UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung
und Präventive Zahnheilkunde
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktorin Prof. Dr. Ursula Platzer

Resistenzspektrum und Antibiotikatherapie bei odontogenen Infektionen – eine Metaanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von:

Sandra Höfkens
aus Bremervörde

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.02.14

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. U. Platzer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. H. Rohde

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Tabellenverzeichnis III

Abbildungsverzeichnis IV

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung 6

2 Literaturübersicht 8

2.1 Odontogene Infektionen 8

2.1.1 Pathogenese 8

2.1.2 Erregerspektrum 10

2.1.3 Therapie 13

2.2 Antibiotika 14

2.2.1 Wirkspektrum und Wirkqualität 16

2.2.2 Wirkmechanismen 17

2.3 Resistenzen 19

2.3.1 Resistenzformen 19

2.3.2 Resistenzmechanismen 21

2.4 Empfindlichkeitsprüfungen 22

2.5 Antibiotika in der Zahnmedizin 24

2.5.1 Penicilline 27

2.5.2 Cephalosporine 30

2.5.3 Lincosamide 31

2.5.4 Tetracycline 32

2.5.5 Fluorchinolone 32

2.5.6 Makrolide 34

2.5.7 Nitroimidazole 34

3 Fragestellung und Zielsetzung 35

4 Material und Methode 36

5 Ergebnisse 41

6 Diskussion 80

6.1 Methode 80

6.2 Ergebnisteil 81

7 Zusammenfassung 91

8 Literaturverzeichnis 95

9 Danksagung 105

10 Lebenslauf 106

11 Ehrenwörtliche Erklärung 107

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auswahl relevanter bakterieller Infektionserreger 12
Tabelle 2 Auswahl oraler Antibiotika und Dosierungsempfehlungen der DGZMK 27
Tabelle 3 Penicillin-Derivate 29
Tabelle 4 Übersicht Studiendesign 42
Tabelle 5 Methodenübersicht 44
Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung der Isolate 50
Tabelle 7 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Penicillin G/V 52
Tabelle 8 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Aminopenicillinen 54
Tabelle 9 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Aminopenicillinen-Betalaktamaseinhibitoren 55
Tabelle 10 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Clindamycin 56
Tabelle 11 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen I 57
Tabelle 12 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen II 58
Tabelle 13 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen III 59
Tabelle 14 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Tetracyclinen 60
Tabelle 15 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Makroliden 61
Tabelle 16 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen II 62
Tabelle 17 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen III 63
Tabelle 18 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen IV 64
Tabelle 19 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Nitroimidazolen 65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der Isolate 51
Abbildung 2 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen G/V 67
Abbildung 3 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen G/V 67
Abbildung 4 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen 68
Abbildung 5 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen 68
Abbildung 6 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen-Betalaktamaseinhibitoren 69
Abbildung 7 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillien-Betalaktamaseinhibitoren 69
Abbildung 8 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin 70
Abbildung 9 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin 70
Abbildung 10 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen I 71
Abbildung 11 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen I 71
Abbildung 12 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen II 72
Abbildung 13 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen II 72
Abbildung 14 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen III 73
Abbildung 15 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen III 73
Abbildung 16 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen 74
Abbildung 17 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen 74
Abbildung 18 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Makroliden 75
Abbildung 19 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Makroliden 75
Abbildung 20 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen II 76
Abbildung 21 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen III 77
Abbildung 22 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen III 77
Abbildung 23 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen IV 78
Abbildung 24 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen IV 78
Abbildung 25 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Nitroimidazolen 79
Abbildung 26 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Nitroimidazolen 79

Abkürzungsverzeichnis

ANUG	Akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MBK	Minimale bakterizide Konzentration
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PEG	Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

1 Einleitung

Entzündliche Erkrankungen sind im Zahn-Mund-Kieferbereich von hoher Bedeutung. „Weniger als 1% aller Erwachsenen haben ein kariesfreies Gebiss“, titelt das ROBERT KOCH-INSTITUT (2009) in seiner Pressemitteilung zur Zahngesundheit in Deutschland. Die hohen Prävalenzangaben von Zahn-, Mund- und Kiefererkrankungen und daraus potentiell resultierende odontogene Infektionen zeigen die hohe Relevanz dieser Erkrankungen für die zahnärztliche Versorgung.

