

Moderne Antibiotikatherapie in der zahnärztlichen Praxis

Neben den Lokalanästhetika und den Analgetika stellen Antibiotika die am meisten verwendeten Arzneimittel in der Zahnmedizin dar.¹⁰ Sie werden hauptsächlich nach empirischen Kriterien angewendet, d. h., dass die Therapie auf der Basis bekannter klinischer, mikrobiologischer und epidemiologischer Faktoren erfolgt. Die mikrobiologische Diagnostik spielt bei odontogenen Infektionen im ambulanten zahnärztlichen Bereich eine geringe Rolle.²⁰

Antibiotika werden überwiegend zur Behandlung odontogener Infektionen eingesetzt,²⁹ zu einem geringeren Teil auch bei vorgeschädigten Patienten zur Infektionsprophylaxe vor invasiven dentalen Eingriffen.^{7,12}

Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass Antibiotika bei der Behandlung von odontogenen Infektionen meist nicht die alleinige Therapie darstellen.^{4,20} Die chirurgische Entlastung steht bei einem lokal begrenzten Infektionsgeschehen weiterhin an erster Stelle der zahnärztlichen Therapie.²² Nur wenn sich kein Pus entleert oder seitens des Patienten Risikofaktoren für eine Ausbreitung der Infektion bestehen, kann zusätzlich ein orales Antibiotikum verordnet werden. Vor allem bei Patienten mit Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen

im Infektionsverlauf.^{22,26,31} Im Vordergrund der Therapie stehen aber immer die Abklärung der Infektionsursache und die Sanierung des Infektionsherdes.

In einer Analyse der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen in Deutschland zeigte sich, dass im Jahr 2020 etwa 3,6 Mio. zahnärztliche Antibiotikaverordnungen im Nettogesamtwert von 62,5 Mio. Euro (11,9 % aller Ausgaben für Antibiotika) vorgenommen wurden.¹¹ Zahnärzte verordnen etwa 9 % aller Antibiotika in Deutschland.²¹ Zwei Drittel der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen entfallen auf Penicillin-derivate, wobei überwiegend Amoxicillin-Monopräparate angewendet werden (Abb. 1). In einem Viertel der Fälle wird Clindamycin verordnet.¹¹ Dieser Anteil hat sich seit 2009 halbiert.¹⁹

Falsche Indikationen für Antibiotika

In den folgenden Fällen ist eine Antibiotikatherapie nicht indiziert:

- bakterielle Infektionen, bei denen eine lokale Therapie ausreicht (z. B. die Inzision bei einem submukösen Abszess)
- lokalisierte Virusinfektionen ohne bakterielle Superinfektion
- Schmerz- und Schwellungszustände ohne klare Genese

Eine klinische Studie des Universitätsklinikums Halle (Saale) zeigte, dass bei odontogenen Infektionen im Durchschnitt nur zwei Erreger nachweisbar waren, wobei sich Aerobier und Anaerobier in etwa die Waage hielten.^{13,14} Bei odontogenen Infektionen stellen die aeroben Streptokokken die dominie-

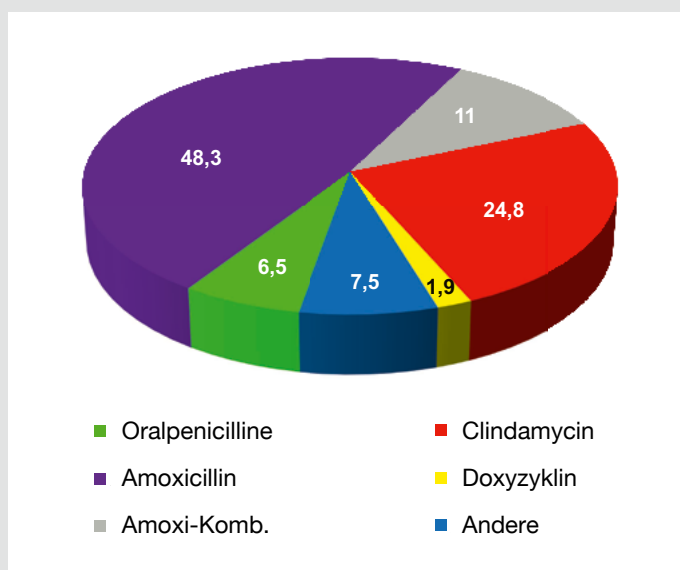


Abb. 1 – Aufteilung der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen 2020 in Deutschland (mod. nach Daubländer und Höcherl, 2021)

