Software IBM SPSS Statistics 21 durchgeführt. Dabei wurden für Vergleiche zwischen den unverbundenen Gruppen der RP und den Kontrollpatienten Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Für Vergleiche innerhalb der RP wurde der Wilcoxon- Test angewandt. Für die Gruppenvergleiche in den genannten Testverfahren wurde $n \geq 5$ festgelegt, im Zuge der Auswertung ermittelte Ergebnisse von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angenommen. Zur Bestimmung des Quotenverhältnisses von Einflussfaktoren und deren Stärke wurde Odds-Ratio (OR) angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Rücklaufquote der Fragebögen

Es erfolgte eine Kontaktaufnahme zu über 1.700 Personen und eine Aushändigung von 222 Fragebogen an RP. Die Rücklaufquote betrug dabei 60 %. In der Kontrollgruppe wurde eine Rücklaufquote von 80 % erreicht.

4.2 Baseline-Charakteristika für Rheumapatienten und Kontrollgruppe

Die Tabelle 5 stellt die Ergebnisse zu allgemeinen Beschreibung der Untersuchungspopulationen dar.

Tabelle 5: Allgemeine Beschreibung der Untersuchungspopulation

<i>Variable</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
Alter , MW ± SD; Jahre	53,2 ± 12,2	52,8 ± 11,6	0,801
Median; Jahre	54,0 (45,0-62,0)	54,0 (44,0-61,0)	
Geschlecht			
männlich, n (%)	32 (25,0)	32 (25,0)	1,000
weiblich, n (%)	96 (75,0)	96 (75,0)	1,000
BMI , MW + SD	26,2 ± 5,7	26,2 ± 4,2	0,907
Median	24,7 (22,5-28,9)	25,6 (23,1-28,7)	
Nikotinkonsum			
Nichtraucher, n (%)	74 (57,8)	77 (60,2)	0,704
ehemalige Raucher, n (%)	30 (23,4)	22 (17,2)	0,216
Raucher, n (%)	24 (18,8)	29 (22,7)	0,754
Alkoholkonsum			
Kein Alkoholkonsum, n (%)	55 (43,0)	20 (15,6)	<0,001
selten, n (%)	42 (32,8)	47 (36,7)	0,514
gelegentlich, n (%)	29 (22,7)	49 (38,3)	0,006
häufig, n (%)	2 (1,6)	12 (9,4)	0,006
Komorbiditäten			
Diabetes mellitus, n (%)	12 (9,4)	8 (6,3)	0,354
Arterieller Hypertonus, n (%)	38 (29,7)	34 (26,6)	0,580
Durchblutungsstörungen, n (%)	27 (21,1)	5 (3,9)	<0,001

<i>Variable</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
Glukokortikoideinnahme			
Keine Glukokortikoide, n (%)	32 (25,0)	119 (93,0)	<0,001
Einnahme >12 Monate, n (%)	63 (49,2)	4 (3,1)	<0,001

n, Anzahl; %, Prozent; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, Body Mass Index

Signifikante Unterschiede ergaben sich für den Alkoholkonsum, Durchblutungsstörungen und die Einnahme von Glukokortikoiden.

4.3 Spezielle Charakterisierung der Rheumapatienten

4.3.1 Diagnosen der Erkrankung

Folgende Diagnosen wurden bei den RP ermittelt (Tabelle 6):

Tabelle 6: Diagnosen der Rheumapatienten

<i>Diagnosen</i>	Rheumapatienten n = 128
RA, n (%)	35 (27,3)
SPA, n (%)	11 (8,6)
Kollagenosen, n (%)	64 (50,0)
Vaskulitiden, n (%)	12 (9,4)
Andere, n (%)	6 (4,7)

RA, Rheumatoide Arthritis; SPA, Spondyloarthropathie; n, Anzahl, %, Prozent

Ein Proband unter „Andere“ hatte eine Sarkoidose, bei den fünf weiteren Patienten waren die Angaben ungenau. Somit waren die am häufigsten angegebenen Erkrankungen die der Kollagenosen sowie die einer RA.

4.3.2 Kennzahlen zur Erkrankung bei Rheumapatienten

Die Tabelle 7 auf Seite 45 stellt ermittelte Kennzahlen zur rheumatischen Autoimmunerkrankung dar. Der Großteil der RP hatte keine bzw. eine geringe Krankheitsaktivität sowie keine vorliegende Angststörung oder Depression.

Tabelle 7: Kennzahlen zur rheumatologischen Autoimmunerkrankung der Rheumapatienten

<i>Variable</i>	Rheumapatienten n = 128
Erkrankungsdauer	
MW ± SD; Jahre	9,8 ± 9,9
Median; Jahre	7,0 (2,0-12,0)
Krankheitsaktivität	
keine/geringe, n (%)	78 (61,9)
mittlere, n (%)	36 (28,1)
erhöhte/hohe, n (%)	8 (6,3)
nicht beurteilbar, n (%)	6 (5,7)
HAQ-DI	
MW ± SD	0,9 ± 0,8
Median	0,8
HADS-D	
Vorliegen von Angststörungen	
MW ± SD	7,4 ± 5,8
Median	6,5
keine Angststörung, n (%)	79 (61,7)
mittlere Angststörung, n (%)	13 (10,2)
starke Angststörung, n (%)	36 (28,1)
Vorliegen von Depressionen	
MW ± SD	6,6 ± 5,8
Median	5,0
keine Depression, n (%)	86 (67,2)
mittelgradige Depression, n (%)	11 (8,6)
schwere depressive Störung, n (%)	31 (24,2)
SF-36	
 Physische Lebensqualität	
MW± SD	45,6 ± 24,6
Median	41,4
 Psychische Lebensqualität	
MW± SD	57,7 ± 20,3
Median	59,4

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (deutsche Version); HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version; SF-36, Short Questionnaire for Quality of Life-36; n, Anzahl; %, Prozent

4.3.3 Angaben zu Begleitsymptomen bei Rheumapatienten

Die Tabelle 8 zeigt eine Übersicht begleitender Symptome der RP, die durch anamnestische Angaben der Patienten ermittelt wurden. Mehrfachnennungen waren möglich. Taubheitsgefühle, Durchblutungsstörungen und trockene Schleimhäute wurden am häufigsten angegeben.

Tabelle 8: Begleitsymptome bei Rheumapatienten

<i>Symptome</i>	Rheumapatienten n = 128
Durchblutungsstörungen, n (%)	63 (49,2)
Trockene Schleimhäute, n (%)	63 (49,2)
Taubheitsgefühl/Kribbeln, n (%)	71 (55,5)
Haarausfall, n (%)	45 (35,2)
Anamnestische Zeckenstich/e, n (%)	24 (19,8)
Vorausgegangene Infektionserkrankungen, n (%)	20 (16,6)
Schilddrüsenerkrankungen, n (%)	42 (33,8)
Häufige Augenentzündungen, n (%)	29 (23,7)
Magen - Darm - Erkrankungen, n (%)	42 (33,8)

n, Anzahl; %, Prozent

4.3.4 Medikamentenanamnese bei Rheumapatienten

Als Monotherapie wurden Basistherapeutika, als Kombinationstherapie Glukokortikoide und Basistherapeutik am meisten genannt. Signifikante Unterschiede ergaben sich aufgrund der Veränderungen der Medikation vor bzw. zum Erhebungszeitraum. Folgende Medikamente oder Medikamentenkombinationen wurden von den RP angegeben (Tabelle 9, Seite 47).

Tabelle 9: Aktuelle und bisherige Medikation bei Rheumapatienten

<i>Medikamente</i>	Medikation bis Erhebungszeitraum n = 128	Aktuelle Medikation n = 128	p - Wert
Monotherapie			
NSAR, n (%)	1 (0,8)	8 (6,3)	0,017
GC, n (%)	3 (2,3)	9 (7,0)	0,077
csDMARD, n (%)	51 (39,8)	20 (15,6)	<0,001
bDMARD, n (%)	4 (3,1)	2 (1,6)	0,411
Kombinationstherapien			
NSAR + GC, n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	-
NSAR + csDMARD, n (%)	2 (1,6)	2 (1,6)	-
NSAR + bDMARD, n (%)	0 (0,0)	3 (2,3)	-
GC + csDMARD, n (%)	10 (7,8)	50 (39,1)	<0,001
GC + bDMARD, n (%)	0 (0,0)	2 (1,6)	-
GC + csDMARD + bDMARD, n (%)	6 (4,7)	7 (5,5)	0,777
csDMARD + bDMARD, n (%)	7 (5,5)	4 (3,1)	0,357
andere/keine Angabe, n (%)	44 (34,4)	19 (14,8)	

NSAR, Nicht-steroidale Antirheumatika; GC, Glukokortikoide; csDMARD, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; bDMARD, biological disease modifying antirheumatic drug; n, Anzahl; %, Prozent

4.3.5 Begleitprozeduren

Folgende Begleittherapien und Kombinationstherapien wurden ermittelt bei den RP (Tabelle 10):

Tabelle 10: Supportivmaßnahmen bei Rheumapatienten

<i>Supportivmaßnahmen</i>	Rheumapatienten n = 128
Gelenkinjektionen, n (%)	2 (1,6)
Physiotherapie, n (%)	17 (13,3)
Ergotherapie, n (%)	5 (3,9)
Tagesklinische Behandlung, n (%)	3 (2,3)
Rehabilitationskur/Kurmaßnahmen, n (%)	5 (3,9)
andere, n (%)	13 (10,2)
keine Angabe, n (%)	99 (77,3)

n, Anzahl; %, Prozent

Andere Maßnahmen waren z. B. Gesprächstherapien, Qui Gong, Schwimmen oder Atemtherapie.

4.4 Zahnärztliche Charakteristika für Rheumapatienten und Kontrollgruppe

4.4.1 Zahnanzahl und Parodontitis im Vergleich

Die Tabelle 11 vergleicht zwischen beiden Gruppen die Zahnanzahl und die Parodontitis.

Tabelle 11: Vergleich von Zahnanzahl und Parodontitis bei Rheumapatienten und Kontrollgruppe

<i>Variable</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
Zahnanzahl			
MW ± SD, n	23 ± 8	21 ± 9	
Median, n	26 (18-28)	24 (16-27)	
keine Zähne, n (%)	1 (0,8)	5 (3,9)	0,099
1-8 Zähne, n (%)	9 (7,0)	8 (6,3)	0,803
9-16 Zähne, n (%)	14 (10,9)	17 (13,3)	0,567
17-24 Zähne, n (%)	28 (21,9)	39 (30,5)	0,119
25-32 Zähne, n (%)	68 (53,1)	56 (43,8)	0,134
Parodontitis			
PD vorhanden, n (%)	60 (46,9)	50 (39,1)	0,227
PD behandelt, n (%)	47 (36,7)	39 (30,5)	0,292

PD, Parodontitis; RP, Rheumapatienten; KG, Kontrollgruppe; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n, Anzahl; %, Prozent

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mit $p \leq 0,05$.

4.4.2 Symptome einer entzündlichen Parodontalerkrankung

Die Tabelle 12 stellt die Symptome einer Parodontitis dar, die in beiden Gruppen (RP vs. Kontrollgruppe) eruiert wurden. Signifikante Unterschiede waren nicht zu ermitteln.

Tabelle 12: Vergleich der Symptome einer Parodontitis

<i>Symptome</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
Zahnlockerung, n (%)	46 (35,9)	36 (28,1)	0,182
Blutung beim Zähneputzen			
nie, n (%)	63 (49,2)	57 (44,5)	0,454
selten, n (%)	37 (28,9)	46 (35,9)	0,231
gelegentlich, n (%)	20 (15,6)	19 (14,8)	0,863
häufig, n (%)	6 (4,7)	4 (3,1)	0,521
Blutung ohne Zähneputzen			
nie, n (%)	111 (86,7)	105 (82,0)	0,304
selten, n (%)	10 (7,8)	17 (13,3)	0,156

<i>Symptome</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
gelegentlich, n (%)	6 (4,7)	3 (2,3)	0,311
häufig, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
entzündetes Zahnfleisch			
nie, n (%)	70 (54,7)	73 (57,0)	0,707
selten, n (%)	42 (32,8)	45 (35,2)	0,694
gelegentlich, n (%)	10 (7,8)	6 (4,7)	0,304
häufig, n (%)	6 (4,7)	2 (1,6)	0,152
geschwollenes Zahnfleisch			
nie, n (%)	83 (64,8)	92 (71,9)	0,179
selten, n (%)	31 (25,0)	26 (20,3)	0,455
gelegentlich, n (%)	11 (8,6)	7 (5,5)	0,330
häufig, n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)	-

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n, Anzahl; %, Prozent

4.4.3 Putzverhalten und Hilfsmittel zur oralen Hygiene

Die folgende Tabelle 13 stellt die ermittelten Daten zur Zahnpflege und Hilfsmitteln dar.

Tabelle 13: Vergleich von Zahnpflege und verwendeten Hilfsmitteln

<i>Zahnpflege/Hilfsmittel</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
Putzverhalten			
>2x täglich, n (%)	21 (16,4)	17 (13,3)	0,484
2x täglich, n (%)	90 (70,3)	101 (78,9)	0,115
1x täglich, n (%)	16 (12,5)	9 (7,0)	0,142
mehrere Male / Woche, n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	-
Art der Zahnbürste			
Handzahnbürste, n (%)	83 (64,8)	102 (79,7)	0,008
elektrische Zahnbürste, n (%)	68 (53,1)	42 (32,8)	0,001
beide Bürstenarten, n (%)	23 (18,0)	16 (12,5)	0,225
Zahnpasta, n (%)	122 (95,3)	116 (90,6)	0,144
Mundspüllösung, n (%)	73 (57,0)	61 (47,7)	0,134
Zahnseide, n (%)	50 (39,1)	52 (40,6)	0,799
Interdentalbürste, n (%)	31 (24,2)	29 (22,7)	0,769
Zungenbürste, n (%)	15 (11,7)	9 (7,0)	0,200

n, Anzahl; %, Prozent

Signifikante Unterschiede der Gruppen zeigen sich für die Nutzung der verschiedenen Arten von Zahnbürsten.

4.5 Gründe für Zahnarztbesuche bei Rheumapatienten und Kontrollgruppe

Gründe für Zahnarztbesuche beider Gruppen zeigt folgende Tabelle 14.

Tabelle 14: Gründe für Zahnarztbesuche

<i>Gründe</i>	Rheumapatienten n = 128	Kontrollgruppe n = 128	p - Wert
zahnärztlicher Eingriff, n (%)	56 (43,8)	128 (100,0)	<0,001
Kontrollbesuch, n (%)	49 (38,3)	0 (0,0)	<0,001
konservierende Versorgung, n (%)	9 (7,0)	0 (0,0)	0,002
prothetische Versorgung, n (%)	8 (6,3)	0 (0,0)	0,004
Keine Angabe, n (%)	6 (4,7)	0 (0,0)	

n, Anzahl, %, Prozent

Zusätzlich ließen 20 RP (15,6 %) eine PZR durchführen.

Aufgrund dieser Daten erfolgte eine Subgruppenanalyse der Paarungen mit je einem zahnmedizinischen Eingriff.