Odontogene Infektionen sind polymikrobielle Entzündungen dentogener oder parodontaler Genese, die sich regional, hämatogen oder lymphogen ausbreiten können. Um eventuelle schwere Komplikationen wie die Ausbreitung der Infektion innerhalb der Gesichtsweichteile zu vermeiden, ist eine frühzeitige Behandlung dieser Erkrankungen unausweichlich. Neben der chirurgischen Intervention stellen Antibiotika eine häufige adjuvante Therapiemaßnahme dar und sind daher aus dem Versorgungsalltag nicht mehr wegzudenken. Die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) spricht in ihrer Resistenzstudie aus dem Jahr 2010 hinsichtlich des auch in Deutschland zu verzeichnenden Anstiegs der Antibiotikaresistenz mancher bakterieller Erreger von einer Besorgnis erregenden Situation (KRESKEN et al., 2010). Auch trotz rückläufiger Tendenz bei bestimmten Erregern ab dem Jahre 1984 habe es einen erneuten Zuwachs an Resistenzen trotz neuartiger Antibiotika wie Carbapeneme und Fluorchinolone gegeben (KRESKEN et al., 2000). Eine Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie wurde entwickelt, die umfassende Maßnahmen zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen festlegt und bis zum Jahr 2013 praktisch umgesetzt werden soll (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT, 2011).

Auch in der medizinischen beziehungsweise zahnmedizinischen Fachliteratur wird immer wieder diskutiert, ob Antibiotika übermäßig häufig bei nicht ausreichender Indikation verordnet werden, und somit eine vermeidbare Gefahr bakterieller Resistenzen gegenüber antiinfektiven Therapien entsteht (WISE, 2002, VAN DE SANDE-BRUINSMA et al., 2008, BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT, 2011). Nicht nur die Therapiehäufigkeit, sondern auch eine nicht

erregerspezifische Wahl des Chemotherapeutikums, sowie inadäquate Dauer und Konzentration einer Antibiotikatherapie sind weitere Risikofaktoren für das Entstehen einer Antibiotikaresistenz. Eine unzureichende Compliance von Patienten, die zu Dosierungsfehlern führen kann, stellt ebenfalls einen begünstigenden Faktor in der Resistenzentwicklung dar. Die Veränderung der Resistenzsituation bietet Diskussionsgrundlage für die tatsächliche Effizienz der angewandten Antibiotikatherapien.

In der internationalen Literatur finden sich zu dieser Thematik zahlreiche Studien, deren Ergebnisse sich hinsichtlich der aufkommenden Erregerspektren und ihrer antimikrobiellen Empfindlichkeit im Allgemeinen auf ein regionales Patientengut beziehen. Nach VAN DE SANDE-BRUINSMA (2008) korreliert die Variation der Antibiotikatherapien mit der Entstehung von Resistenzen auf Länderebene. Diese Arbeit erfasst die Ergebnisse internationaler Studien und gibt einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand und die daraus resultierenden Therapie-ansätze.

.

2 Literaturübersicht

2.1 Odontogene Infektionen

Zu einer der häufigsten Erkrankungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zählen odontogene Infektionen. Sie werden hauptsächlich durch Bakterien, aber auch durch Viren, Pilze oder Protozoen verursacht (PIESOLD et al, 1999, SCHMELZLE und HEILAND, 2009). Das folgende Kapitel soll einen Überblick über die Pathogenese, das Erregerspektrum und die Therapie von odontogenen Infektionen geben.