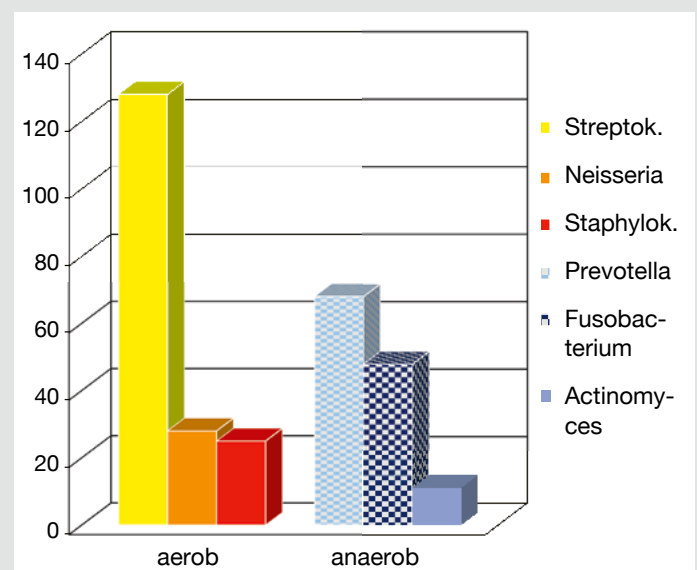


Abb. 2 – Keimspektrum bei 173 Patienten mit odontogenen Abszessen, die in der MKG-Chirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt wurden (mod. nach Eckert u. Kolk, 2014)

rende Keimgattung dar.¹³ (Abb. 2) Auch in einer aktuellen Studie zu oralen Infektionen konnten Streptokokken und Staphylokokken am häufigsten nachgewiesen werden²⁷.

Die minimale Hemmkonzentration (MHK)

Für die ausreichende Wirksamkeit ist es entscheidend, dass die Konzentration des Antibiotikums möglichst lange über dem Bereich liegt, der zur Hemmung des Wachstums der schädlichen Bakterien notwendig ist. Dies ist die sog. minimale Hemmkonzentration (MHK) (Abb. 3). Bei dem sehr geläufigen Amoxicillin wird die MHK90 – d. h., die Konzentration, bei der 90 % der jeweiligen Bakterienabgetötet werden – für den Streptokokkus viridans nach einer Einmalgabe von 1.000 mg Amoxicillin nach 8 Stunden unterschritten.

Zur Aufrechterhaltung dieser MHK90-Konzentration ist dann spätestens eine erneute Antibiotikaeinnahme notwendig.

Prinzipiell unterscheidet man zwischen bakteriostatisch und bakterizid wirksa-

men Antibiotika. Die Keimpopulation nimmt nach der Einnahme eines bakteriziden Antibiotikums rascher und weitergehend ab, als bei einem bakteriostatischen Antibiotikum⁴ (Abb. 4). Aus diesem Grunde sind bakterizid wirksame Antibiotika generell zu bevorzugen. In der Zahnmedizin werden die Art und die Resistenzen der pathogenen, infektionsauslösenden Erreger oft nur auf der Grundlage klinischer, epidemiologischer und mikrobiologischer Daten vermutet²⁰ und somit werden zumeist Breitspektrumantibiotika unter Berücksichtigung empirischer Kriterien verordnet.^{21,33} Deren Auswahl zielt auf Bakterienarten ab, die besonders häufig aus apikalen Läsionen isoliert werden.²³ Laut der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie „Odontogene Infektionen“ soll für die empirische Antibiotikatherapie „das effektivste und verträglichste Antibiotikum angewendet werden, wie z. B. Penicillin oder Amoxicillin.“