4.6 Subgruppenanalyse von Patienten mit zahnmedizinischen Eingriff

Um eine genauere Analyse der Wundheilung beider Gruppen durchzuführen, erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patientenpaarungen, in denen bei beiden Probanden (RP/Kontrollen) ein zahnärztlicher Eingriff durchgeführt wurde. Dies liegt bei 67 (52,3 %) der 128 Paarungen vor.

4.6.1 Art des Eingriffs

Tabelle 15 auf Seite 51 stellt die Art der zahnärztlichen Eingriffe dar. Signifikante Unterschiede ergaben die Daten für Extraktionen, Implantatinsertionen und die Mukogingivalchirurgie.

Tabelle 15: Art des zahnärztlichen Eingriffs

<i>Art des Eingriffs</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Extraktion, n (%)	34 (50,7)	19 (28,4)	0,008
Extraktion operativ, n (%)	8 (11,9)	12 (17,9)	0,336
WSR, n (%)	7 (10,4)	13 (19,4)	0,148
Zystektomie, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	-
Kürettage			
geschlossen, n (%)	6 (9,0)	2 (3,0)	0,147
offen, n (%)	2 (3,0)	1 (1,5)	-
Implantatbehandlung, n (%)	4 (6,0)	12 (17,9)	0,033
Mukogingivalchirurgie, n (%)	0 (0,0)	6 (9,0)	0,012
Sonstige Eingriffe, n (%)	5 (7,5)	1 (1,5)	0,096

n, Anzahl; %, Prozent; WSR, Wurzelspitzenresektion

4.6.2 Präoperative Maßnahmen

Der Bedarf und die Notwendigkeit vorbereitender Maßnahmen für den jeweiligen geplanten Eingriff wurden der individuellen Gesundheitssituation des Patienten durch den Behandler angepasst. Dabei waren mehrere Angaben welche in Tabelle 16 dargestellt werden:

Tabelle 16: Präoperative Maßnahmen

<i>präoperative Maßnahmen</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Keine Maßnahmen, n (%)	38 (56,7)	44 (65,7)	0,291
CHX-Spülung, n (%)	12 (17,9%)	16 (23,9%)	0,399
Antibiose, n (%)	15 (22,4)	2 (3,0)	0,001
Stopp der Antikoagulation, n (%)	6 (9,0)	5 (7,5)	0,755
Medikamentenänderung (allg.), n (%)	4 (6,0)	0 (0,0)	-
Andere Maßnahmen, n (%)	2 (3,0)	0 (0,0)	-
Keine Angabe, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	

n, Anzahl; %, Prozent; CHX, Chlorhexamed; allg., allgemein

Präoperativ erfolgte bei RP signifikant vermehrt eine Antibiose sowie eine allgemeine Änderung der Medikation.

4.6.3 Postoperative Maßnahmen

Direkt postoperative Maßnahmen stellt folgende Tabelle 17 dar. Auch hier waren Mehrfachangaben möglich.

Tabelle 17: Postoperative Maßnahmen

<i>postoperative Maßnahmen</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Blutstillung mittels Tupfer , n (%)	31 (46,3)	19 (28,4)	0,032
Wundverband , n (%)	5 (7,5)	6 (9,0)	0,755
Wunddrainage , n (%)	6 (9,0)	4 (6,0)	0,515
Wunde vernäht , n (%)	26 (38,8)	47 (70,1)	<0,001
Keine Maßnahme/Angabe , n (%)	10 (14,9)	4 (6,0)	

n, Anzahl; %, Prozent

Die Naht zur Wundversorgung erfolgte signifikant unterschiedlich im Gruppenvergleich.

4.6.4 Medikamentöse postoperative Therapie

Angefügte Tabelle 18 gibt Aufschluss über die medikamentöse Therapie postoperativ durch den zahnärztlichen Behandler. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 18: medikamentöse Therapie postoperativ

<i>medikamentöse Therapie post-op</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Analgetika , n (%)	26 (38,8)	51 (76,1)	<0,001
Antibiotika , n (%)	18 (26,9)	2 (3,0)	<0,001
antibakterielle Mundspüllösung , n (%)	16 (23,9)	3 (4,5)	0,001
Sonstige , n (%)	3 (4,5)	0 (0,0)	-
keine Therapie / Angabe , n (%)	26 (38,8)	14 (20,9)	

post-op, post-operationem; n, Anzahl; %, Prozent

Postoperativ ergaben sich signifikante Differenzen bei der Verordnung von Analgetika, Antibiotika und der antibakteriellen Mundspülung.

4.6.5 Wiedervorstellung und notwendige Maßnahmen

Mögliche Gründe für eine Wiedervorstellung zeigt folgende Tabelle 19. Mehrfachangaben waren möglich. Signifikante Unterschiede ergaben die erhobenen Daten nicht.

Legende Tabelle 19: Gründe der Wiedervorstellung beim Zahnarzt

<i>Gründe</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Kontrolltermin, n (%)	52 (77,6)	58 (86,6)	0,179
Schmerzen, n (%)	4 (6,0)	2 (3,0)	0,407
Verschlechterung (allg.), n (%)	2 (3,0)	2 (3,0)	-
keine Gründe / Angabe, n (%)	13 (19,4)	9 (13,4)	

n, Anzahl; %, Prozent; allg., allgemein

Eventuell notwendig gewordene Maßnahmen stellt Tabelle 20 dar, wobei auch diese Frage mehrere Angaben zuließ. Die Nahtentfernung ergab eine signifikante Differenz der Gruppen.

Tabelle 20: Maßnahmen bei Wiedervorstellung beim Zahnarzt

<i>Maßnahmen</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Spülung der Wunde, n (%)	16 (23,9)	11 (16,4)	0,285
Wunddrainage, n (%)	3 (4,5)	6 (9,0)	0,304
Nahtentfernung, n (%)	20 (29,9)	45 (67,2)	<0,001
Änderung der Medikation, n (%)	9 (13,4)	4 (6,0)	0,147
keine Maßnahme/ Angabe, n (%)	33 (49,3)	17 (25,4)	

n, Anzahl, %, Prozent

4.6.6 Häufigkeit von Entzündungssymptomen nach dem Eingriff

Zum Kontrolltermin konnten folgende Entzündungssymptome angegeben werden, welche Tabelle 21 auf Seite 54 darstellt. Die Befragung ergab für diese Antwortmöglichkeiten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 21: Entzündungssymptome zum Kontrolltermin

<i>Symptome</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Schmerzen , n (%)	20 (29,9)	23 (34,3)	0,582
Schwellung , n (%)	26 (38,8)	32 (47,8)	0,299
Rötung , n (%)	19 (28,4)	15 (22,4)	0,431
Wärmeentwicklung , n (%)	2 (3,0)	1 (1,5)	-
Verfärbung , n (%)	4 (6,0)	6 (9,0)	0,515
Geruch , n (%)	2 (3,0)	0 (0,0)	-
Blutung , n (%)	3 (4,5)	1 (1,5)	-
keine Symptome / Angabe , n (%)	32 (47,8)	21 (31,3)	

n, Anzahl; %, Prozent

4.7 Ergebnisse zu Wundheilung und Infektionen

4.7.1 Wundheilung und Infektion

Die Ergebnisse bezüglich Wundheilung und aufgetretenen Infektionen stellt Tabelle 22 dar:

Tabelle 22: Wundheilung und Infektionen

<i>Wundheilung und Infektion</i>	Rheumapatienten n = 67	Kontrollgruppe n = 67	p - Wert
Wundheilung			
gut, n (%)	41 (61,2)	57 (85,1)	0,002
mäßig, n (%)	12 (17,9)	9 (13,4)	0,480
schlecht, n (%)	5 (7,5)	1 (1,5)	0,096
komplikationslos , n (%)	44 (65,7)	47 (70,1)	0,582
mit Infektion			
leicht, n (%)	9 (13,4)	7 (10,4)	0,597
mäßig, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	-
schwer, n (%)	1 (1,5)	0 (0,0)	-
keine Angabe , n (%)	3 (4,5)	0 (0,0)	

n, Anzahl; %, Prozent

Die Frage zu „gute Wundheilung“ ergab für den Vergleich eine signifikante Differenz.

4.8 Einflussfaktoren auf die Wundheilung

Nachfolgend wurden mögliche, die Wundheilung beeinflussende, Faktoren mittels Odds Ratio eruiert. Die Infektionsneigung wurde aufgrund der geringen Angaben von RP und Kontrollen nicht berücksichtigt.

4.8.1 Einflüsse durch allgemeine Charakteristika

Die folgende Tabelle 23 zeigt Einflussfaktoren auf die Wundheilung aufgrund allgemeiner Charakteristika.

Tabelle 23: Einflüsse aufgrund allgemeiner Charakteristika mittels Odds Ratio bei Rheumapatienten

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Lebensalter, Jahre			
18 - 48	0,920	0,820	2,031
49 - 58	0,729	2,064	∞
59 - 75	0,696	3,094	∞
Geschlecht			
Männlich	1,000	0,492	NaN
Weiblich	0,530	1,684	5,323
BMI			
< 25	1,073	5,702	∞
25 ≤ 30	0,696	0,000	0,000
≤ 30	0,623	∞	∞
Rauchverhalten			
Nichtraucher	0,619	0,843	0,145
Ehemalige Raucher	1,449	3,094	NaN
Raucher	0,501	3,094	4,191
Alkoholkonsum			
Kein	3,913	∞	∞
Selten	0,461	1,000	∞
Gelegentlich	0,431	0,485	0,000
Häufig	0,000	NaN	NaN
Diabetes mellitus	0,485	NaN	1,000
Arterieller Hypertonus	0,848	3,094	∞
Durchblutungsstörungen	4,193	∞	∞

BMI, Body Mass Index; NaN, not a number; ∞, Unendlichkeit

4.8.2 Einflüsse durch zahnärztliche Charakteristika

Nachfolgende Tabelle 24 zeigt allgemein zahnärztliche Faktoren welche die Wundheilung beeinflussen können.

Tabelle 24: Einflüsse aufgrund zahnärztlicher Charakteristika mittels Odds Ratio bei Rheumapatienten

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Zahnanzahl			
Keine Zähne	0,000	NaN	NaN
1-8 Zähne	0,646	∞	NaN
9-16 Zähne	0,752	3,094	1,000
17-24 Zähne	0,562	2,031	∞
25-32 Zähne	1,469	0,820	∞
Parodontitis			
Keine vorhanden	0,774	0,313	2,031
Vorhanden	0,731	5,702	∞
Zahnlockerung			
Nicht vorhanden	0,544	0,595	2,031
Vorhanden	1,000	7,700	∞
Blutung beim Zähneputzen			
Nicht vorhanden	0,665	1,000	2,031
Vorhanden	0,784	1,504	∞
Blutung ohne Zähneputzen			
Nicht vorhanden	0,598	1,144	4,191
Vorhanden	1,000	3,094	∞
Entzündetes Zahnfleisch			
Nicht vorhanden	0,696	0,382	2,031
Vorhanden	0,762	2,763	∞
Geschwollenes Zahnfleisch			
Nicht vorhanden	0,616	0,646	2,031
Vorhanden	1,000	2,489	∞
Putzverhalten			
≤ 1 x Tag	3,792	∞	∞
≥ 2 x Tag	0,357	1,266	4,191
Art der Zahnbürste			
Handzahnbürste	0,248	1,270	3,094
Elektrische Zahnbürste	3,597	0,492	∞
Beide Arten v. Zahnbürsten	0,595	2,098	NaN

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Zahnpasta			
Nein	0,477	NaN	0,000
Ja	0,600	1,406	∞
Mundspüllösung			
Nein	0,617	1,838	3,094
Ja	0,835	1,270	∞
Zahnseide			
Nein	0,582	1,379	1,000
Ja	0,930	1,355	∞
Interdentalbürste			
Nein	0,740	0,725	4,191
Ja	0,655	6,592	∞
Zungenbürste			
Nein	0,316	1,449	5,323
Ja	3,310	1,000	NaN

v., von; NaN, not a number; ∞, Unendlichkeit

4.8.3 Einflüsse durch rheumatologische Charakteristika

Mögliche rheumatologische Einflüsse auf die Wundheilung stellt Tabelle 25 dar.

Tabelle 25: Einflüsse aufgrund rheumatologischer Charakteristika mittels Odds Ratio bei Rheumapatienten

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Rheumatische Grunderkrankung			
RP gesamt	0,512	1,410	5,339
RP mit RA/SpA	1,000	0,458	∞
RP mit Kollagenose/Vaskulitis	0,397	2,077	3,188
Art der Erkrankung			
RA	1,000	0,630	∞
SpA	1,000	0,000	∞
Kollagenose	0,491	1,533	3,240
Vaskulitis	0,000	∞	NaN
Andere	0,000	∞	NaN
Erkrankungsdauer			
≤ 9,8 Jahre (MW)	0,928	0,856	∞
> 9,8 Jahre (MW)	0,777	∞	2,039

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Krankheitsaktivität			
Keine/geringe	0,878	0,819	∞
Mittlere	0,780	4,207	1,000
Erhöhte/hohe	0,542	∞	∞
Medikation			
RP gesamt	0,445	1,628	5,370
Einzelmedikation			
RP gesamt	0,744	1,223	∞
NSAR	0,000	∞	∞
GC	0,000	∞	∞
csDMARD	0,611	1,000	∞
bDMARD	∞	0,000	NaN
Andere	1,000	1,000	NaN
Medikamentenkombination			
RP gesamt	0,757	2,113	2,035
NSAR + GC	∞	0,000	NaN
NSAR + csDMARD	NaN	NaN	NaN
NSAR + bDMARD	NaN	NaN	NaN
GC + csDMARD	0,162	8,308	2,118
GC + bDMARD	1,000	NaN	NaN
GC + csDMARD + bDMARD	1,000	NaN	NaN
csDMARD + bDMARD	∞	0,000	NaN
HAQ-DI			
≤ 0,85 (MW)	0,721	1,381	4,200
> 0,85 (MW)	0,877	1,356	∞
HADS-D			
<i>Angststörung</i>			
Keine	0,731	1,381	4,200
Mittlere	1,221	0,492	NaN
Starke	0,754	3,098	∞
<i>Depression</i>			
Keine	0,731	1,381	4,200
Mittelgradige	1,000	1,000	NaN
Schwere	0,814	1,525	∞
SF-36			
Physisch			

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
≤ 45,63 (MW)	0,605	2,905	4,200
> 45,63 (MW)	1,079	0,644	∞
<i>Psychisch</i>			
≤ 57,65 (MW)	0,602	2,497	∞
> 57,65 (MW)	1,073	0,819	1,000

RP, Rheumapatienten; RA, Rheumatoide Arthritis; SpA, Spondyloarthropathie; NaN, not a number; ∞, Unendlichkeit; MW, Mittelwert; NSAR, Nicht-steroidale Antirheumatika; GC, Glukokortikoide; csDMARD, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; bDMARD, biological disease modifying antirheumatic; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (deutsche Version); HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version; SF-36, Short Questionnaire for Quality of Life-36

4.8.4 Einflüsse aufgrund der Art des Eingriffs sowie prä- und postoperativer Maßnahmen

Der zahnärztliche Eingriff sowie das prä- und postoperative Management stellen ebenso Einflussfaktoren auf die Wundheilung dar, welche in Tabelle 26 dargestellt werden.