Eine Infektion ist als ein pathologischer Prozess definiert, der durch das Eindringen und Vermehren von Krankheitserregern in ein Gewebe oder einen Organismus entsteht (SCHMELZLE und HEILAND, 2009).

Odontogene Infektionen können dentogener oder parodontaler Genese sein und in eine akute oder chronische Verlaufsform unterteilt werden. Diese Entzündungen sind polymikrobieller Art und werden durch aerobe, fakultativ anaerobe und obligat anaerobe Pathogene hervorgerufen (SOBOTTKA et al., 2002, STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004, CACHOVAN et al., 2009 und 2011).

2.1.1 Pathogenese

Ungenügende Mundhygiene stellt eine Prädisposition für die Entstehung und Ausbreitung einer odontogenen Entzündung dar (SEPPÄNEN et al., 2011). Nach BAKATHIR et al. (2009) kommen sie häufig in Verbindung mit sozialer Benachteiligung und Tabakkonsum vor. Einer odontogenen Infektion können, durch eine nekrotische Pulpa hervorgerufene, apikale Parodontitiden, parodontale Läsionen, Perikoronitiden, infizierte Zysten, infizierte Wurzelreste und Extraktionen zugrunde liegen (SOBOTTKA et al., 2002, STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004, SCHMELZLE und HEILAND, 2009). Nach KOHLI et al. (2009) entstehen die meisten odontogenen Infektionen infolge einer apikale Parodontitis und sind seltener durch parodontale Läsionen bedingt (SEPPÄNEN et al., 2011). Sie können oftmals vielmehr einen beeinflussenden Faktor in der Entwicklung der Infektionskrankheit darstellen.

Pyogene Infektionen, die vestibulär oder im Bereich des Alveolarfortsatzes auftreten, entwickeln sich meistens zu einem Abszess, einer membranbegrenzten Pusansammlung in einem durch Nekrose entstandenen Hohlraum (KOHLI et al., 2009, SCHMELZLE und HEILAND, 2009). Die unterschiedlichen Phasen fortschreitender odontogener Entzündungen sind wie folgt unterteilt und lokalisiert. In der parodontalen Phase ist der betroffene Zahn perkussionsempfindlich und durch einen verbreiterten Parodontalspalt erhöht. Das Fortschreiten der Entzündung führt zur Pusansammlung im Wurzelspitzenbereich. Weitere Symptome dieser enossalen Phase sind ansteigende Schmerzen und Fieber. Die Ausbreitung der eitrigen Entzündung durch die Kortikalis zusammen mit einer Weichteilschwellung und einer möglichen Lymphadenitis werden als subperiostale Phase bezeichnet. In der submukösen Phase durchdringt Pus das Periost, wodurch die zuvor sehr starken Schmerzen nachlassen, aber eine zunehmende fluktuierende Weichteilschwellung imponiert (CACHOVAN, 2006). Infektionen im Oberkiefer, wie auch im Unterkiefer treten gleichermaßen häufig auf. Die verantwortlichen Zähne sind allerdings im Oberkiefer die Front- und Eckzähne, während im Unterkiefer die Molaren meist als Ursache gelten. Zudem treten Infektionen der Logen vermehrt im Unterkiefer auf (SCHMELZLE und HEILAND, 2009).

Bei der Therapiewahl ist zu berücksichtigen, ob es sich um eine lokale oder um eine extendierende schwere Infektion handelt. Eine sich ausbreitende, schwerwiegende Infektion kann zu einer Osteomyelitis, Atemnot, einer Mediastinitis, einer nekrotisierenden Fasziitis, einer Einbindung wichtiger Blutgefäße, Hirnabszessen, einer Septikämie und einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen (AL NAWAS et al., 2009, KOHLI et al., 2009, CACHOVAN et al., 2011).