Aminopenicilline – Mittel der 1. Wahl

Sowohl die Penicilline als auch die Aminopenicilline zeigen in klinischen Studi-

en aufgrund ihrer Bakterizidie eine gute Wirksamkeit gegen die an odontogenen Infektionen beteiligten Bakterien.^{3,9} Allerdings umfasst das von der Hemmwirkung der Aminopenicilline betroffene Keimspektrum im Gegensatz zu Penicillin V auch einige wichtige pathogene gramnegative Spezies.^{1,20} Außerdem wird Amoxicillin besser als Penicillin resorbiert, weniger von der Magensäure angegriffen und hält die minimale Hemmkonzentration für längere Zeit.³⁴ Cephalosporine spielen für die Zahnmedizin keine wesentliche Rolle, da Penicilline wirksamer, kostengünstiger und nebenwirkungsärmer sind.²⁰

In zahlreichen zahnmedizinisch-klinischen Studien zeigt sich eine Kombination aus einem Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin) und einem Betalaktamaseinhibitor (z. B. Clavulansäure) auch bei schwereren Infektionen mit betalaktamasebildenden Keimen (z. B. Staphylokokken, Bacteroidesspecies) als besonders wirksam.^{1,14,20}

Allerdings muss auf eine erhöhte Lebertoxizität und eine schlechtere gastrointestinale Verträglichkeit geachtet werden.¹⁷

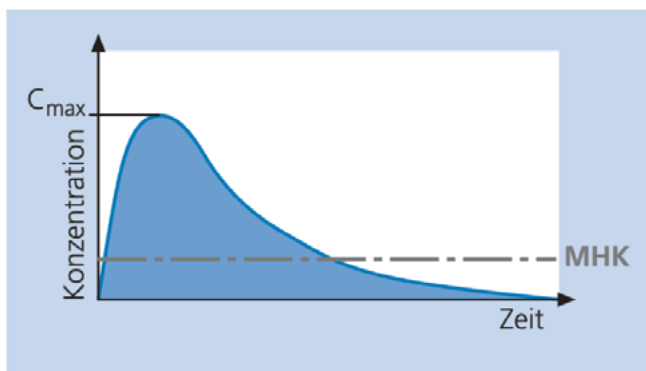


Abb. 3 – Typischer Konzentrationsverlauf nach oraler Gabe von Amoxicillin (Kurve geglättet) ($C_{\max}$: höchste Konzentration, die im Blut erreicht wird) (MHK: minimale Hemmkonzentration)

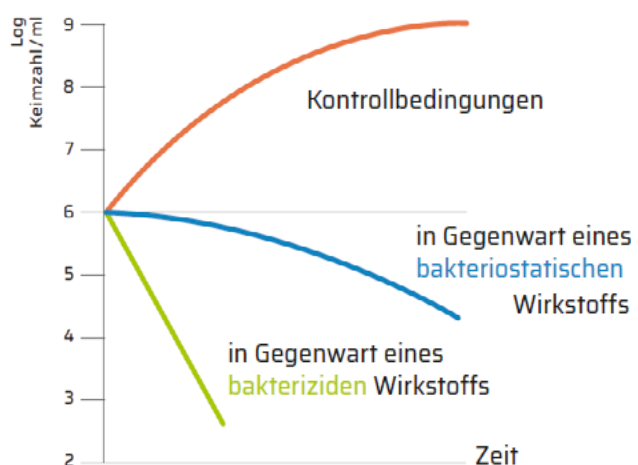


Abb. 4 – Hemmkinetik bakteriostatischer und bakterizider Antibiotika (mod. nach Al-Nawas u. Ziegler, 2009)

Fortbildung

Penicillinallergie

Bei den Patienten mit einer verifizierten Penicillinunverträglichkeit stehen die bakteriostatischen Antibiotika Clindamycin und an zweiter Stelle die Makrolide (z. B. Roxithromycin) als Ausweichpräparate zur Verfügung.⁴ Etwa 8 bis 10 % der Bevölkerung geben eine Penicillinallergie in ihrer Anamnese an, allerdings zeigen allergologische Tests, dass bei rund 95 % der Betroffenen keine Allergie vorliegt.⁶ In diesem Zusammenhang sind auch Zahnärzte gefordert, Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten nach der Einnahme von Antibiotika weiter abklären zu lassen (Abb. 5).²⁰ Bezogen auf die Penicillinallergie könnte sich dadurch möglicherweise die Verwendung alternativer Antibiotika reduzieren, die meistens eine schlechtere Wirksamkeit und höhere Nebenwirkungsraten aufweisen.