Tabelle 26: Einflüsse aufgrund des Eingriffs sowie prä- und postoperativer Maßnahmen mittels Odds Ratio bei Rheumapatienten

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Art des Eingriffs			
Extraktion	2,385	3,197	4,191
Operative Zahnentfernung	0,691	0,382	∞
WSR	0,370	1,000	∞
Zystektomie	1,000	NaN	NaN
Geschlossene Kürettage	4,191	3,094	NaN
Offene Kürettage	1,000	∞	NaN
Implantation/-freilegung	0,239	1,000	NaN
Mukogingivalchirurgie	0,000	NaN	NaN
Sonstige	2,064	∞	NaN
präoperative Maßnahmen			
Keine	0,485	1,220	∞
Antibakterielle Mundspülung	0,587	2,031	1,000
Antibiose	14,400	2,031	NaN
Stopp der Antikoagulation	0,738	2,031	∞
Sonstige Medikamentenänderung	∞	NaN	∞
Andere Maßnahmen	∞	NaN	∞
postoperative Maßnahmen			
Blutstillung	3,030	3,094	3,094

<i>Einflussfaktor</i>	Wundheilung gut	Wundheilung mäßig	Wundheilung schlecht
Wunddrainage	0,656	0,656	∞
Wundverband	0,000	3,094	∞
Wunde vernäht	0,244	0,860	∞
Verordnungen postoperativ			
Analgetika	0,199	0,874	2,031
Antibiose	7,091	∞	∞
Antibakterielle Mundspülung	4,191	∞	∞
Sonstige	∞	NaN	∞
Maßnahmen zum Kontrolltermin			
Spülung der Wunde	1,838	1,186	2,031
Wunddrainage	NaN	0,581	0,000
Nahtentfernung	0,214	0,725	NaN
Änderung der Medikation	1,720	2,031	∞

NaN, not a number; ∞, Unendlichkeit; WSR, Wurzelspitzenresektion

4.9 Ergebnisse des Schmerztagebuches

Die Angaben von 34 Patientenpaarungen im Schmerztagebuche konnten vergleichend ausgewertet werden. Dabei wurden die postoperativen Beschwerden am ersten, dritten und fünften Tag nach dem Eingriff zu jeweils vier Tageszeiten verglichen. Die Daten stellt Tabelle 27 auf dieser und den folgenden Seiten dar.

Tabelle 27: Auswertung des Schmerztagebuches post-operationem

<i>Zeitpunkt</i>	Rheumapatienten n = 34	Kontrollgruppe n = 34	p-Wert
erster Tag post-op			
Morgens			
Schmerzen, n (%)	25 (73,5)	19 (55,9)	0,132
Schwellung, n (%)	27 (79,4)	22 (64,7)	0,182
Blutung, n (%)	7 (20,6)	5 (14,7)	0,532
Kauen beeinträchtigt, n (%)	30 (88,2)	24 (70,6)	0,074
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	15 (44,1)	15 (44,1)	1,000
Mittags			
Schmerzen, n (%)	25 (73,5)	17 (50,0)	0,047
Schwellung, n (%)	28 (82,4)	22 (64,7)	0,102
Blutung, n (%)	5 (14,7)	5 (14,7)	1,000
Kauen beeinträchtigt, n (%)	29 (85,3)	22 (64,7)	0,051
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	15 (44,1)	15 (44,1)	1,000
Abends			
Schmerzen, n (%)	24 (70,6)	16 (47,1)	0,050
Schwellung, n (%)	26 (76,5)	21 (61,8)	0,195
Blutung, n (%)	2 (5,9)	5 (14,7)	0,237
Kauen beeinträchtigt, n (%)	27 (79,4)	22 (64,7)	0,182
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	15 (44,1)	14 (41,2)	0,810
Nachts			
Schmerzen, n (%)	20 (58,8)	11 (32,4)	0,029
Schwellung, n (%)	23 (67,6)	18 (52,9)	0,221
Blutung, n (%)	2 (5,9)	2 (5,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	22 (64,7)	8 (23,5)	<0,001
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	13 (38,2)	6 (17,6)	0,060

<i>Zeitpunkt</i>	Rheumapatienten n = 34	Kontrollgruppe n = 34	p-Wert
dritter Tag post-op			
Morgens			
Schmerzen, n (%)	12 (35,3)	15 (44,1)	0,465
Schwellung, n (%)	12 (35,3)	15 (44,1)	0,465
Blutung, n (%)	1 (2,9)	2 (5,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	19 (55,9)	19 (55,9)	1,000
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	10 (29,4)	6 (17,6)	0,259
Mittags			
Schmerzen, n (%)	11 (32,4)	13 (38,2)	0,618
Schwellung, n (%)	15 (44,1)	13 (38,2)	0,810
Blutung, n (%)	1 (2,9)	2 (5,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	18 (52,9)	17 (50,0)	0,909
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	9 (26,5)	6 (17,6)	0,388
Abends			
Schmerzen, n (%)	12 (35,3)	13 (38,2)	0,805
Schwellung, n (%)	16 (47,1)	13 (38,2)	0,469
Blutung, n (%)	2 (5,9)	1 (2,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	18 (52,9)	17 (50,0)	0,812
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	9 (26,5)	6 (17,6)	0,388
Nachts			
Schmerzen, n (%)	8 (23,5)	7 (20,6)	0,774
Schwellung, n (%)	15 (44,1)	11 (32,4)	0,325
Blutung, n (%)	1 (2,9)	2 (5,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	13 (38,2)	7 (20,6)	0,114
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	8 (23,5)	2 (5,9)	0,040
fünfter Tag post-op			
Morgens			
Schmerzen, n (%)	9 (26,5)	11 (32,4)	0,601
Schwellung, n (%)	11 (32,4)	9 (26,5)	0,601
Blutung, n (%)	2 (5,9)	1 (2,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	17 (50,0)	14 (41,2)	0,473

<i>Zeitpunkt</i>	Rheumapatienten n = 34	Kontrollgruppe n = 34	p-Wert
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	6 (17,6)	4 (11,8)	0,501
Mittags			
Schmerzen, n (%)	9 (26,5)	10 (29,4)	0,791
Schwellung, n (%)	10 (29,4)	9 (26,5)	0,791
Blutung, n (%)	1 (2,9)	1 (2,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	16 (47,1)	14 (41,2)	0,631
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	6 (17,6)	4 (11,8)	0,501
Abends			
Schmerzen, n (%)	9 (26,5)	11 (32,4)	0,601
Schwellung, n (%)	10 (29,4)	8 (23,5)	0,589
Blutung, n (%)	1 (2,9)	2 (5,9)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	16 (47,1)	14 (41,2)	0,631
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	6 (17,6)	5 (14,7)	0,787
Nachts			
Schmerzen, n (%)	7 (20,6)	7 (20,6)	1,000
Schwellung, n (%)	10 (29,4)	8 (23,5)	0,589
Blutung, n (%)	0 (0,0)	3 (8,8)	-
Kauen beeinträchtigt, n (%)	13 (38,2)	6 (17,6)	0,060
Sprechen beeinträchtigt, n (%)	5 (14,7)	1 (2,9)	0,090

n, Anzahl; %, Prozent; post-op, post-operationem

5 Diskussion

5.1 Beurteilung des Studiendesigns

Es konnte für RP eine Rücklaufquote der Fragebögen von über 60 %, bei denen der Kontrollen von über 80 % erreicht werden. Von diesen Fragebögen konnten die, für das Studiendesign festgelegten, jeweils 128 RP zur Kontrollgruppe alters- und geschlechtskontrolliert zugeordnet und ausgewertet werden. Insgesamt ist dieses Ergebnis als sehr gut zu bewerten (272).

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

5.2.1 Allgemeine Charakteristika

Für das Auftreten von Wundheilungsstörungen oder Infektionen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei chronisch rheumatisch Erkrankten gibt es, wie in Tabelle drei auf Seite 27 dargestellt, verschiedene Risikofaktoren. Unter den allgemeinen Charakteristika ergab sich für den Alkoholkonsum ein erster signifikanter Unterschied welcher, nach Vergleich mit der Literatur auf ein verstärktes Gesundheitsbewusstsein zurückzuführen ist (92). Weiterhin sind Durchblutungsstörungen signifikant häufiger bei RP anzutreffen. Auch dies wird im Vergleich zur generellen Bevölkerung bestätigt (273). Die Einnahme von GC länger als 12 Monate ist signifikant häufiger bei RP angegeben worden. Dagegen sind die Angaben zur Nichteinnahme von GC umgekehrt proportional für die Kontrollgruppe signifikant. Dies bestätigt die wichtige Rolle bei anti-entzündlichen Therapien mittels GC bei RP (210).

5.2.2 Rheumatologische Charakteristika

Bei der Auswertung der Art der rheumatischen Erkrankungen bei RP wird deutlich, dass die RA und die verschiedenen Kollagenosen über 75 % der RP dieser Erhebung betreffen. Dem gegenüber sind SPA, Vaskulitiden und andere Erkrankungen deutlich seltener eruiert worden. 61,9 % der RP zeigen keine Krankheitsaktivität bzw. eine niedrige. Bei 28,1 % konnte eine mittlere Krankheitsaktivität und bei 6,3 % eine erhöht bis hohe ermittelt werden. Als Begleitsymptome dominieren Taubheitsgefühle/Kribbeln, Durchblutungsstörungen und eine Sicca-Symptomatik bei den RP. Daneben werden Alopezie sowie Schilddrüsen- und Magen-Darm-Erkrankungen gehäuft benannt. Die mittlere Erkrankungsdauer der RP dieser Studie betrug 9,8 Jahre. Die hier erhobenen Ergebnisse bestätigen Daten der Literatur, welche z. B. bei RA einen Anstieg für das Auftreten für Komorbiditäten von 30 % auf 80 % nach 15 Jahren Erkrankungsdauer belegen (274). Die Ursachen sind dabei möglicherweise die rheumatische Erkrankung selbst wie das SS mit einhergehender

Xerostomie (275) oder Medikamentennebenwirkungen, z. B. gastrointestinalen Komplikationen bei Einnahme von NSAR (134). Antirheumatische Medikationen, wie Basistherapeutika wurden bis zum Erhebungszeitraum mit 39,8 % am häufigsten eingenommen von den RP. Zahlreiche Patienten, 39,1 % der RP, nahmen ab dem Erhebungszeitraum eine Kombination von GC und Basistherapien ein. Im Beobachtungszeitraum änderten sich die Einnahme von Einzelmedikationen ($p \leq 0,001$) als auch von Kombinationen ($p \leq 0,001$) signifikant. Die Ergebnisse sind mit denen in der Literatur beschriebenen vergleichbar (20).

5.2.3 Zahnärztliche Charakteristika

Die Anzahl der vorhandenen Zähne bei RP und den Kontrollen ist nicht signifikant unterschiedlich (z. B. für 1 - 8 Zähne $p = 0,803$; für 17 - 24 Zähne $p = 0,119$). Trotzdem ist durch die Korrelation von RA zur Parodontitis der parodontale Knochenverlust bis hin zum Zahnverlust nachgewiesen (5). Nach Daten der DMS 4 fehlten einem Erwachsenen durchschnittlich 2,7 Zähne. Senioren besitzen laut DMS 5 ca. 16,9 Zähne. Eine Parodontitis ist im Vergleich dieser Studie häufiger bei RP (46,9 %) als bei der Kontrollgruppe (39,1 %) diagnostiziert worden, jedoch nicht signifikant ($p = 0,227$). Laut DMS 4 leiden über 50 % der 35 - 44-jährigen deutschen Erwachsenen an einer mittelschweren Parodontitis. Studien mit Bezug zur Rheumatologie kommen im Vergleich von RP mit AS und Nichtreumatikern dagegen auf signifikante Unterschiede für das Vorliegen einer Parodontitis (14). Für die Symptome einer Parodontitis, wie Zahnlockerung ($p = 0,182$), „entzündetes Zahnfleisch“ („nie“, $p = 0,707$), Zahnfleischblutungen oder -schwellungen („nie“, $p = 0,179$), ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die beiden Gruppen wie in Tabelle 12 auf Seite 48 ersichtlich ist. Zur Zahnpflege mit Angaben für Putzverhalten („2x täglich“, $p = 0,115$) oder Hilfsmittel (z. B. „Mundspüllösung“, $p = 0,134$) waren keine signifikanten Ergebnisse im Gruppenvergleich zu ermitteln. Ein Unterschied lässt sich in der Art der verwendeten Zahnbürste erkennen. So nutzen RP im Vergleich weniger häufig eine Handzahnbürste ($p = 0,008$) und öfter eine elektrische Zahnbürste ($p \leq 0,001$) als die Kontrollprobanden. Dies gibt einen Hinweis auf die eingeschränkte Motorik bei RP wie z. B. mit einer RA, wo es im Verlauf der Erkrankung zu Gelenkdestruktionen der Hände kommt, was die orale Hygiene deutlich erschwert bzw. mittels elektrischer Zahnbürste erleichtert (276).

5.3 Ergebnisbeurteilung zu Zahnarztbesuchen

Die Gründe für einen Zahnarztbesuch bei RP und den Kontrollpatienten waren signifikant unterschiedlich. Während bei RP 43,8 % ($n = 56$) den Zahnarzt bzw. MKG- oder Oralchirurgen aufgrund des chirurgisch-operativen Eingriffs aufsuchten, waren es bei der Kontrollgruppe 100,0

% (n = 128). Demgegenüber gaben RP eher Kontrollbesuche, konservierende oder prothetische Versorgung als Gründe an. Aufgrund der sich daraus ergebenden Datenlage wurde zur Beurteilung der Wundheilung und Infektionsneigung eine Subgruppenanalyse der alters- und geschlechtskontrollierten Gruppe durchgeführt, bei denen bei beiden Studienteilnehmern (RP vs. Kontrollgruppe) ein zahnärztlicher Eingriff erfolgt war (67 Teilnehmer, 52,3 %). Dies resultiert aus einer geringen Population an RP mit aktuell zahnmedizinischen Eingriff sowie einer schlechten Erreichbarkeit derer mit stattgehabtem Eingriff, wie auch in der Literatur bestätigt (277).