In der Literatur findet man bezüglich der Inzidenz odontogener Infektionen unterschiedliche Ergebnisse. Einige Autoren beschreiben eine höhere Inzidenz odontogener Infektionen bei Männern als bei Frauen (KOHLI et al., 2009). Auch in einer aktuellen klinischen Untersuchung von CACHOVAN et al. (2012) überwog die Anzahl männlicher Patienten. Andere hingegen erkannten in den jeweiligen Untersuchungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten keinen signifikanten Unterschied (REGA et al., 2006). Bei dentogenem Ursprung liegt

nach KOHLI et al. (2009) die Ursache der Infektion vorwiegend bei den Molaren im Unterkiefer.

2.1.2 Erregerspektrum

In der gesunden Mundhöhle findet sich eine Vielfalt von Mikroorganismen wie Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen sowie Viren, die nicht zwangsläufig mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden müssen. Einen großen Anteil der oralen Mikroflora bilden gram-positive vergrünende, also alphahämolysierende Streptokokken und nichthämolysierende Streptokokken (EICK et al., 2000). Die gram-negativen Kokken *Neisseria spp*. lassen sich auf der sauberen Zahnoberfläche nachweisen, beziehungsweise besiedeln die Zahnoberfläche schon im frühen Stadium der Plaquebildung, während die gram-positiven Stäbchen *Actinomyces spp.* besonders in der approximalen Zahnplaque und im Sulcus zu finden sind. Die fakultativ anaeroben gram-negativen Stäbchen *Hämophilus spp.* lassen sich im Speichel und ebenfalls auf der Zahnoberfläche nachweisen. Im anaeroben Bereich bilden gram-negative Stäbchen wie *Prevotella spp*., *Porphyromonas spp*. und *Bacteroides fragilis* einen großen Teil der oralen Mikroflora. Außerdem gehören die gram-positiven Stäbchen *Eubacterium spp*. und *Lactobacillus spp*. ebenfalls zur physiologischen Mundflora. *Lactobacillus spp*. werden insbesondere bei fortgeschrittenen kariösen Läsionen vorgefunden. Aus der Gruppe der Pilze seien hier *Candida spp*. sowie aus der Gruppe der Viren der *Herpes simplex* als die häufigsten Vertreter in der Mundhöhle erwähnt (MARSH und MARTIN, 2003).

Bei odontogenen Infektionen handelt es sich meist um eine Mischflora aus Aerobiern und Anaerobiern. Das polymikrobielle Erregerspektrum besteht überwiegend aus Anaerobiern (GILMORE et al., 1988, MOENNING et al., 1989, ECKERT et al., 2005, KURIYAMA et al., 2007, CACHOVAN et al., 2011). In der Regel finden sich in Proben drei bis sechs verschiedene Keimarten (AL NAWAS et al., 2002, CACHOVAN et al., 2011). STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS (2004) geben mit zwei bis sechs Isolaten pro Probe im Durchschnitt ähnliche Werte an. In einer von ECKERT et al. (2005) durchgeführten Studie wurden mikrobiologisch in 40% aller untersuchten Fälle anaerobe Keime als ausschließliche Erreger festgestellt. EICK et al. (2000) wiesen bei nur 14% ausschließlich anaerobe, bei 23% ausschließlich aerobe und bei 63% eine Mischflora aus aeroben sowie

anaeroben Bakterien nach. Dieser Untersuchung nach treten bei odontogenen Infektionen im Nachweis neben den in der Mundhöhle physiologisch auftretenden alphahämolysierenden und nichthämolysierenden Streptokokken auch betahämolysierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) auf. Ebenfalls zahlenmäßig häufig vertreten sind *Staphylococccus spp.*, *Neisseria spp.* und im anaeroben Bereich schwarz pigmentierte *Prevotella spp*, nicht pigmentierte *Prevotella spp*., *Fusobacterium spp*., *Porphyromonas spp*., *Peptostreptococcus spp*. (EICK et al., 2000). In der Studie von SOBOTTKA et al. (2002) traten in odontogenen Abszessen hauptsächlich Bakterien der Gruppe *Streptococcus viridans spp*. und *Prevotella spp*. auf.