Clindamycin nur als Ausweichpräparat

Im Gegensatz zu vielen wissenschaftlich nicht abgesicherten Veröffentlichungen

haben Penicilline eine mit Clindamycin vergleichbare Wirkung.²⁵ Clindamycin ist gegen die meisten grampositiven aeroben sowie gegen grampositive und gramnegative anaerobe Bakterien wirksam.⁹ Abhängig von der Konzentration am Infektionsort wirkt Clindamycin eher bakteriostatisch und nur in sehr hohen Konzentrationen bakterizid.²⁰ Der im internationalen Vergleich hohe Anteil der zahnärztlichen Clindamycinverordnungen in Deutschland (ca. 25 %) ist auffällig und eventuell auch auf aggressive Werbestrategien zurückzuführen.²¹ In einer aktuellen Studie wird darauf hingewiesen, dass sich das „Problem des übermäßigen Gebrauchs von Clindamycin in der deutschen Zahnmedizin verbessert hat, aber immer noch existiert“.¹⁶ Aufgrund der Resistenzlage und der im Vergleich zu den Penicillinen häufiger auftretenden Nebenwirkungen wird in der aktuellen S3-Leitlinie Clindamycin nur bei einer Penicillinallergie zur Therapie von odontogenen Infektionen empfohlen. Eine besonders problematische Nebenwirkung von Clindamycin ist das erhöhte Risiko für eine pseudomembra-

nöse, antibiotikaassoziierte Colitis. Diese entsteht, wenn die Darmflora durch Antibiotika so sehr geschädigt wird, dass sich auf diese Weise insbesondere das Bakterium *Clostridium difficile* sehr stark vermehren kann. Klinisch zeigen sich Fieber, Bauchschmerzen, Durchfall und massiver Flüssigkeitsverlust. Bei vorgeschädigten älteren Patienten enden antibiotikaassoziierte Colitiden in 6 bis 30 % der Fälle tödlich.¹⁵ In einer Metaanalyse wurde herausgefunden, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bei Clindamycin im Vergleich zu Penicillinen etwa sechsmal häufiger auftritt.⁸ Der Wert von Clindamycin als Reserveantibiotikum wird neben der schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit dadurch geschmälert, dass eine partielle Parallelresistenz zu Makroliden besteht. Ein Ausweichen auf Clindamycin im Fall des Versagens einer Makrolidtherapie ist nicht sinnvoll.⁵

Makrolide als Alternative

Makrolide haben in therapeutischen Konzentrationen eine bakteriostatische Wirkung. Die Wirkung gegen Anaero-



Abb. 5 – Makulöse/makulopapulöse Läsionen an den Händen als Symptom einer Amoxicillinallergie vom Spättyp