5.4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum zahnärztlichen Eingriff

Zahnextraktionen stellen bei den RP (50,7 %) dieser Untersuchung den am häufigsten durchgeführten zahnärztlich operativen Eingriff, im Vergleich zur Kontrollgruppe (28,4 %), dar ($p = 0,008$). Weitere signifikante Unterschiede der Gruppen ergaben sich bei implantatchirurgischen Eingriffen ($p = 0,033$) wie auch bei Eingriffen der Mukogingivalchirurgie ($p = 0,012$). In der Literatur sind wenige Fälle mit Insertion von zahnärztlichen Implantationen bei rheumatisch Erkrankten beschrieben. Es wurde bislang nur bei RP mit SSc oder SLE solche Insertionen benannt (184,278). Bei Patienten mit RA sind Erfolgsraten für Implantate von über 90 % im Zeitraum von dreieinhalb Jahren beschrieben (161). Insgesamt benennen dies derzeit nur wenige Studien, was die vorsichtige Herangehensweise an diese Art von Eingriff bestätigt. Eine Antibiose ($p = 0,001$) bei RP ist im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant unterschiedliche präoperative Maßnahme. Diese Daten bestätigen die Empfehlungen der DGRh bei RP (24). Eine Studie mit 217 Patienten unter Bisphosphonattherapie, mit 589 extrahierten Zähnen bestätigt die Wichtigkeit einer antibiotischen Abschirmung als Maßnahme zur Verhinderung einer Kieferosteonekrose (279). Das postoperative Wundmanagement ergab signifikante Unterschiede in der Blutstillung durch Tupfer ($p = 0,032$) und für das Versorgen der Wunde mit einer Naht ($p \leq 0,001$). Diese Diskrepanzen in der Blutstillung und Nahtversorgung lassen sich durch die Art der Eingriffe erklären. Wird bei unkomplizierten Zahnextraktionen nur ein Tupfer zur Blutstillung bzw. Kompression aufgelegt, werden bei operativer Zahnentfernung, WSR, Implantatinsertion/-freilegung oder Mukogingivalchirurgie häufig Nähte für eine geschlossene Heilung angewendet (280,281). Die postoperative Medikation in Form von Analgetika erhielten weniger RP als die Kontrollprobanden verordnet ($p \leq 0,001$). Post-op verordnete Antibiotika lagen ebenso höher bei RP im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p \leq 0,001$). Desinfizierende Mundspülungen wurden häufiger bei RP als bei den Kontrollen empfohlen ($p \leq 0,001$). Gerade NSAR sind bei RP wie mit einer RA zur Schmerzbehandlung aufgrund der rheumatischen Grunderkrankung eine

Standardmedikation (132). Diese Ergebnisse für eine postoperative Antibiose als auch für die antibakterielle Mundspüllösung bestätigen die genannten präoperativen Maßnahmen sowie die Ergebnisse aus der Literatur (279). Die Wiedervorstellung beim behandelnden Zahnarzt ergaben nur für eine mögliche Nahtentfernung statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,001$). Das bestätigt den häufiger notwendig gewordenen Nahtverschluss bei KG aufgrund der zahnärztlich-chirurgischen Art des Eingriffs.

5.5 Beurteilung der Wundheilung und Infektionen

Die Ergebnisse der Studie belegen eine weniger gute Wundheilung bei RP als in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Die Auswertung der Häufigkeit einer mäßigen Wundheilung ($p = 0,480$) ergab keinen, die für eine schlechten Wundheilung ($p = 0,096$) einen tendenziell signifikanten Unterschied. Ob der Heilungsverlauf bis zum Beurteilungstermin komplikationslos verlief, wie auch die Ergebnisse zu Infektionen, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine alters- und geschlechtskontrollierte Studie zu Lendenwirbeloperationen bei 40 Patienten mit und 134 Patienten ohne RA zeigt eine signifikant höhere Komplikationsrate ($p \leq 0,001$) für die Probanden mit RA, wobei die Beurteilung über drei Jahre post-op erfolgte. Ursachen dafür waren Implantatversagen oder Wundinfektionen (282). Ein Review über sieben Studien und darin zusammengefasste 120 einseitige Schulteroperationen bestätigt eine Patientenzufriedenheit von 95 %. Tiefe Infektionen ergaben sich nur bei 3,3 % und wiederholte Op in 5,0 % der Fälle, womit auch dieser Eingriff als sichere Therapieoption eingestuft wird (283). Die Daten dieser Studie zeigen bei 65,7 % der RP keine signifikante Differenz ($p = 0,582$) für die komplikationslose Heilung im Vergleich zur KG mit 70,1 %. 100 totale Ellenbogengelenksplastiken bei RA-Patienten ergaben eine allgemeine Komplikationsrate von 37 %, Infektionen waren hier nur in 4 % der Fälle einer Ursache (284). Unsere Untersuchungen zeigten mäßige und schwere Infektionen bei jeweils 1,5 % der RP. Die Unterschiede der Arten von orthopädischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen muss hierbei beachtet werden. In 1.036 untersuchten elektiven Eingriffen bei RA-Patienten wurde ein signifikantes Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen bei Fuß- ($p = 0,015$) und Kniegelenksoperationen ($p = 0,008$) angegeben (285). Diese Ergebnisse in der Literatur bestätigen die Daten dieser Erhebung in Bezug auf Unterschiede für eine gute Wundheilung ($p = 0,002$) bei RP vergleichen mit der KG. Die Ergebnisse einer Studie zum Einfluss von TNF- α in der orthopädischen Chirurgie belegen durch Literatur- und Metaanalyse im Vergleich von 3.681 Probanden mit TNF- α und 4.310 Probanden ohne TNF-Behandlung ein signifikantes Risiko ($p \leq 0,0001$) für sekundäre Infektionen (286). Bei 17 Patienten mit SSc kam es von 26 behandelten Händen mit Ulzera bei 26,9 % zu Infektionen

und Abszessen (287). Bei fünf von 41 Patienten mit AS kam es nach zervikothorakalen Eingriffen postoperativ zu Infektion (288). Auch diese Daten müssen im Vergleich zu dem in unserer Studie betrachteten zahnärztlich-chirurgisch Eingriff bei RP bewertet werden. In 50,7 % der Fälle, und damit signifikant häufiger ($p = 0,008$) als bei den Kontrollen, wurden bei RP Zahnextraktionen, als vermutlich unkomplizierter erscheinend, durchgeführt. Trotzdem wurden bereits 1997 bei sieben von 62 diagnostizierten Infektionen einer 3.490 starken Patientenpopulation nach Kniegelenksplastiken eine starke Assoziation zur dentalen Behandlungen festgestellt. Auch schon damals wurde eine infektionsprophylaktische Antibiose angeraten (289).

5.6 Beurteilung möglicher Einflussfaktoren auf die Wundheilung

Die allgemeinen, zahnärztlichen, rheumatologischen sowie dem zahnärztlichen Eingriff zugeordneten Charakteristika wurden auf mögliche Risikobereitschaften für eine gut, mäßig oder schlecht verlaufende Wundheilung von RP und die Kontrollgruppe überprüft. Alter und Geschlecht korrelieren mit den epidemiologischen Daten der RP (290). Ein höheres Alter ohne bestehende Grunderkrankung wird in der Literatur dabei kontrovers gesehen und empfohlen, Gesamteinflüsse durch weitere Komorbiditäten zu betrachten, da auch diese Studie ein höheres Alter als Einflussfaktor einer mäßigen Wundheilung ergab (291). Ein BMI von unter 25 ergab aufgrund unserer Daten ebenfalls häufiger eine mäßige Wundheilung (OR 5,702). Die Situation des Ernährungszustandes als Faktor zur Wundheilung ist in der Literatur beispielhaft beschrieben (292). Die an dieser Erhebung teilnehmenden Raucher bei RP hatten häufiger eine mäßige (OR 3,094) oder schlechte Wundheilung (OR 4,191). Das Tabakkonsum einen erheblichen Einfluss auf die postoperative Wundheilung hat, ist hinreichend bestätigt worden (293,294). Alkoholabstinenz ergab einen positiven Einflussfaktor, da gerade Alkoholabusus und eine damit einhergehende Leberfibrose großen Einfluss auf die Heilung von Wunden durch z. B. die Beeinflussung der Angiogenese haben (295). Hypertonie hatte negativen, Durchblutungsstörungen wider Erwarten positiven Einfluss. Diese Diskrepanz ergab sich aufgrund der höheren Prävalenz für Durchblutungsstörungen bei RP (296). Das Erkrankungsbild des Diabetes mellitus ergab keine negativen Einflüsse, obwohl auch dadurch erhebliche Beeinträchtigungen der Wundheilungen literarisch gesichert sind (297). Weitere Risiken für eine mäßige Wundheilung wurden bei einer verringerten Zahnanzahl von 9-16 (OR 3,094) und 17-24 Zähnen (OR 2,031) nachgewiesen. Genauso eine vorhandene Parodontitis (OR 5,702) und Zahnlockerungen (OR 7,700). Der bakterielle Biofilm ist eine Ursache der Parodontitis und bildet eine Barriere für die Wundheilung (71,298). Symptome einer Parodontitis, wie Blutungen oder entzündetes bzw. geschwollenes Zahnfleisch, hatten daher eine mäßige Wundheilung zur Folge. Im Bereich der Zahnpflege war

mehr als zweimaliges Putzen am Tag mit einer negativen Wundheilung assoziiert (OR 4,191), da die zu häufige mechanische Irritation die Heilung beeinflusst. So ist z. B. der Erfolg eines intraoralen Schleimhauttransplantats in hohem Maße von der Immobilisation abhängig (299). Die Wundheilung positiv beeinflusste die Nutzung einer elektrischen Zahnbürste (OR 3,597), da RP mit möglicherweise eingeschränkten motorischen Fähigkeiten der Hände, wie bei RA oder eingeschränkter Mundöffnung wie bei SSc, effizienter reinigen können (300). Bei den verschiedenen zusätzlichen Zahnpflegeartikeln nahmen Mundspüllösungen und Zungenbürsten positive, Interdentalbürsten eher widersprüchliche Einflüsse auf die Wundheilung. Ein orales Hygieneprogramm mittels oben genannter Utensilien, gerade auch bei extrem eingeschränkten Patienten, ist effektiv für die Mundgesundheit (301,302). Rheumatologische Einflussfaktoren für eine schlechte Wundheilung ergaben sich durch die Grunderkrankung selbst (OR 5,339), insbesondere für das Erkrankungsbild der Kollagenosen (OR 3,240). Ursächlich sind dabei einerseits die Pathophysiologien der Erkrankungen selbst als auch die Einflüsse derer auf das orale Milieu (192). Kollagenosen, wie SSc oder SS, haben dabei Auswirkungen durch eine eingeschränkte Mundöffnung, wodurch die Hygiene erschwert wird oder ein verminderter Speichelfluss erfolgt. Diese Limitationen führen zu hoher Kariesanfälligkeit und begünstigen eine Parodontitis (191,303). Erkrankungsdauer < 9,8 Jahre (OR 2,039) und eine mittlere Krankheitsaktivität (OR 4,207) nahmen in dieser Datenerhebung Einfluss. In der Gesamtbetrachtung ergaben die verschiedenen Medikationen als Risiko einer schlechten Wundheilung (OR 5,370), für eine mäßige Wundheilung insbesondere die Medikamentenkombination von GC und Basistherapeutika (OR 8,308). GC als Dauermedikation beeinträchtigen nach Einschätzung der Literatur die Heilung ebenso deutlich wie auch Basistherapeutika, so z. B. Immunsuppressiva (254,258). Einschränkungen im täglichen Alltag, erfragt durch den HAQ-DI, ergaben bei Werten < 0,85 die Risiken einer schlechten Wundheilung (OR 4,200). Angststörungen oder Depressionen ergaben bei nichtvorhandensein das Risiko einer schlechten Wundheilung (OR 4,200). Körperliche und psychische Beeinträchtigungen bestätigten, wenn vorhanden, ebenfalls keinen negativ beeinflussenden Faktor auf die Heilung. Risiken für eine eingeschränkte Wundheilung durch den zahnärztlichen Eingriff ergaben sich bei Extraktionen (OR 4,191) oder geschlossenen Kürettagen. Zahnentfernungen wurden bei RP dabei am häufigsten durchgeführt (50,7 %). Obwohl auch Einzelfälle von Implantatbehandlungen in der Literatur erfolgreich bei RP durchgeführt wurden (184), scheint der einfache Eingriff im Extrahieren eines Zahnes, ein Risiko für Wundheilungskomplikationen darzustellen. Als prä-op durchgeführte Maßnahme zeigt die antibiotische Behandlung mit dem Ergebnis einer 14fach verbesserten guten Wundheilung einen erheblichen Einfluss. So werden auch orthopädische Eingriffe bei RP

antibiotisch abgeschirmt (304). Bei den Verordnungen post-op wirkt sich diese medikamentöse Unterstützung genauso positiv auf die Wundheilung aus (OR 7,091). So wird durch Antibiotika bei RP z. B. mit einer intravenösen Bisphosphonattherapie bei Tumornachsorge das Risiko einer bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose minimiert (253). Zusätzlich bestätigt sich, die Wirkung einer antibakteriellen Mundspüllösung (OR 4,191).

5.7 Auswertung des Schmerztagebuches

Am ersten Tag post-op hatten RP, von der Tageszeit abhängig, signifikant häufiger Schmerzen (Mittags $p = 0,047$; Nachts $p = 0,029$) sowie Beeinträchtigungen beim Kauen (Nachts $p \leq 0,001$). Bereits am dritten Tag nach dem Eingriff war nur das Sprechen nachts mit $p = 0,040$ signifikant unterschiedlich. Am fünften Tag post-op ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Symptome bzw. Beschwerden im Verlauf der Wundheilung. Auch bei Kniegelenksplastiken wurden die Laborwerte und Symptome einer Entzündung postoperativ kontrolliert, um akute bzw. interventionsbedürftige Zustände zu erkennen (154). Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen des Schmerztagebuches, bis auf den Schmerzzustand am ersten Tag post-op, keine grundlegenden Unterschiede im symptomatischen Verlauf der Wundheilung von RP und KG erkennen.

5.8 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine signifikant verringerte gute Wundheilung bei Patienten mit chronisch rheumatischen Erkrankungen und erfolgtem zahnärztlichen Eingriff im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hin.

Als allgemeine, negativ beeinflussende Risikofaktoren auf die Wundheilung bei RP konnten höheres Alter, weibliches Geschlecht, BMI < 25, Tabakkonsum, sowie Hypertonie eruiert werden. Dagegen ist die Alkoholabstinenz ein positiver Faktor. Den zahnärztlichen Befund betreffende Einflussfaktoren auf die Wundheilung der RP waren Zahnanzahl, das Vorliegen einer Parodontitis, sowie deren Symptome wie Zahnlockerung oder Blutungen. Die Nichtanwendung von antibakterieller Mundspüllösung oder Zungenbürsten zeigten einen negativen Einfluss, dagegen wirkte die Nutzung einer elektrischen Zahnbürste im Vergleich zur Handzahnbürste positiv. Somit bestätigt sich der Einfluss einer allgemein gesundheitsbewussten Lebensweise, sowie einer guten, über die Zahnbürste allein hinausgehenden, Mundhygiene auf die Heilung oraler Wunden bei RP. Die chronisch rheumatische Erkrankung betreffend ergaben sich Risikofaktoren durch die Grunderkrankung selbst, besonders für Kollagenosen. Die SSc oder ein SS nehmen hier einen besonderen Stellenwert ein. Zusätzlich beeinflussend war die Erkrankungsdauer (> 9,8 Jahre), wie auch eine mittlere Krankheitsaktivität. Die bei RP eingesetzten Medikamente haben, in ihrer Gesamtheit betrachtet, einen negativen Einfluss, insbesondere Medikamentenkombinationen, v. a. GC mit Basistherapeutika. Die Ergebnisse der standardisierten Fragebögen HAQ-DI, HADS-D und SF-36 ergaben, dass Funktionseinschränkungen im Alltag, sowie Angst- oder depressive Störungen die Heilung der oraler Wunden nicht beeinflussen.