Entgegen der eben beschriebenen überwiegend aus Anaerobiern bestehenden Mikroflora beschreiben andere wenige Autoren eine Dominanz an Aerobiern gegenüber den Anaerobiern (REGA et al., 2006, KOHLI et al., 2009). Diese Differenzen sind auf unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Typisierung der Erreger zurückzuführen. Verbesserungen in der mikrobiologischen Analytik zeigen heute eine Prävalenz an Anaerobiern (KURIYAMA et al., 2007, CACHOVAN et al., 2011). Ein Abstrich, wie er in manchen Studien genommen wird, kann mit Keimen der Haut kontaminiert sein und auch die geringste Zufuhr an Sauerstoff kann letzten Endes zu einer Dominanz aerober Bakterien führen (MOENNING, et al., 1989, REGA et al., 2006). Nach STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS (2004) wurde aufgrund inadäquater Probenentnahme und des Transports der Keime und unzulänglicher Labortechniken bisher häufig die Anwesenheit der Anaerobier in dentoalveolären Abszessen unterschätzt. Infolge eines möglichen Synergismus der Erreger zeigen polymikrobielle Infektionen eine höhere Pathogenität als Monoinfektionen (MOENNING et al., 1989, STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004). Dessen ungeachtet gelten obligat anaerobe gram-negative Stäbchen als potentiell krankheitserregender als fakultativ oder obligat anaerobe gram-positive Kokken (STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004). Zudem lässt sich festhalten, dass viele der Keimarten als Teil der normalen menschlichen Mundflora gelten und erst unter veränderten Bedingungen wie beispielsweise einer nekrotischen Pulpa einen pathogenen Charakter erlangen können (MOENNING et al., 1989). Tabelle 1 zeigt in Anlehnung an ECKERT et al. (2000 und 2005) und MARSH und MARTIN (2003) eine Auswahl an relevanten bakteriellen Infektionserregern.

Tabelle 1 Auswahl relevanter bakterieller Infektionserreger

Anaerobier	Aerobier

Gram-negative Stäbchen
 	
Prevotella spp.
• P. intermedia
• (früher Bacteroides intermedius/ melaninogenicus)
• P. oralis
• P. oris
• P. buccalis
• P. nigrescens
• P. denticola
• und andere
 	
Porphyromonas spp.
• P. endodontalis
• P. gingivalis
• und andere
 	
Fusobacterium spp.
• F. nucleatum
• F. periodonticum
• und andere
 	
Bacteroides spp.
• B. fragilis
• B. gracilis
• und andere
	Gram-positive Kokken
	
	Alphahämolysierende Streptokokken (Viridans-Gruppe)
	• S. mutans-Gruppe
	  ○ S.mutans
	  ○ S. sobrinus
	• S. anginosus-Gruppe
	  ○ S. intermedius
	  ○ S. constellatus
	  ○ S. anginosus
	• S. salivarius-Gruppe
	  ○ S. salivarius
	  ○ S. vestibularis
	• S. sanguinis-Gruppe
	  ○ S. sanguinis
	  ○ S.parasanguinis
	• S. mitis-Gruppe
	  ○ S. mitis
	  ○ S. oralis
	
	Betahämolysierende Streptokokken
	• S. pyogenes
	• S. anginosus-Gruppe
	
	Staphylokokkus spp.
	• Staphylokokkus aureus
	• S. epidermidis
	• und andere

Gram-positive Stäbchen Eubacterium spp. • E. aerofaciens • E. lentum • und andere Actinomyces • A. israeii • A. naeslundii • und andere	*Gram-negative Kokken* Neisseria spp. • N. subflava • N. sicca • N. mucosa • und andere
Gram-positive Kokken Peptostreptococcus spp. • P. micros • P. prevotii • P. anaerobius • und andere	