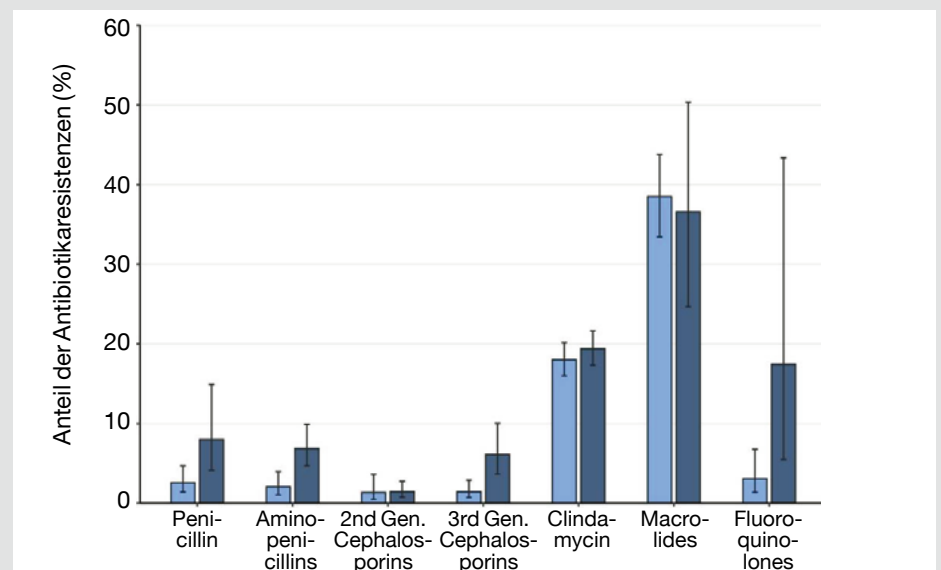


Abb. 6 – Anteil antibiotikaresistenter Streptokokken-Isolate aus deutschen Zahnarztpraxen und MKG-Kliniken (2012 – 2019) (mod. nach Meinen et al., 2021)

bier ist schlechter als die der Penicilline. Aufgrund der ungünstigen Pharmakokinetik sollte Erythromycin durch die neueren Makrolide, wie Roxithromycin und Azithromycin, ersetzt werden.^{4,20} Dies gilt auch für die Anwendung in der Schwangerschaft.²⁴

Metronidazol

Metronidazol wirkt fast ausschließlich gegen Anaerobier und hat deshalb sein Haupteinsatzgebiet in der Parodontologie. Unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen sind nicht selten (metallischer Geschmack, Übelkeit). Metronidazol besitzt ein neurotoxisches Potenzial und kann sowohl Störungen des peripheren als auch des zentralen Nervensystems verursachen.¹⁸

Antibiotikaresistenzen

Der Trend, dass Antibiotikaresistenzen deutlich zunehmen, betrifft auch die meisten in der Zahnmedizin gebräuchlichen Antibiotika. In einer aktuellen Untersuchung von Abstrichen bei odontogenen Infektionen aus deutschen Zahnarztpraxen und MKG-Kliniken waren die Streptokokken die führende Erregergruppe, die bei den Makroliden sehr hohe Resistenzquoten von knapp 40 % und bei Clindamycin knapp 20 % zeigten.²⁷ Die Penicilline, Cephalosporine und Aminopenicilline besitzen

hingegen noch eine sehr gute Wirksamkeit gegen alle Streptokokkenspezies (Abb. 6).²⁷

Antibiotikaprophylaxe – Indikation und Vorgehen

Ziel der antiinfektiven oder auch perioperativen Prophylaxe (PAP), zu der auch die Antibiotikaprophylaxe gehört, ist es, lokale postoperative Infektionen zu verhindern und der Ausbreitung einer Infektion bei Patienten mit reduzierter Allgemeingesundheit vorzubeugen.² Bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe muss zwischen hohen lokalen Risiken im Kiefer-Gesichtsbereich (z. B. Knochenaugmentation oder Bisphosphonattherapie) und einem hohen allgemeinmedizinischen Risiko (z. B. Zytostatikatherapie) unterschieden werden. In beiden Fällen kann eine Prophylaxe indiziert sein, bei Vorliegen einer künstlichen Herzklappe muss eine PAP erfolgen!²⁸ Es besteht Einigkeit, dass dem Zeitpunkt der Prophylaxe die wichtigste Bedeutung zukommt. So gilt die nachvollziehbare Forderung, dass das Antibiotikum zum Zeitpunkt des Operationsbeginns einen ausreichenden Spiegel im Gewebe erreicht haben muss. Somit muss ein prophylaktisches Antibiotikum bei oraler Gabe mindestens 30 bis 60 Minuten vor dem Schnitt verabreicht werden. Da Bakteriämien bei oralen Eingriffen in

der Regel weniger als 15 Minuten dauern,³² ist für die Mehrzahl der zahnmedizinischen Behandlungen eine Einmalgabe (sog. „Single Shot“) vollkommen ausreichend. Als Standardantibiotikum wird hier Amoxicillin 2 g (alternativ Cefalexin 2 g) präoperativ empfohlen, lediglich bei einer Penicillinallergie ist Clindamycin 600 mg indiziert (Tab. 1).