Die Ergebnisse zum zahnärztlich-chirurgischen Eingriff belegen Unterschiede in der Art der durchgeführten zahnärztlichen Eingriffe. Insbesondere die der Extraktionen. Größere Eingriffe, wie Implantatbehandlungen, wurden teilweise signifikant seltener durchgeführt. Möglicherweise ist die Zurückhaltung der Zahnärzte bei RP solche Eingriffe durchzuführen eine Erklärung, um Komplikationen zu vermeiden. Dazu sind künftig weitere Studien erforderlich. Die präoperative Gabe von Antibiotika ist demzufolge deutlich häufiger und wirkt sich positiv auf die Wundheilung bei RP aus. Auch als medikamentöse Verordnung nach dem Eingriff hat die antibiotische Abschirmung den gleichen Effekt, zudem wirkt der Einfluss einer antibakteriellen Mundspüllösung.

Die Daten zu Entzündungssymptomen, eingeschätzt durch RP und die Kontrollen selbst, bis fünf Tage nach dem Eingriff lassen, bis auf signifikant häufigere Schmerzen am ersten Tag post-op, keine Schlüsse auf unterschiedliche Verläufe der Heilung zu.

Die gesammelten Daten und Ergebnisse belegen das Risiko für Wundheilungsstörungen bei RP aufgrund mehrerer Faktoren wie z. B. die Art der rheumatischen Erkrankung oder deren Medikation. Aufgrund der für die statistischen Vergleiche teilweise zu geringen Fallzahlen müssen aber z. B. Ergebnisse zu Infektionen zurückhaltend betrachtet werden. Folgestudien sollten dahingehend, auf der Grundlage dieser Befragung, konkretere Fragestellungen ableiten. Insgesamt lassen sich folgende Empfehlungen für den Handlungsalltag von Zahnärzten ableiten. Vor geplanten chirurgischen Eingriffen sollte der behandelnde Zahnarzt auf eine gründliche Anamnese bei RP achten. Gerade schon länger bekannte Risikofaktoren wie das Rauchen, Alkoholabusus oder mangelnde Mundhygiene sollten präoperativ erfragt als auch hinterfragt werden. Gegebenenfalls muss der Patient Gewohnheiten ändern und zusätzlich eine Vorbehandlung z. B. mittels PZR oder Parodontitistherapie erfolgen. Parallel sollte der Kontakt zum behandelnden Rheumatologen gesucht werden, um Erkrankungsverlauf, -aktivität, Nebenbefunde sowie Medikation abzuklären. Eventuell müssen Medikamente angepasst bzw. abgesetzt/pausiert werden in Vorbereitung eines zahnärztlichen Eingriffes, wie z. B. bei Infusionen. Gerade Langzeit- und Kombinationstherapien mit GC als auch Biologika sollten, aufgrund dieser Ergebnisse, durch den Zahnmediziner Beachtung finden. Art und Umfang der chirurgischen Maßnahme muss mit Patienten, Rheumatologen und Zahnarzt interdisziplinär abgesprochen und entschieden werden. Eventuell sollten invasivere Op auf einen, bzgl. des intravenösen Medikamententurnus abgestimmten, Termin verschoben werden. Wenn der Eingriff unumgänglich ist, gerade bei Kollagenosen, sollte auf eine antibiotische Abschirmung geachtet werden.

Insgesamt sollte bei RP in der zahnärztlichen Praxis ein sehr differenziertes, auf die besondere Patientensituation abgestimmtes, Vorgehen erfolgen. Auch umfangreiche Eingriffe wie operative Zahntentfernungen oder Implantationen sind bei genauer Beachtung aller Risikofaktoren möglich. Es muss dabei auf ein optimales Wundmanagement, bspw. durch antibiotische Unterstützung prä- und postoperativ, Wert gelegt werden. Die Rücksprache mit dem zuständigen Rheumatologen im Vorfeld des Eingriffs sowie die Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien der DGZMK und DGRh ist dabei unerlässlich.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass RP trotz erhöhtem Risiko für eine weniger gute Wundheilung, nach Betrachtung aller Risiken und Einzelfälle ausgenommen, nicht grundsätzlich aufgrund ihrer Erkrankung auf zahnärztlich chirurgische Therapiemaßnahmen verzichten müssen.

6 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Unterschiede der Wundheilung nach zahnärztlichen Eingriffen bei Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen festzustellen. Grund für diese Annahme sind in der Literatur aufgezeigte Assoziationen von rheumatischen Erkrankungen zur Parodontitis, sowie die Auswirkung von rheumatisch eingesetzten Medikamenten mit Beeinträchtigung des Immunsystems auf die Zahngesundheit.

128 RP wurden in Bezug auf Zahnarztbesuche mit einer alters- und geschlechtskontrollierten Kontrollgruppe verglichen. Dazu wurde ein Fragebogen unter fachlicher Leitung von Rheumatologen und Zahnärzten erstellt. Dieser enthielt allgemeine Fragen wie zu Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Nikotin-/Alkoholgenuss sowie zur Zahn- und Mundgesundheit. Weiterhin wurde rheumatische Diagnose, Medikation, Laborparameter und körperliches Befinden erfragt. Im Hauptteil sollten Angaben zu einem erfolgten, wenn möglich operativen, zahnärztlichen Eingriff und dessen prä- und postoperativen Ablauf erfolgen. Abschließend sollte die Wundheilung zum Kontrolltermin beurteilt werden. Die Rekrutierung der rheumatisch Erkrankten erfolgte über die medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité, die Kontrollgruppe wurde durch freie Zahnarztpraxen und zahnärztliche Kliniken ermittelt. Die Diagnosen der RP wurden in RA, Kollagenosen, SPA, Vaskulitiden und Andere eingeteilt. Mögliche zahnärztliche Eingriffe waren Zahnextraktion, operative Zahnentfernung, WSR, Zystektomie, geschlossene/offene Kürettage, Implantatinserterion oder -freilegung, mukogingivalchirurgische Eingriffe und Sonstige.

75 % der RP waren Frauen, 25 % Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei RP bei 53,2 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 52,8 Jahren. Als Gründe für Zahnarztbesuche wurden ein zahnärztlicher Eingriff, Kontrolluntersuchung, PZR oder eine konservierende bzw. prothetische Versorgung angegeben. Die Art und Anzahl der verschiedenen Eingriffe bei RP verdeutlichen die Zurückhaltung und Unsicherheit in Bezug auf invasive zahnärztliche Eingriffe. Zahnextraktionen wurden bei RP signifikant häufiger durchgeführt ($p = 0,008$) im Gegensatz zu Implantaten ($p = 0,033$). Außerdem wurde bei RP häufiger eine Antibiose prä- ($p \leq 0,001$) und postoperativ ($p \leq 0,001$) verordnet, um Komplikationen zu vermeiden. Die Ergebnisse für eine gute Wundheilung ($p = 0,002$) belegen eine Differenz zwischen RP und Kontrollen. Mäßige ($p = 0,480$) und schlechte Wundheilung ($p = 0,096$) ergaben keine signifikanten Unterschiede. Als allgemeine Risikofaktoren konnten höheres Alter, weibliches Geschlecht, BMI < 25 , Tabakkonsum und Hypertonie eruiert werden. Positive Wirkung hatte Alkoholabstinenz, Diabetes mellitus ergab

dagegen keinen Einfluss. Nach Vergleich der zahnärztlichen Befunde waren als Risikofaktoren die Zahnanzahl, eine vorhandene Parodontitis sowie deren Symptome Zahnlockerung bzw. Blutungen und zu häufiges Zähneputzen negativ beeinflussend. Risiken bei RP ergaben sich aufgrund der rheumatischen Erkrankung selbst, besonders bei dem Formenkreis der Kollagenosen. Zusätzlich waren die Erkrankungsdauer ($> 9,8$ Jahre), die Erkrankungsaktivität und antirheumatische Medikamente, besonders GC in Kombination mit Basistherapeutika, einflussnehmend.

Die durch diese Studie ermittelten Daten belegen Unterschiede in der Wundheilung im Vergleich von RP und Kontrollprobanden. Bei sorgfältiger Anamnese, professionellem prä-, peri- und postoperativen Vorgehen sowie zusätzlicher Antibiose sollten mehr Eingriffe des zahnärztlichen Spektrums möglich sein. Besonderes Augenmerk muss der interdisziplinäre Austausch erhalten, um Therapien in Gemeinschaft von Patient, Rheumatologen und zahnärztlichem Operateur zu planen. Gerade in Hinblick auf die heutzutage favorisierte Zahnerhaltung oder -ersetzung durch Implantate können Rheumatiker in Zukunft effektiver oral rehabilitiert werden. Dabei sind in jedem Fall die aktuellen Leitlinien der DGZMK und DGRh zu beachten. Schlussendlich liefert diese Studie grundlegende und wichtige Erkenntnisse im Umgang mit dem rheumatisch erkrankten Patienten in der Zahnarztpraxis. Zukünftige Studien könnten möglicherweise Wundheilungsstörungen infolge zahnärztlicher Eingriffe für die jeweiligen chronisch rheumatischen Erkrankungsarten einzeln, insbesondere für die Gruppe der Kollagenosen, untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Amoian B, Seyedmajidi M, Safipor H, Ebrahimipour S. Histologic and histomorphometric evaluation of two grafting materials Cenobone and ITB-MBA in open sinus lift surgery. *J Int Soc Prev Community Dent*. Oktober 2016;6(5):480–6.
2. Bürgerliches Gesetzbuch, Paragraph 630e, Patientenrechtegesetz - Aufklärungspflichten. Patientenrechte. <http://www.patienten-rechte-gesetz.de/bgb-sgbv/aufklaerungspflichten.html>.
3. Barasch A, Safford MM, Litaker MS, Gilbert GH. Risk factors for oral postoperative infection in patients with diabetes. *Special Care in Dentistry*. Juli 2008;28(4):159–66.
4. Detert J, Pischon N, Burmester G-R, Buttgerit F. Pathogenesis of parodontitis in rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. März 2010;69(2):109–12, 114–6.
5. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):218.
6. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, Mc Gowan D, Kerr G-S, Redman R-S, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez S-M, Bergman D-A, Hamilton B-C, Erickson A-R, Sokolove J, Robinson W-H, Walker C, Chandad F, O`Dell J-R. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. Mai 2014;66(5):1090–100.
7. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, Landau H, Brinkman P-G, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgerit F, Detert J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. Juni 2008;79(6):979–86.
8. Pischon N, Röhner E, Hocke A, N`Guessan P, Müller HC, Matziolis G, Kanitz V, Purucker P, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, Burmester G-R, Buttgerit F, Detert J. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. Dezember 2009;68(12):1902–7.
9. Tomiak C, Dörner T. Sjögren-Syndrom Aktuelle Aspekte aus rheumatologischer Sicht. *Z Rheumatol* 2006 · 65:505–519 DOI 10.1007/s00393-006-0101-0.
10. Comstedt LR, Svensson A, Troilius A. Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients. *J Cosmet Laser Ther*. April 2012;14(2):102–6.
11. Strunk JE, Schüttler C, Ziebuhr J, Stowasser M, Nöhte M, Mayer K, Bräuninger A, Gattenlöhner S. Epstein-Barr Virus-Induced Secondary High-Grade Transformation of Sjogren's Syndrome-Related Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10. Juni 2013;31(17):265-268.
12. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. September 2012;12(3 Suppl):265–82.
13. Pischon N, Hoedke D, Kurth S, Lee P, Dommisch H, Steinbrecher A, Pischon T, Burmester G-R, Buttgerit F, Detert J, Riemekasten G. Increased Periodontal Attachment Loss in Patients With Systemic Sclerosis. *J Periodontol*. Juli 2016;87(7):763–71.
14. Pischon N, Pischon T, Gülmez E, Kröger J, Purucker P, Kleber B-M, Landau H, Jost-Brinkman P-G, Schlattmann P, Zernicke J, Burmester G-R, Bernimoulin J-P, Buttgerit F, Detert J. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Januar 2010;69(1):34–8.

15. Preissner S, Kuzman D, Pischon N. Drug Interactions Involving the Cytochrome P450 Enzymes: Analysis of Common Combinations of Antibiotics and Pain Relieving Drugs. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 15. Oktober 2012;1–6.
16. Van Linthoudt D, Gerster J-C. Slow-acting anti-rheumatic agents: recent developments. *Rev Med Suisse Romande*. September 2004;124(9):565–7.
17. Nagashima M, Wauke K, Hirano D, Ishigami S, Aono H, Takai M, Sasano M, Yoshino S. Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. November 2000;39(11):1255–62.
18. Schnurrer JU, Frölich JC. Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects. *Der Internist (Berl)*. Juli 2003;44(7):889–95.
19. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):453–6.
20. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Rheumatology--searching for the individual therapeutic cocktail. *Dtsch Med Wochenschr*. 24. Juni 2005;130(25–26):1555–8.
21. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, Momohara S. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)*. Februar 2010;49(2):341–7.
22. Ono K, Ohashi S, Tanaka S, Matsumoto T. Bone Structural Properties and Bone Strength. Bone structure in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. Juli 2013;23(7):983–91.
23. Anil S, Preethanath RS, Almoharib HS, Kamath KP, Anand PS. Impact of Osteoporosis and its Treatment on Oral Health. *Am J Med Sci*. 12. April 2013;346(5):396-401.
24. Krüger K. Combination therapy using methotrexate with DMARDs or biologics - current status. *Z Rheumatol*. 2011 Feb;70(2):114-22.
25. Amoian B, Seyedmajidi M, Safipor H, Ebrahimipour S. Histologic and histomorphometric evaluation of two grafting materials Cenobone and ITB-MBA in open sinus lift surgery. *J Int Soc Prev Community Dent*. Oktober 2016;6(5):480–6.
26. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung. Zahlen zur vertragszahnärztlichen Versorgung - Statistische Basisdaten. <http://www.kzbv.de/statistische-basisdaten.5.de.html>
27. Checchi L, Montevecchi M, Gatto MRA, Trombelli L. Retrospective study of tooth loss in 92 treated periodontal patients. *J Clin Periodontol*. Juli 2002;29(7):651–6.
28. Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) - Kurzfassung. https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_V.pdf
29. Deutsche Gesellschaft für Implantologie. „Implantate“, DGI - Wissen für Patienten; dginet.de <https://www.dginet.de/web/dgi/warum>
30. Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Francini B, Branchi A, Baccini M, Matucci-Cerinic M. Impact of hand and face disabilities on global disability and quality of life in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. Dezember 2014;32(6 Suppl 86):15-20.