2.1.3 Therapie

Die Therapie odontogener Infektionen beruht neben der symptomatischen Therapie in erster Linie auf der Eliminierung der Erreger. Das Therapiespektrum umfasst demzufolge eine Wurzelkanalbehandlung mit desinfizierenden Spüllösungen bei einer apikalen Parodontitis, die Inzision und Drainage von Pus, Zystektomien, systematische Parodontalbehandlungen oder auch die Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne (KURIYAMA et al., 2000a, FOUAD, 2002, STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004). Die chirurgische Intervention in Form einer Inzision und Drainage bei pyogenen Infektionen kann ausreichen, um eine Abheilung zu erzielen, sodass eine zusätzliche Antibiotikatherapie nicht zwingend erforderlich ist (KURIYAMA et al., 2000b, ISLA et al., 2005, AL NAWAS et al., 2009). Risikofaktoren wie ein reduzierter Allgemeinzustand und Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Arteriosklerose, Bindegewebserkrankungen, kardiologische, neurologische oder nephrologische Erkrankungen und das Risiko einer Bakteriämie machen eine Antibiotikatherapie häufig aber unabdingbar (AL NAWAS et al., 2009). Zusätzliche Befunde wie extraorale Schwellungen, Schmerzen, Fieber, Kieferklemme, Einbeziehung der Faszien und Logen, Lymphknotenschwellungen, bis hin zu respiratorischen Komplikationen können lebensbedrohlich werden und erfordern somit eine ausgedehnte Behandlung einschließlich antimikrobieller Abdeckung (FOUAD, 2002). Ansonsten besteht die Gefahr einer Bakteriämie mit Befall anderer Organe, die mitunter auch zu einer Septikämie führen kann (PARAHITIYAWA et al., 2009).

In den meisten Fällen erfolgt eine kalkulierte Antibiotikatherapie. Eine Kultivierung der Bakterien und eine Empfindlichkeitsprüfung sind indiziert, wenn durch eine kalkulierte Antibiotikatherapie nur eine unzureichende Wirksamkeit erreicht wird, der Patient immungeschwächt ist oder sich die Infektion schnell ausbreitet. Dadurch ist ein erregerspezifischer Nachweis möglich und es werden eventuelle Resistenzen festgestellt. (STEFANOPOULOS und KOLOKOTRONIS, 2004). Ein für die Behandlung schwerer odontogener Infektionen negativ beeinträchtigender Umstand wurde in den von AL NAWAS und MAEURER (2008) gewonnenen mikrobiellen Isolaten erkannt. Demzufolge sind Erreger einer schwerwiegenden odontogenen Infektion gegenüber klassischen Penicillinen häufiger resistent als Mikroorganismen lokaler Infektionen.

Bleibt bei bestehender Infektion eine Therapie aus, führt dies zu einer stärkeren systemischen Körperabwehr, und hat einen höheren CRP- (c-reaktives Protein) und WBC-Wert (white blood cell = Anzahl der weißen Blutkörperchen) zur Folge. Beide Werte dienen als Entzündungsparameter. Ohne zusätzliche Therapieformen ist eine Antibiotikatherapie als nicht indiziert und uneffektiv anzusehen (MATTHEWS et al., 2003, SEPPÄNEN et al., 2011).

2.2 Antibiotika

Als Antibiotika bezeichnet man antibakteriell wirksame Substanzen, die seit vielen Jahren, vornehmlich in der Medizin, Anwendung finden. Sie werden von Pilzen und Bakterien auf natürliche Weise gebildet. Pilze der Gruppe Aspergillales und Actinomyceten sowie Streptomyceten gehören zahlenmäßig zu den produktivsten Organismen, wobei letztere die größte Vielfalt hervorbringen. Zudem werden synthetisch gewonnene antimikrobielle Chemotherapeutika produziert und im Allgemeinen ebenso als „Antibiotika“ umschrieben. Sie werden stetig neu entwickelt und eingesetzt, um dem zahlenmäßig großen Bedarf abzudecken und den sich ebenfalls weiter entwickelnden Resistenzen der Bakterien entgegenzutreten. Auch wenn bereits über 10.000 verschiedene antibiotische Wirkmechanismen und 2000 verschiedene Antibiotika bekannt sind, finden nur ungefähr 50 Antibiotika therapeutische Anwendung (SCHINK, 2007). Die Einteilung der Antibiotika-Gruppen erfolgt nach ihrem Wirkspektrum und ihrer Pharmakokinetik beziehungsweise Pharmakodynamik.