Fazit

Obwohl in der Zahnmedizin nur eine überschaubare Anzahl verschiedener Antibiotika eingesetzt wird, bestehen hinsichtlich Wirkprofil, Resistenzsituation und Nebenwirkungen durchaus wesentliche Unterschiede. Die Charakteristika der verschiedenen Wirkstoffe sollte jeder Zahnarzt genauestens kennen. Generell gilt die Empfehlung, Aminopenicilline als Mittel der ersten Wahl einzusetzen und Alternativpräparate, wie Clindamycin, möglichst zu vermeiden. Auch aus juristischen Gründen ist eine regelmäßige pharmakologische Auffrischung durch Fachartikel und entsprechende Fortbildungsveranstaltungen empfehlenswert, um unsere Patienten sicher und wirkungsvoll zu behandeln.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent.
Frank Halling
Gesundheitszentrum Fulda
Praxis für MKG-Chirurgie/Plast. OP
Gerloser Weg 23 a
36039 Fulda
E-Mail: Dr.Halling@t-online.de

Wirkstoffklasse	Wirkstoffbeispiel	Applikationszeitpunkt und -art	Dosierung bei Erwachsenen	Dosierung bei Kindern (KG)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	Amoxicillin	60 min vor dem Eingriff oral oder i. v. direkt vor dem Eingriff	< 70 kg 2 g oral > 70 kg 3 g oral	< 15 kg 0,75 g oral 15 – 30 kg 1,5 g oral > 30 kg 2 g oral
Cephalosporine	Cefalexin	wie oben	2 g oral	50 mg/kg Körpergewicht
bei Allergie → Lincosamide	Clindamycin	wie oben	600 mg oral	20 mg/kg Körpergewicht

Tab. 1 – Empfehlungen zur Endokarditisprophylaxe (mod. nach Naber et al., 2007)

Zu diesem Beitrag können Fortbildungspunkte erworben werden.



www.zahnaerzte-in-sachsen.de

Literaturverzeichnis unter
www.zahnaerzte-in-sachsen.de

Fachbeitrag**„Moderne Antibiotikatherapie in der zahnärztlichen Praxis“****von PD Dr. Dr. Frank Halling**

1. Al-Nawas B. Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Zahnmedizin. Wissen kompakt 2010;4: 3–12.
2. Al-Nawas B, Halling F. Prinzipien der Antibiotikaprophylaxe in der zahnärztlichen Chirurgie. In: Antibiotika in der Zahnmedizin. Hrsg. B. Al-Nawas, Peter Eickholz, Michael Hülsmann. Berlin: Quintessenz 2021, 19-24.
3. Al-Nawas B, Maeurer M. Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates. Eur Surg Res 2008;40(2): 220-224. doi: 10.1159/000110864.
4. Al-Nawas B, Ziegler A. Die Antibiotika in der Zahnmedizin. Berlin: Quintessenz 2009; 60: 1425–1437.
5. Al-Nawas B, Ziegler A, Halling F. Antimikrobielle Wirkstoffe in Therapie und Prophylaxe. In: Antibiotika in der Zahnmedizin. Hrsg. B. Al-Nawas, Peter Eickholz, Michael Hülsmann. Berlin: Quintessenz 2021, 207-224
6. Blumenthal KG, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, Postelnick M, Lee F, Walensky RP. Association Between Penicillin Allergy Documentation and Antibiotic Use. JAMA Intern Med 2020;180(8): 1120-1122. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2227.
7. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. J Craniomaxillofac Surg 2015; 43(4):510-514. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018.
8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 2326-2332.
9. Chunduri NS, Madasu K, Goteki VR, Karpe T, Reddy H. Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility. Ann Maxillofac Surg 2012; 2(1):46-50. doi: 10.4103/2231-0746.95318.
10. Dar-Odeh N, Ryalat S, Shayyab M, Abu-Hammad O. Analysis of clinical records of dental patients attending Jordan University Hospital: documentation of drug prescriptions and local anesthetic injections. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 1111e1117.
11. Daubländer, M.; Höcherl, K. Zahnärztliche Arzneiverordnungen. In: Arzneiverordnungs-Report 2021; Hrsg. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R. Berlin: Springer 2021, 785–798.
12. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. Lancet 2015; 385(9974):1219-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
13. Eckert AW, Just L, Wilhelms D, Schubert J. Odontogene Infektionen –Teil 1. Zur Wertigkeit der Erregerbestimmung bei odontogenen Infektionen in der klinischen Routine. Wien Med Wochenschr 2012; 162: 316–320. doi: 10.1007/s10354-012-0103-2.
14. Eckert AW, Kolk A. Odontogene Infektionen und Erregerspektren in der MKG-Chirurgie. MKG-Chirurg 2014; 7: 256-260.