31. Risheim H, Kjaerheim V, Arneberg P. Improvement of oral hygiene in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Dent Res*. Juni 1992;100(3):172–5.
32. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan DPB, Katchky A, Azarpazhooh A, Abrahamyan L. Management of dental extractions in patients taking Warfarin as antikoagulant, Treatment: A systematic review. *J Can Dent Assoc*. 2015;81:f20.
33. Abdulwassie H, Dhanrajani PJ. Diabetes mellitus and dental implants: a clinical study. *Implant Dent*. 2002;11(1):83–6.
34. Devlin H, Garland H, Sloan P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg*. September 1996;54(9):1087–91.
35. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation*. 17. Juni 2008;117(24):3118–25.
36. Maurer P, Hoffman E, Mast H. Bacterial meningitis after tooth extraction. *BDJ*. 24. Januar 2009;206(2):69–71.
37. Salesi N, Pistilli R, Marcelli V, Govoni FA, Bozza F, Bossone G, Venturelli V, Di Cocco B, Pacetti U, Ciorra A, Di Fonso C, Cortesi E, Veltri E, Vecchione A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: a review of twelve cases. *Anticancer Res*. August 2006;26(4B):3111–5.
38. Tiwana MS, Mahajan MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, Talole S-D. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer*. September 2011;48(3):289–95.
39. Mahendran K, Padmini G, Murugesan R, Srikumar A. Acute allergic angioedema of upper lip. *J Conserv Dent*. Juni 2016;19(3):285–8.
40. Landeszahnärztekammer Baden-Württemberg. „Aufklärungs- und Informationspflichten des Arztes“, 02/2016; <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf>
41. DGZMK - Leitlinie S2K „Operative Entfernung von Weisheitszähnen“ 2013; http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Leitlinie_Weisheitszahn_S2K_2013_DGZMK.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dental Scaling and Root Planing for Periodontal Health: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON), (CADTH Rapid Response Reports). 2016 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401538/>
43. Bello SA, Olaitan AA, Ladeinde AL. 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*. Juni 2011;69(6):24–30.
44. Pankhurst CL, Lewis DA, Clark DT. Prophylactic application of an intra-alveolar socket medicament to reduce postextraction complications in HIV-seropositive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. April 1994;77(4):331–4.
45. Jørgensen PH, Fuursted K, Holmstrup P, Husted H, Sørensen TS. Antibiotic prophylaxis in relation to dental treatment of patients with hip or knee joint prosthesis is seldom necessary. *Ugeskr Laeg*. 15. November 2010;172(46):3170–3.

46. Welk A, Zahedani M, Beyer C, Kramer A, Müller G. Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin Oral Investig.* 10. November 2015;20(7):1469–1476.
47. Anand KP, Patro S, Mohapatra A, Mishra S. The Efficacy of Tranexamic Acid in the Reduction of Incidence of Dry Socket: An Institutional Double Blind Study. *J Clin Diagn Res.* September 2015;9(9):ZC25-28.
48. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med.* 2002;34(6):419–27.
49. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen.* Oktober 1996;4(4):411–20.
50. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 1. Januar 2004;9:283–9.
51. Mercer PF, Chambers RC. Coagulation and coagulation signalling in fibrosis. *Biochim Biophys Acta.* 5. Januar 2013; 1832(7):1018-1027.
52. Brancato SK, Albina JE. Wound macrophages as key regulators of repair: origin, phenotype, and function. *Am J Pathol.* Januar 2011;178(1):19–25.
53. Bettinger DA, Pellicane JV, Tarry WC, Yager DR, Diegelmann RF, Lee R, Cohen I-K, DeMaria EJ. The role of inflammatory cytokines in wound healing: accelerated healing in endotoxin-resistant mice. *J Trauma.* Juni 1994;36(6):810-813-814.
54. Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Experimental Dermatology.* 2009;18(11):921–933.
55. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol.* Februar 2003;148(2):224–8.
56. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B, Kovanen P, Piliponska AM, Kambe N, Vliagoftis H. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol.* Dezember 2003;12(6):886–910.
57. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor beta stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA.* Juli 1988;85(13):4894–7.
58. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 15. Mai 2008;453(7193):314–21.
59. Danielsen PL, Holst AV, Maltesen HR, Bassi MR, Holst PJ, Heinemeier KM, Olsen J, Danielsen CC, Poulsen SS, Jorgensen LN, Agren MS. Matrix metalloproteinase-8 overexpression prevents proper tissue repair. *Surgery.* November 2011;150(5):897–906.
60. Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF, Cohen IK, Yager DR. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. *Wound Repair Regen.* April 1998;6(2):127–34.
61. Tepole AB, Kuhl E. Systems-based approaches toward wound healing. *Pediatr Res.* April 2013;73(4–2):553–63.
62. Märker-Hermann E. Systemische Inflammation. *Der Internist.* 17. März 2013;54(4):397–8.

63. Stehr SN, Woest I, Hartog CS, Reinhart K. Sepsis: Wissen für die Praxis. *Der Internist*. 8. Dezember 2012;54(1):63–74.
64. Li M, Carpio DF, Zheng Y, Bruzzo P, Singh V, Ouaz F, Medzhitov RM, Beg AA. An Essential Role of the NF- κ B/Toll-Like Receptor Pathway in Induction of Inflammatory and Tissue-Repair Gene Expression by Necrotic Cells. *J Immunol*. 15. Juni 2001;166(12):7128–35.
65. Alessandri AL, Sousa LP, Lucas CD, Rossi AG, Pinho V, Teixeira MM. Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacol Ther*. August 2013;139(2):189–212.
66. Lehrstuhl für Biofunktionalität der Lebensmittel, WZW TU München „Immunpathologie und Ernährung Teil 2a“ 11/2010; http://bflm.wzw.tum.de/cms/UserFiles/File/Immunpathologie_und_Ernaehrung_Teil_2a__2010_11.pdf
67. Prof. Valenta. Vorlesungsunterlagen zur Hauptvorlesung: „Inflammation“, MedUni Wien 12/2003, <http://www.meduniwien.ac.at/expatho/leit/K1%20Inflammation.pdf>
68. Engelke K, Oldhafer KJ. Prevention of postoperative wound infections. *Chirurg*. Juni 2010;81(6):577-585-586.
69. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut: Surveillance von postoperativen Wundinfektionen in Einrichtungen für das ambulante Operieren gemäß § 23 Abs.1 IfSG. http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reNAjm2Z2qm82/PDF/21yqJkkaa6s.pdf
70. Widmer AF, Battegay M. Postoperative Wundinfektionen: Essenzielles für Internisten. *Der Internist*. 23. Dezember 2009;51(2):142–53.
71. Hurlow J, Bowler PG. Potential implications of biofilm in chronic wounds: a case series. *J Wound Care*. März 2012;21(3):109–110, 112, 114.
72. Hellmann J, Tang Y, Spite M. Proresolving lipid mediators and diabetic wound healing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. April 2012;19(2):104–8.
73. Ghaisas MM, Kshirsagar SB, Sahane RS. Evaluation of wound healing activity of ferulic acid in diabetic rats. *Int Wound J*. Oct 2014;11(5):523-532.
74. Itin PH, Battegay M. Haut- und Schleimhautinfektionen bei Immunsuppression. *Der Internist*. 21. Dezember 2008;50(2):150–9.
75. Thomas DR. Specific nutritional factors in wound healing. *Adv Wound Care*. August 1997;10(4):40–3.
76. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. Juni 2012;255(6):1069–79.
77. Telivuo M, Murtomaa H, Lahtinen A. Observations and concepts of the oral health consequences of tobacco use of Finnish periodontists and dentists. *J Clin Periodontol*. Januar 1992;19(1):15–8.
78. Mejia E, Williams A, Long M. Decreasing Prosthetic Joint Surgical Site Infections: An Interdisciplinary Approach. *AORN Journal*. Februar 2015;101(2):213–22.
79. Smucny M, Menendez ME, Ring D, Feeley BT, Zhang AL. Inpatient surgical site infection after shoulder arthroplasty. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. May 2015;24(5):747-53.

80. Olsen MA, Nickel KB, Wallace AE, Mines D, Fraser VJ, Warren DK. Stratification of Surgical Site Infection by Operative Factors and Comparison of Infection Rates after Hernia Repair. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. März 2015;36(03):329–35.
81. Kolar P, Gaber T, Perka C, Duda GN, Buttgerit F. Human early fracture hematoma is characterized by inflammation and hypoxia. *Clin Orthop Relat Res*. November 2011;469(11):3118–26.
82. Hoff P, Rakow A, Gaber T, Hahne M, Sentürk U, Strehl C, Fangradt M, Schmidt-Bleek K, Huscher D, Winkler T, Matziolis D, Matziolis G, Badakhshi H, Burmester GR, Duda GN, Perka C, Buttgerit F. Preoperative irradiation for the prevention of heterotopic ossification induces local inflammation in humans. *Bone*. Juli 2013;55(1):93–101.
83. Mueller TC, Loos M, Haller B, Mihaljevic AL, Nitsche U, Wilhelm D, Friess H, Kleef J, Bader FG. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. Februar 2015;400(2):167–81.
84. Shantz JA, Vernon J, Leiter J, Morshed S, Stranges G. Sutures versus staples for wound closure in orthopaedic surgery: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13(1):89.
85. Dariane C, Cornu J-N, Esteve E, Cordel H, Egrot C, Traxer O, Haab F. Infections fongiques et matériel urétral : quelle prise en charge ? *Progrès en Urologie*. Februar 2015;25(6):306-311.
86. Tosti R, Trionfo A, Gaughan J, Ilyas AM. Risk Factors Associated With Clindamycin-Resistant, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Hand Abscesses. *The Journal of Hand Surgery*. April 2015;40(4):673-676.
87. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger CM, Chen L, Xie F, Curtis JF, Lewis JD. Effectiveness and Safety of Immunomodulators with Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. July 2015;13(7):1293-1301.
88. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Was ist Rheuma? <http://dgrh.de/wasistrheuma.html>
89. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. November 2012;18(13):295-302.
90. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GMT, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, de Vries RRP, Gregersen PK, Toes REM, Criswell LA. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. November 2005;52(11):3433–8.
91. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S265-272.
92. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis*. Dezember 1990;49(12):980–2.
93. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David J-P, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest*. November 2002;110(10):1419–27.
94. Lisitsyna TA, Vel'tishchev DI, Gerasimov AN, Seravina OF, Kovalevskaja OB, Zel'tyn' AE, Novikov AA, Aleksandrova EN, Tallerova AV, Kovatenko LP. Perception of pain in rheumatoid

- arthritis: relation to inflammation, psychic disorders, functional status, and quality of life. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(3):54–61.
95. ACR/EULAR „Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis“ 2010
http://www.eular.org/myUploadData/files/RA%20Class%20Slides%20ACR_Web.pdf
 96. Sudol-Szopinska I, Urbanik A. Diagnostic imaging of sacroiliac joints and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol*. April 2013;78(2):43–9.
 97. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. September 2013;15(9):351.
 98. Rudwaleit PDM, Braun J, Sieper J. ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis. *Z Rheumatol*. 1. September 2009;68(7):591–3.
 99. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 21. April 2007;369(9570):1379–90.
 100. Bollow M, Fischer T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, Braun J. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. Februar 2000;59(2):135–40.
 101. Appel H, Loddenkemper C, Sieper J. Immunpathologie bei der ankylosierenden Spondylitis und anderen Spondyloarthritiden. *Z Rheumatol*. Feb 2008; 67(1):25–31.
 102. Balakrishnan C, Madnani N. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Juli 2013;79(Suppl):18-24.
 103. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Hautarzt*. Oct 2011;62(10):779–792.
 104. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. August 2006;54(8):2665–73.
 105. Kvien TK, Glennås A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol*. Januar 1994;21(1):115–22.
 106. Hill Gaston JS, Lillcrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. April 2003;17(2):219–39.
 107. Bolten W. Rheuma und Magen-Darm-Trakt. *Dtsch Ärztebl* 1996 93(7):380–384.
 108. Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz. Leitsymptome Kollagenosen und Vaskulitiden, DGRh 2013; <http://dgrh.de/paleitsympkollagen.html>
 109. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. November 1982;25(11):1271–7.
 110. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. September 1997;40(9):1725.
 111. Dozmorov I, Dominguez N, Sestak AL, Robertson JM, Harley JB, James JA, Guthridge JM. Evidence of dynamically dysregulated gene expression pathways in hyperresponsive B cells from african american lupus patients. *PLoS ONE*. 2013;8(8):71397.

112. Lech M, Anders H-J. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* Sept 2013;24(9):1357-1366.
113. Munoz LE, Herrmann M, Gaipl US. An impaired detection and clearance of dying cells can lead to the development of chronic autoimmunity. *Z Rheumatol.* Sep 2005;64(6):370–376.
114. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci.* Mai 2008;53(5):1163–74.
115. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford).* Oktober 2005;44(10):1212–6.
116. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* Juni 2007;66(6):754–63.
117. Saar P, Schmeiser T, Tarner IH, Müller-Ladner U. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. An underestimated complication. *Hautarzt.* Oktober 2007;58(10):844–50.
118. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* März 2007;117(3):557–67.
119. Müller-Ladner U. Systemic sclerosis. *Internist* 2008; 49(3):278–285.
120. Tomiak C, Dörner T. Sjögren`s Syndrom Current aspects from a rheumatological point of view. *Z Rheumatol.* Oct 2006;65(6):505–519.
121. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 28. Juni 2004;164(12):1275–84.
122. Witte T. Pathogenesis and diagnosis of Sjögren`s syndrome. *Z Rheumatol.* Feb 2010;69(1):50–56.
123. Kabalak G, Dobberstein SB, Matthias T, Reuter S, The Y-H, Dörner T, Schmidt RE, Witte T. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjögren`s syndrome. *Arthritis Rheum.* Oktober 2009;60(10):2923–5.
124. Melchers I. Genetic in collagen vascular disease. *Z Rheumatol.* April 2011;70(3):192–197.
125. Bronner IM, Hoogendijk JE, Veldman H, Ramkema M, van den Bergh Weerman MA, Rozemuller AJM, de Visser M. Tubuloreticular structures in different types of myositis: implications for pathogenesis. *Ultrastruct Pathol.* August 2008;32(4):123–6.
126. Grayson PC, Amudala NA, McAlear CA, Leduc RL, Shereff D, Richesson R, Fraenkel L, Merkel PA. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Nov 2013;65(11):1835-1843.
127. Holl-Ulrich K, Reinhold-Keller E, Müller A, Feller AC. Pathology of vasculitis: differential diagnosis and selected disorders. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2002;86:83–90.
128. Arablinskiĭ AV, Makotrova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013;113(7):45–52.
129. Ryba M, Konieczny A, Sroka M, Agnieszka H, Zbigniew H. Rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) and skin involvement as a clinical manifestation of vasculitis: a case report. *Prz Lek.* 2013;70(3):173–5.

130. Scott DGI, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. Oct 2013;17(5):607-610.
131. Holl-Ulrich K, Noack F, Feller AC. Vasculitis: histopathology and differential diagnosis. *Z Rheumatol*. Juni 2009;68(4):320-8.
132. Mathies H. The therapy of pain in rheumatic joint-and spine diseases. *Schmerz*. September 1990;4(3):130-7.
133. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med*. 13. Juni 1991;324(24):1716-25.
134. Lim YJ, Yang C-H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc*. Juni 2012;45(2):138-44.
135. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. September 1998;12(12):1063-73.
136. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. November 2012;8(11):645-55.
137. Dziurla R, Buttgerit F. Glukokortikoide in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* Nov 2008;67(7):583-591.
138. Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, Kinwan J, Köhler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JWJ. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. August 2002;61(8):718-22.
139. Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. Mai 2008;4(5):262-71.
140. Steiman AJ, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Li L, Barnabe C, Kalache F, Kung T, Bessette L, Flanagan C, Haraoui B, Hochman J, Leclercq S, Mosher D, Thorne C, Bykerk V. Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) improve pain in inflammatory arthritis (IA): a systematic literature review of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. May 2013;33(5):1105-1120.
141. Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med*. 23. Januar 2013;11(1):17.
142. Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J. Revision of the recommendations of the Commission on Pharmacotherapy of the German society for Rheumatology. Therapy with tumour necrosis factor blockers for inflammatory rheumatic illnesses. *Z Rheumatol*. Februar 2007;66(1):72-5.
143. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, Emery P, Keystone EC, Schiff MH, Mease P, van Riel PLCM, Fleischmann R, Weisman MH, Weinblatt ME. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*. November 2007;66(3):2-22.
144. Finckh A, Gabay C. At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. Mai 2008;20(3):269-75.