Bei der kalkulierten antibiotischen Therapie, wie sie in der hausärztlichen und zahnärztlichen Praxis die Regel ist, ist es von hoher Bedeutung, dass der verschreibende Arzt einige Grundsätze beachtet. Dazu zählen eine rechtfertigende Indikation, die Berücksichtigung der häufigsten Erreger für die jeweilige Infektion, die Einbeziehung des Zustandes des Patienten und die korrekte Wahl des Antibiotikums hinsichtlich seines Wirkspektrums, der effektiven Wirksamkeit, der Verträglichkeit und seiner Pharmakokinetik. Die Wirtschaftlichkeit sollte bei der Wahl von untergeordneter Bedeutung sein (ISLA et al., 2005, LODE et al., 2006,).

Im Folgenden sollen die Entwicklung der Antibiotika, die Wirkqualität und die jeweiligen Wirkmechanismen der einzelnen antibiotischen Arzneimittel genauer erläutert werden.

Geschichtliches

Nachdem im 19. Jahrhundert erkannt wurde, dass Mikroorganismen die Ursache von Infektionen darstellen, wurde begonnen mithilfe von Substanzen, wie beispielsweise Phenol als Antiseptikum, eine postoperative Septikämie zu vermeiden. Nachteil hierbei war die hohe Toxizität nicht nur gegenüber Bakterien, sondern auch eukaryotischer Zellen, sodass Paul Ehrlich die Notwendigkeit einer selektiven Toxizität formulierte. Die Erforschung der Struktur und des Metabolismus der Wirtszellen, wie auch der Pathogene, zeigte, dass die Wirkstoffe möglichst nur an den Zellen der Mikroorganismen ihre Wirkung entfalten sollten. Die bis dahin mit Quecksilberpräparaten behandelte Syphilis, konnte mit Salvarsan, einer organischen Arsenverbindung mit besserer Wirkung bei geringerer Toxizität therapiert werden. Die Entwicklung der antimikrobiellen Chemotherapie nahm ihren Lauf und schon zu der Zeit erkannte der Begründer der modernen Antibiotikatherapie Gerhard Domagk die Resistenzmechanismen von Mikroorganismen (BAUERNFEIND UND PETERS, 2001).

Zeitgleich dazu wurde die Erkenntnis gewonnen, dass Mikroorganismen oder ihre Stoffwechselprodukte andere Erreger hemmen können. Paul Vuillemin beschrieb 1889 den Zustand, in dem zwei Lebewesen im absoluten Gegensatz, das heißt in einer antagonistischen Beziehung stehen, als Antibiose (BAUERNFEIND UND PETERS, 2001).

Im Jahre 1928 beobachtete Alexander Fleming die Hemmung des Staphylokokkenwachstums durch ein Stoffwechselprodukt des Pilzes Penicillium notatum, was ihn veranlasste die Mechanismen zu erforschen (SCHINK, 2007). Die anfänglich befürchtete Fehlfunktion der körpereigenen Abwehr der Patienten blieb aus und das „Rohpenicillin“ hatte keinen Einfluss auf die Leukozyten. Penicillin fand ab 1944 als Antibiotikum seine Anwendung (BAUERNFEIND UND PETERS, 2001).