15. Eckmanns T, Kleinkauf N. Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD): ein zunehmendes Problem in Deutschland. Robert-Koch- Institut Berlin 2008. Internet: https://mobiil.bfr.bund.de/cm/343/cdad_ein_zunehmendes_problem_in_deutschland.pdf (letzter Zugriff am 27.12.2022)
16. Gradl G, Kieble M, Nagaba J, Schulz M. Assessment of the Prescriptions of Systemic Antibiotics in Primary Dental Care in Germany from 2017 to 2021: A Longitudinal Drug Utilization Study. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(12):1723. doi: 10.3390/antibiotics11121723.
17. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – Review of the literature. *Eur J Med Res* 2001; 6: 139–149.
18. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Sep;72(3):381-93. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x.
19. Halling, F.: Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen: Zwischen Anspruch und Wirklichkeit. *Zahnärztl Mitt* 2010; 100(9): 50 – 55.
20. Halling F. Antibiotika in der Zahnmedizin. *Zahnmedizin up2date* 2014; 8: 67–82.
21. Halling F, Neff A, Heymann P, Ziebart T. Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(11): 1854-1859. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.010.
22. Heider J, Al-Nawas B. Odontogene Infektionen. In: *Antibiotika in der Zahnmedizin*. Hrsg. B. Al-Nawas, Peter Eickholz, Michael Hülsmann. Berlin: Quintessenz 2021, 11-18.
23. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(6): 746-55. doi: 10.1067/moe.2002.129535.
24. Kiefer H. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit. *MKG-Chirurg* 2019; 12: 164-167.
25. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(2): 89-124. doi: 10.2165/00003088-200948020-00002.
26. Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, Aminoshariae A, Durkin MJ, Fouad AF, Gopal P, Hatten BW, Kennedy E, Lang MS, Patton LL, Paumier T, Suda KJ, Pilcher L, Urquhart O, O'Brien KK, Carrasco-Labra A. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *J Am Dent Assoc* 2019; 150(11): 906-921.e12. doi: 10.1016/j.adaj.2019.08.020.
27. Meinen A, Reuss A, Willrich N, Feig M, Noll I, Eckmanns T, Al-Nawas B, Markwart R. Antimicrobial Resistance and the Spectrum of Pathogens in Dental and Oral-Maxillofacial Infections in Hospitals and Dental Practices in Germany. *Front Microbiol* 2021; 12: 676108. doi: 10.3389/fmicb.2021.676108.
28. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Gattringer R, Graninger W, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Krammer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007; 1: 243–250.

29. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J* 2015; 65(1): 4-10. doi: 10.1111/idj.12146.
30. Otten JE. Neues zur Endokarditisprophylaxe. *Zahnärztl Mitt* 2007; 97: 34–369.
31. Park J, Lee JY, Hwang DS, Kim YD, Sang-Hun S, Kim UK, Song JM. A retrospective analysis of risk factors of oromaxillofacial infection in patients presenting to a hospital emergency ward. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2019; 41. doi: 10.1186/s40902-019-0238-9.
32. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, Petrie A, Greville C, Wilson M, Lucas VS. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 2006; 92(9): 1274-1277. doi: 10.1136/hrt.2004.046581.
33. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(3): E186-192.
34. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PMH. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J* 2017; 50(12): 1169-1184. doi: 10.1111/iej.12741.