145. Dörner T, Burmester GR. New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab. *Curr Opin Rheumatol.* Mai 2008;20(3):263–8.
146. Chitale S, Moots R. Abatacept: the first T lymphocyte co-stimulation modulator, for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* Januar 2008;8(1):115–22.
147. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* Januar 2007;56(1):13–20.
148. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol.* Mai 2016;9(3):322–9.
149. Goodman SM, Figgie M. Lower Extremity Arthroplasty in Patients With Inflammatory Arthritis: Preoperative and Perioperative Management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 1. Juni 2013;21(6):355–63.
150. Herasymenko SI, Babko AM, Poluliakh MV, Huzhevs'kyi IV, Herasymenko AS. Orthopedic treatment of the shoulder joint impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Klin Khir.* Dezember 2014;(12):48–50.
151. Röhner E, Hoff P, Pfitzner T, Seeger JB, Buttgereit F, Perka C, Matziolis G. Limited use of antiseptics in septic surgery. *J Invest Surg.* Oktober 2012;25(5):311–6.
152. Schmidt-Bleek K, Schell H, Lienau J, Schulz N, Hoff P, Pfaff M, Schmidt G, Martin C, Perka C, Buttgereit F, Volk H-D, Duda G. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. *J Tissue Eng Regen Med.* Februar 2014;8(2):120–30.
153. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 1. April 2016;455:161–71.
154. Ishii Y, Noguchi H, Takeda M, Sato J, Takayama S, Toyabe S. Characteristics and significance of fever during 4 weeks after primary total knee arthroplasty. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* Mai 2014;134(5):707–12.
155. Mitsuyama T, Kubota M, Yuzurihara M, Mizuno M, Hashimoto R, Ando R, Okada Y. The pitfalls in surgical management of lumbar canal stenosis associated with rheumatoid arthritis. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(12):853–60.
156. Yurube T, Takahi K, Owaki H, Fuji T, Kurosaka M, Doita M. Late infection of total knee arthroplasty inflamed by anti-TNF α , Infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International.* Januar 2010;30(3):405–8.
157. Berthold E, Geborek P, Gülfe A. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures. *Acta Orthopaedica.* Oktober 2013;84(5):495–501.
158. Sintek MA, Sparrow CT, Mikuls TR, Lindley KJ, Bach RG, Kurz HI, Novak E, Singh J. Repeat revascularisation outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis. *Heart.* März 2016;102(5):363–9.
159. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, Candi E, Melino G, Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015;6:1887.

160. Kuhn KA, Manieri NA, Liu T-C, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114195.
161. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology*. Oktober 2010;37(10):928–36.
162. Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R, Mishra S. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):484–8.
163. Jørgensen PH, Fuursted K, Holmstrup P, Husted H, Sørensen TS. Antibiotic prophylaxis in relation to dental treatment of patients with hip or knee joint prosthesis is seldom necessary. *Ugeskr Laeg*. 15. November 2010;172(46):3170–3.
164. Polymenidi I, Trombetti A, Carballo S. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Med Suisse*. 15. Oktober 2014;10(446):1930–4.
165. Backhaus M, Citak M, Kälicke T, Sobottke R, Russe O, Meindl R, Muhr G, Frangen TM. Wirbelsäulenfraktur bei ankylosierender Spondylitis: Eine Analyse von 129 Frakturen nach operativer Versorgung. *Der Orthopäde*. Oktober 2011;40(10):917–24.
166. Chen M, Zhang L, Ren Y, Zhang K, Yang Y, Fang Y, Yan X, Peng D, Gao C, Li S. Defective Function of CD24(+)CD38(+) Regulatory B Cells in Ankylosing Spondylitis. *DNA Cell Biol*. Februar 2016;35(2):88–95.
167. Konya C, Paz Z, Apostolidis SA, Tsokos GC. Update on the role of Interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases. *Cytokine*. Oktober 2015;75(2):207–15.
168. Goodman SM, Mackenzie CR. Cardiovascular risk in the rheumatic disease patient undergoing orthopedic surgery. *Curr Rheumatol Rep*. September 2013;15(9):354.
169. Szpalski M, Gunzburg R. What are the advances for surgical therapy of inflammatory diseases of the spine? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Januar 2002;16(1):141–54.
170. Ye C, Liu R, Sun C, Lin J, Li H, Re H, Sun B, Sun Q, Yang L. Cementless bilateral synchronous total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis with hip ankylosis. *International Orthopaedics*. Dezember 2014;38(12):2473–6.
171. Pfitzner T, Krockner D, Perka C, Matziolis G. Das C-reaktive Protein: Ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Infekts nach Primärendoprothetik. *Der Orthopäde*. November 2008;37(11):1116–20.
172. Bian Y, Weng X, Lin J, Jin J, Qian W, Zhai J, Zhao L. Effectiveness of multiple joint arthroplasty in treating lower limb joint disease. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. März 2012;26(3):296–9.
173. Thilak J, Panakkal JJ, Kim T-Y, Goodman SM, Lee S-S, Salvati EA. Risk Factors of Heterotopic Ossification Following Total Hip Arthroplasty in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Arthroplasty*. Dezember 2015;30(12):2304–7.
174. Fabri GMC, Pereira RMR, Savioli C, Saad CGS, de Moraes JCB, Siqueira JTT, Bonfa E. Periodontitis Response to Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol*. Oktober 2015;21(7):341–5.

175. Cadosch D, Neukom L, Gautschi OP, Zellweger R. A life-threatening abscess in a patient treated with a tumour necrosis factor-alpha antagonist: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. August 2009;17(2):227–30.
176. Bakkour W, Pursell H, Chinoy H, Griffiths CEM, Warren RB. The risk of post-operative complications in psoriasis and psoriatic arthritis patients on biologic therapy undergoing surgical procedures. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Jan 2016; 30(1): 86-91.
177. Ciantar M, Adlam DM. Treatment with infliximab: Implications in oral surgery? A case report. *Br J Oral Maxillofac Surg*. September 2007;45(6):507–10.
178. Mak A. Orthopedic surgery and its complication in systemic lupus erythematosus. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(1):38.
179. Kang Y, Zhang Z, Zhao X, Zhang Z, Sheng P, Liao W. Total hip arthroplasty for vascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus: a midterm follow-up study of 28 hips in 24 patients. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. Januar 2013;23(1):73–9.
180. Kim S, Perino G, Boettner F, Miller A, Goodman S. Salmonella septic arthritis of the knees in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1. Juni 2013;22(7):740–3.
181. Tsai Y-C, Hou C-L, Yao T-C, Chen L-C, Jaing T-H, Huang J-L. Risk factors and bacterial profiles of urinary tract infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. September 2007;25(2–3):155–61.
182. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruis-Iratorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039.
183. Chotivichit A, Korwutthikulrangsri E, Auewarakul C, Sarirasririd S. Core decompression and concentrated autologous bone marrow injection for treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Med Assoc Thai*. September 2012;95 Suppl 9:S14-20.
184. Ergun S, Katz J, Cifter ED, Koray M, Esen BA, Tanyeri H. Implant-supported oral rehabilitation of a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Quintessence Int*. Dezember 2010;41(10):863–7.
185. Bussone G, Berezné A, Mouthon L. Complications infectieuses de la sclérodermie systémique. *La Presse Médicale*. Februar 2009;38(2):291–302.
186. Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *Journal of Wound Care*. 2. Oktober 2014;23(10):510–6.
187. Vitali C, Baldanzi C, Polini F, Montesano A, Ammenti P, Cattaneo D. Instrumented Assessment of Oral Motor Function in Healthy Subjects and People with Systemic Sclerosis. *Dysphagia*. 17. Februar 2015;
188. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, Sobanski V, Corli J, Hauspie C, Jendoubi M, Yakoub-Agha I, Hatron P-Y, Hachulla E, Dubucquoi S. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. Feb 2017;38(2):113-124.
189. Hirigoyen D, Burgos PI, Mezzano V, Duran J, Barrientos M, Saez CG, Panes O, Mezzano D, Iruretagoyena M. Inhibition of angiogenesis by platelets in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. Nov 2015;17:332.

190. Elimelech R, Mayer Y, Braun-Moscovici Y, Machtei EE, Balbir-Gurman A. Periodontal Conditions and Tumor Necrosis Factor-Alpha Level in Gingival Crevicular Fluid of Scleroderma Patients. *Isr Med Assoc J.* September 2015;17(9):549–53.
191. Michels-van Amelsfort JMR, Brand HS, van Laar JM. Oral manifestations of systemic sclerosis. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* September 2013;120(9):446–50.
192. Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Lela F. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int Dent J.* Oktober 2010;60(5):353–8.
193. Oczakir C, Balmer S, Mericske-Stern R. Implant-prosthetic treatment for special care patients: a case series study. *Int J Prosthodont.* Oktober 2005;18(5):383–9.
194. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annual Review of Food Science and Technology.* 28. Februar 2013;4(1):267–76.
195. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* April 2012;103(3):179–91.
196. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Sebastiani M, Ferri C. Cryoglobulinemic vasculitis and skin ulcers. Our therapeutic strategy and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* April 2015;44(5):518-26.
197. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Septic vasculopathy. *Actas Dermosifiliogr.* September 2007;98 Suppl 1:22–8.
198. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis: Systemic vasculitis. *Clinical & Experimental Immunology.* 12. Januar 2010;160(2):143–60.
199. Lally L, Spiera R. B-cell-targeted therapy in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* Januar 2016;28(1):15–20.
200. Ness T, Auw-Hädrich C, Schmidt D. Temporal arteritis (giant cell arteritis). Clinical picture, histology, and treatment. *Ophthalmologie.* April 2006;103(4):296–301.
201. Petrovic-Rackov L, Pejnovic N, Jevtic M, Damjanov N. Longitudinal study of 16 patients with Takayasu's arteritis: clinical features and therapeutic management. *Clinical Rheumatology.* Februar 2009;28(2):179–85.
202. Vogt PM, Gohritz A, Haubitz M, Steiert A. Reconstruction of Nasal Deformity in Wegener's Granulomatosis: Contraindication or Benefit? *Aesthetic Plastic Surgery.* April 2011;35(2):156–61.
203. Geyer M, Kulamarva G, Davis A. Wegener's Granulomatosis presenting with an abscess in the parotid gland: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2009;3(1):19.
204. Ortiz MI, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón LC, Ponce-Monter HA, Rangel-Flores E, Loo-Estrada JJ, Izquierdo-Vega J, Sánchez-Gutiérrez M. Effectiveness of diclofenac, ketorolac and etoricoxib in the treatment of acute pain from ankle fracture. *Proc West Pharmacol Soc.* 2010;53:46–8.
205. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Czecior E, Misiolek M, Rogala B, Machura E. Acute phase inflammatory markers in patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced acute urticaria/angioedema and after aspirin challenge: Acute phase inflammatory markers in patients with NSAIDsAU. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* August 2013;27(8):1048–52.

206. Ervens J, Schiffmann L, Berger G, Hoffmeister B. Colon perforation with acute peritonitis after taking clindamycin and diclofenac following wisdom tooth removal. *J Craniomaxillofac Surg.* Oktober 2004;32(5):330–4.
207. Huang H-L, Lu P-L, Lin C-Y, Chen Y-H, Kuo C-H, Lin W-R. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renosplenic abscesses without intestinal symptoms as the initial manifestations of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colitis: a rare case report. *BMC Gastroenterology.* 2013;13(1):139.
208. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, Tamburello G, Rizzo A, Pagliaro L, Cottone M, D'Àmico G. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. *J Infect.* März 2007;54(3):e145-148.
209. Eisen DP. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. *Intensive Care Medicine.* August 2012;38(8):1249–57.
210. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* Oktober 2002;96(1):23–43.
211. Conti P, Varvara G, Murmura G, Tete S, Sabatino G, Saggini A, Rosati M, Toniato E, Caraffa A, Antinolfi P, Pandolfi F, Potalivo G, Galzio R, Theoharides TC. Comparison of beneficial actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs to flavonoids. *J Biol Regul Homeost Agents.* März 2013;27(1):1–7.
212. Kurz A, Fleischmann E, Sessler DI, Buggy DJ, Apfel C, Akça O, Factorial Trial Investigators. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial. *Br J Anaesth.* September 2015;115(3):434–43.
213. van Rossum EFCL, Feelders RAR. When is a perioperative glucocorticoid stress-dose regime indicated? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A8277.
214. Pohl Y, Filippi A, Kirschner H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. II. Periodontal healing and the role of physiologic storage and antiresorptive-regenerative therapy. *Dent Traumatol.* April 2005;21(2):93–101.
215. Nair RB, Rahman NMM, Ummar M, Hafiz KAA, Issac JK, Sameer KM. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Contemp Dent Pract.* Juni 2013;14(3):401–4.
216. Romeo U, Galanakis A, Lerario F, Daniele GM, Tenore G, Palaia G. Subcutaneous emphysema during third molar surgery: a case report. *Braz Dent J.* 2011;22(1):83–6.
217. Laharie D, Reffet A, Belleannée G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, Capdepon M, de Lédinghen V. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab: Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* März 2011;33(6):714–21.
218. Prochazka E, Soukup T, Hroch M, Fuksa L, Brackova E, Cermanova J, Kolouchova G, Urban K, Mokry J, Micuda S. Methotrexate released in vitro from bone cement inhibits human stem cell proliferation in S/G2 phase. *International Orthopaedics.* Januar 2010;34(1):137–42.
219. Annussek T, Szuwart T, Kleinheinz J, Koiky C, Wermker K. In vitro inhibition of HUVECs by low dose methotrexate – insights into oral adverse events. *Head & Face Medicine.* 2014;10(1):19.
220. Alsalleeh F, Keippel J, Adams L, Bavitz B. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Jaw Recurrence after Methotrexate Therapy: A Case Report. *Journal of Endodontics.* September 2014;40(9):1505–7.

221. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* März 2001;60(3):214–7.
222. Lim Y, Hedayati M, Merchant AA, Zhang Y, Yu H-HM, Kastan MB, Matsui W, DeWeese TL. Chloroquine Improves Survival and Hematopoietic Recovery After Lethal Low-Dose-Rate Radiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* November 2012;84(3):800–6.
223. Meyersburg D, Schön MP, Bertsch HP, Seitz CS. Seltene ulzerierende kutane und systemische Sarkoidose: Erfolgreiche Therapie mit Hydroxychloroquin und medizinischer Kompressionstherapie. *Der Hautarzt.* September 2011;62(9):691–5.
224. Chikkamuniyappa S. Streptococcal toxic shock syndrome and sepsis manifesting in a patient with chronic rheumatoid arthritis. *Dermatol Online J.* 2004;10(1):7.
225. Rifkin LM, Birnbaum AD, Goldstein DA. TNF Inhibition for Ophthalmic Indications: Current Status and Outlook. *BioDrugs.* August 2013;27(4):347–57.
226. Fabiani S, Bruschi F. Rheumatological patients undergoing immunosuppressive treatments and parasitic diseases: a review of the literature of clinical cases and perspectives to screen and follow-up active and latent chronic infections. *Clin Exp Rheumatol.* August 2014;32(4):587–96.
227. Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* September 2013;32(9):1225–30.
228. Berthold E, Geborek P, Gülfe A. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures. *Acta Orthopaedica.* Oktober 2013;84(5):495–501.
229. Suzuki M, Nishida K, Soen S, Oda H, Inoue H, Kaneko A, Takagishi K, Tanaka T, Masubara T, Mitsugi N, Mochida Y, Momohara S, Mori T, Suguro T. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *Journal of Orthopaedic Science.* November 2011;16(6):778–84.
230. Gilson M, Gossec L, Mariette X, Gherissi D, Guyot M-H, Berthelot J-M, Wendling D, Michelet C, Dellamonica P, Tubach F, Dougados M, Salmon D. Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor α -blockers: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12(4):R145.
231. Bauer AS, Blazar PE, Earp BE, Simmons BP. Mycobacterial Hand Infections Occurring Postoperatively in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors for Inflammatory Arthritis: Report of Three Cases. *The Journal of Hand Surgery.* Januar 2010;35(1):104–8.
232. Cadosch D, Neukom L, Gautschi OP, Zellweger R. A life-threatening abscess in a patient treated with a tumour necrosis factor-alpha antagonist: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* August 2009;17(2):227–30.
233. Chou Y-Y, Lai K-L, Chen D-Y, Lin C-H, Chen H-H. Rheumatoid Arthritis Risk Associated with Periodontitis Exposure: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139693.
234. Pyrc K, Milewska A, Kantyka T, Sroka A, Maresz K, Kozieł J, Nguyen K-A, Enghild JJ, Knudsen AD, Potempa J. Inactivation of epidermal growth factor by *Porphyromonas gingivalis* as a potential mechanism for periodontal tissue damage. *Infect Immun.* Januar 2013;81(1):55–64.

235. Gawron K, Bereta G, Nowakowska Z, Lazarz-Bartyzel K, Lazarz M, Szmigielski B, Buda A, Koziel J, Oruba Z, Chomyszyn-Gajewska M, Potempa J. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* contributes to infection of gingival fibroblasts and induction of prostaglandin E2 - signaling pathway. *Mol Oral Microbiol*. Dezember 2014;29(6):321–32.
236. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J, Gawron K, Mizgalska D, Marcinska KA, Benedyk M, Pyrc K, Quirke A-M, Jonsson R, Alzabin S, Venables PJ, Ngyen K-A, Mydel P, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog*. September 2013;9(9):e1003627.
237. Kim JH, Yoo BC, Yang WS, Kim E, Hong S, Cho JY. The Role of Protein Arginine Methyltransferases in Inflammatory Responses. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4028353.
238. Mootha A, Malaiappan S, Jayakumar ND, Varghese SS, Toby Thomas J. The Effect of Periodontitis on Expression of Interleukin-21: A Systematic Review. *Int J Inflamm*. 2016;2016:3507503.
239. Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:1–8.
240. Crump KE, Sahingur SE. Microbial Nucleic Acid Sensing in Oral and Systemic Diseases. *J Dent Res*. Januar 2016;95(1):17–25.
241. Bisanz JE, Suppiah P, Thomson WM, Milne T, Yeoh N, Nolan A, Ettinger G, Reid G, Gloor GB, Burton JP, Cullinan MP, Stebbings SM. The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals. *PeerJ*. 2016;4:e2095.
242. Fye KH, Terasaki PI, Moutsopoulos H, Daniels TE, Michalski JP, Talal N. Association of Sjögren's syndrome with HLA-B8. *Arthritis Rheum*. Oktober 1976;19(5):883–6.
243. Guobis Z, Pacauskiene I, Astramskaite I. General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. September 2016;7(3):e5.
244. Tiwana MS, Mahajan MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, Talole SD. Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer*. September 2011;48(3):289–95.
245. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013;4:267–76.
246. Ojaimi S, Lin M-W, Singh KP, Woolley I. The two-edged sword: vasculitis associated with HIV and Hepatitis C coinfection. *Int J STD AIDS*. 25. Juli 2013;
247. Jordan L. Periodontal Pathogens and Reactivation of Latent HIV Infection: A Review of the Literature. *J Dent Hyg*. April 2013;87(2):59–63.
248. Dachverband Osteologie e. V.. Leitlinie Osteoporose 2014 – Kitteltaschenversion. <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kitteltaschenversion%2015.12.2014.pdf>
249. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, MacLaughlin EJ, Alam J, Simonelli C, Taylor KA, Marcus R. Trabecular Bone Score in Patients with Chronic Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Treated with Alendronate or Teriparatide. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. Sep 2016;68(9):2122–8.

250. Mariotti A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *J Dent Educ.* 8. Januar 2008;72(8):919–29.
251. Nakamura M, Umetsu R, Abe J, Matsui T, Ueda N, Kato Y, Sasaoka S, Tahara K, Takeuchi H, Kinoshita Y. Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:34.
252. Salesi N, Pistilli R, Marcelli V, Govoni FA, Bozza F, Bossone G, Venturelli V, Di Cocco B, Pacetti U, Ciorra A, Di Fonso C, Cortesi E, Veltri E, Vecchione A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis: a review of twelve cases. *Anticancer Res.* August 2006;26(4B):3111–5.
253. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* August 2013;61(5):33–8.
254. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg.* September 2013;206(3):410–7.
255. Scherrer CB, Mannion AF, Kyburz D, Vogt M, Kramers-de Quervain IA. Infection risk after orthopaedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Dec 2013;65(12):2032–40.
256. Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, Figgie MP, Demmer RT, Mandl LA. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol.* Mai 2013;40(5):617–23.
257. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, Bizzaro N. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* Dezember 2012;12(2):114–20.
258. Marinović B, Jukić IL, Lipozencić J. Wounds in autoimmune bullous dermatoses and systemic connective tissue diseases. *Acta Med Croatica.* Oktober 2012;66 Suppl 1:13–7.
259. Marcus S. „Erstellung und Validierung eines Fragebogens für die Patientenbeurteilung der perioperativen Phase“ Marburg 2009. Verfügbar unter: <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2009/0645/pdf/dms.pdf>
260. Sem JP, van der Leeden M, Visscher CM, Britsemmer K, Turk SA, Dekker J, van Schaardenburg D, Lobbezzo F. Prevalence, Course, and Associated Factors of Pain in the Temporomandibular Joint in Early Rheumatoid Arthritis: Results of a Longitudinal Cohort Study. *J Oral Facial Pain Headache.* Summer 2017;31(3):233–9.
261. Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, Barreto Santiago M, Marcassa C, Nacci F, Matucci Cerinic M. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3717–24.
262. El-Rabbat M S, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. *Reumatol Clin.* April 2017; S1699-258X(17)30048-7.
263. Mahé E, Maccari F, Beauchet A, Quiles-Tsimaratos N, Beneton N, Parier J, Barthelemy H, Goujon-Henry C, Chaby G, Thomas-Beaulieu D. Psoriatic patients: Analysis of patients dissatisfied with their management. *Ann Dermatol Venereol.* Juni 2017; S0151-9638(17)30221-1
264. Bagnato GL, Fiorenza A, Cordova F, Roberts WN, Moore C, Greco D, Monaco C, Muscatello M R, Bruno A, Zoccali R, Bagnato G. Clinical, autoimmune, and psychiatric parameters correlate with

- sleep disturbance in patients with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Oktober 2016;34 Suppl 100(5):49–55.
265. Gapud EJ, Seo P, Antiochos B. ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. *Curr Rheumatol Rep*. April 2017;19(4):15.
 266. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. Oktober 2005;23(5 Suppl 39):S14-18.
 267. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ*. Oktober 1993;2(3):217–27.
 268. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. Januar 1997;42(1):17–41.
 269. Ladurner R, Chiapponi C, Linhuber Q, Mussack T. Long term outcome and quality of life after open incisional hernia repair--light versus heavy weight meshes. *BMC Surg*. 2011;11:25.
 270. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
 271. Norman GR, McFarlane AH, Streiner DL, Neale K. Health diaries: strategies for compliance and relation to other measures. *Med Care*. Juni 1982;20(6):623–9.
 272. Dierks, Bitzer, Schwartz „Patientenbefragung in der Arztpraxis“ ZaeFQ1997. <http://www.qmg.de/qmg/dierks.pdf>
 273. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep*. Oktober 2012;14(5):455–62.
 274. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. Januar 2013;52(1):99–110.
 275. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. Juni 2002;61(6):554–8.
 276. Knevel R, Kwok KY, de Rooy DPC, Posthumus MD, Huizinga TWJ, Brouwer E, van der Helm-van Mil A. Evaluating joint destruction in rheumatoid arthritis: is it necessary to radiograph both hands and feet? *Ann Rheum Dis*. März 2013;72(3):345–9.
 277. Prein G, Kluge S, Kelle U. „Strategien zur Sicherung der Repräsentativität und Stichprobenvalidität bei kleinen Samples“ Sfb 186, Univ. Bremen, 2. Auflage. 1994. <http://www.sfb186.uni-bremen.de/download/paper18.pdf>
 278. Zigdon H, Gutmacher Z, Teich S, Levin L. Full-mouth rehabilitation using dental implants in a patient with scleroderma. *Quintessence Int*. Oktober 2011;42(9):781–5.
 279. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, Nammour S. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Juli 2013;18(4):e680-685.
 280. Vlcek D, Razavi A, Kuttenger JJ. Wound management and the use of mouth rinse in mandibular third molar surgery. *Swiss Dent J*. 2015;125(10):1085–93.

281. Gazivoda D, Pelemiš D, Vujašković G. A clinical study on the influence of suturing material on oral wound healing. *Vojnosanit Pregl.* September 2015;72(9):765–9.
282. Kang C-N, Kim C-W, Moon J-K. The outcomes of instrumented posterolateral lumbar fusion in patients with rheumatoid arthritis. *Bone Joint J.* Januar 2016;98–B(1):102–8.
283. Gee ECA, Hanson EK, Saithna A. Reverse Shoulder Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Open Orthop J.* 2015;9:237–45.
284. Toulemonde J, Ancelin D, Azoulay V, Bonneville N, Rongières M, Mansat P. Complications and revisions after semi-constrained total elbow arthroplasty: a mono-centre analysis of one hundred cases. *Int Orthop.* Januar 2016;40(1):73–80.
285. Kadota Y, Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Nakahara R, Kanazawa T, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Risk factors for surgical site infection and delayed wound healing after orthopedic surgery in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* Januar 2016;26(1):68–74.
286. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* März 2016;55(3):573–82.
287. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, Fiorentino DF, Chung L, Chang J. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery.* September 2015;35(6):441–6.
288. Robinson Y, Robinson A-L, Olerud C. Complications and survival after long posterior instrumentation of cervical and cervicothoracic fractures related to ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Spine.* 15. Februar 2015;40(4):E227-233.
289. Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. *Clin Orthop Relat Res.* Oktober 1997;(343):164–72.
290. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Dezember 2002;16(5):707–22.
291. Thomas DR. Age-related changes in wound healing. *Drugs Aging.* 2001;18(8):607–20.
292. Brylinsky CM. Nutrition and wound healing: an overview. *Ostomy Wound Manage.* Dezember 1995;41(10):14–6, 18, 20-22 passim; quiz 25-26.
293. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res.* Dezember 2008;19(4):344–8.
294. Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN, Hobson RS, Bate JP, Dennison M. The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Oktober 1988;26(5):402–9.
295. Raskopf E, Gonzalez Carmona MA, Van Cayzeele CJ, Strassburg C, Sauerbruch T, Schmitz V. Toxic damage increases angiogenesis and metastasis in fibrotic livers via PECAM-1. *Biomed Res Int.* 2014;2014:712893.
296. Goodman SM, Mackenzie CR. Cardiovascular risk in the rheumatic disease patient undergoing orthopedic surgery. *Curr Rheumatol Rep.* September 2013;15(9):354.

297. Chang P-C, Chung M-C, Wang Y-P, Chien L-Y, Lim JC, Liang K, Kuo Y-P, Chen C-H, Chiang H-C. Patterns of diabetic periodontal wound repair: a study using micro-computed tomography and immunohistochemistry. *J Periodontol*. Mai 2012;83(5):644–52.
298. Mancl KA, Kirsner RS, Ajdic D. Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms. *Wound Repair Regen*. Juni 2013;21(3):352–62.
299. Qureshi SS, Chaukar D, Dacruz AK. Simple technique of securing intraoral skin grafts. *J Surg Oncol*. 1. Februar 2005;89(2):102–3.
300. Risheim H, Kjaerheim V, Arneberg P. Improvement of oral hygiene in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Dent Res*. Juni 1992;100(3):172–5.
301. Welk A, Zahedani M, Beyer C, Kramer A, Müller G. Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin Oral Investig*. 10. November 2015;
302. Kim E-K, Jang S-H, Choi Y-H, Lee K-S, Kim Y-J, Kim S-H, Lee H-K. Effect of an oral hygienic care program for stroke patients in the intensive care unit. *Yonsei Med J*. Januar 2014;55(1):240–6.
303. Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. Februar 2013;16(1):88–92.
304. Houshian S, Zawadski AS, Riegels-Nielsen P. Duration of postoperative antibiotic therapy following revision for infected knee and hip arthroplasties. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(6):685–8.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kristian Jährig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz von Infektionen und Wundheilungsstörungen nach zahnärztlichen Eingriffen bei Patienten mit chronisch rheumatischen Erkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veröffentlichungen

Posterpräsentation:

DGRh Kongress 2013, „Analyse der Infektionshäufigkeit nach zahnärztlicher Intervention bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen“ (ZEBRA) K. Jählig, V. Höhne-Zimmer, N. Pischon, T. Braun, P. Klaus, U. Schneider, M. Backhaus, G. R. Burmester, F. Buttgereit, J. Detert

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Buttgerit für die Möglichkeit der Erstellung und die Betreuung dieser Promotionsarbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Detert für die stets anregende wissenschaftliche Anleitung und Betreuung sowie Frau Höhne-Zimmer, Frau Braun und Frau Köhler vom Team der Früharthritis-Sprechstunde. Als ehemaligen Teammitgliedern möchte ich auch Frau Marsmann, Frau Wehrmann und Herrn Detert danken.

Frau PD Dr. med. dent. Pischon danke ich besonders für ihre Betrachtungen von zahnärztlicher Seite sowie die schlussendliche Betreuung meiner Promotionsarbeit bis hin zur Fertigstellung.

Herzlich danken möchte ich zudem meiner Familie sowie meiner Partnerin für die stete Unterstützung, Motivation und ihr Verständnis.