2.2.1 Wirkspektrum und Wirkqualität

Antibiotika besitzen ein bestimmtes Wirkspektrum und sind strukturspezifisch gegen Bakterienstämme einzusetzen. Chemisch verwandte Wirkstoffe einer Substanzklasse haben ein ähnliches Wirkspektrum. Während sogenannte Breitbandantibiotika, wie Tetracycline, gegen ein breites Spektrum verschiedener Bakterien wirksam sind, werden Schmalbandantibiotika, wie Nitroimidazole, gezielt gegen bestimmte Erreger eingesetzt.

Antibiotika werden bezüglich ihrer Wirkungsweise als bakterizid oder bakteriostatisch klassifiziert. Die Grenze dieser Einteilung ist von der jeweiligen Substanz, Dosierung, sowie der regelmäßigen Einnahme abhängig. Der Übergang ist dabei eher fließend. Die bakterizide Wirkung von Antibiotika ist im Gegensatz zur Bakteriostase irreversibel und führt zur Abtötung der empfindlichen Erreger. Primär bakterizide Chemotherapeutika sind, im Gegensatz zu sekundär bakteriziden Chemotherapeutika, nicht ausschließlich gegen proliferierende Keimspektren wirksam. Auch ruhende, nicht proliferierende Bakterien werden von primär bakteriziden Antibiotika abgetötet (HOF und DÖRRIES, 2009, FILLE et al., 2009). Hierzu zählen Penicilline, Cephalosporine, Gyrase-Hemmer, Aminoglykoside und Polymyxine (STILLE et al., 2005). Um eine bakterizide Wirkung handelt es sich definitionsgemäß, wenn 99% aller Bakterien einer Kultur nach sechs Stunden abgetötet wurden (FILLE et al., 2009). Die reversible Bakteriostase ist von einer ausreichenden Konzentration am Wirkort abhängig. Als Beispiele für bakteriostatische antibiotische Arzneimittel sind die Tetracycline, Makrolide, Chloramphenicol und Lincosamide zu nennen (STILLE et al., 2005). Für das Dosierungsintervall gilt, dass die Konzentration am Zielort kontinuierlich über der minimalen Hemmkonzentration liegen sollte. Die Behandlungsdauer sollte zwar ausreichend lang, aber so kurz wie möglich gehalten werden, um mögliche Resistenzen durch den Selektionsdruck auszuschließen.

Die Verabreichung des Antibiotikums kann sowohl enteral als auch parenteral erfolgen. In der ambulanten Behandlung wird die enterale, also die orale Gabe bevorzugt. Bei schweren Komplikationen, geschwächtem Immunsystem, Schluckstörungen, Erbrechen und Diarrhö beziehungsweise lebensbedrohlichen

Erkrankungen ist eine parenterale Gabe, zum Beispiel in Form intravenöser Injektionen, indiziert (LODE et al., 2006). Weiterhin kann auch eine lokale Applikation antimikrobieller Chemotherapeutika erfolgen, die den Vorteil hat, dass systemische Begleiterscheinungen entfallen und die bakterizide Wirkung gezielt und konzentriert erfolgt (FOUAD, 2002). Andererseits besteht bei lokaler Applikation ein erhöhtes Allergisierungspotential (FILLE et al., 2009).

2.2.2 Wirkmechanismen

Antibiotika beeinflussen zelluläre Strukturen und Mechanismen, die für Prokaryoten spezifisch sind und wirken somit nach dem Prinzip der selektiven Toxizität.

Störung der bakteriellen Zellwandsynthese

Die Störung der bakteriellen Zellwandsynthese hat eine sekundär bakterizide Wirkung und beruht auf der Störung der Mureinbiosynthese der Zellwand. Peptidoglykane (Mureine), die im Zellplasma synthetisiert und anschließend zur Zellwand transportiert werden, bieten für die Wirkstoffe verschiedene Angriffspunkte, um die Zellwandsynthese zu stören. Die Quervernetzung des Mureins wird gehemmt und die Zelle platzt aufgrund des hohen osmotischen Druckes im Zellinneren. Betalaktamantibiotika und Glykopeptid-Antibiotika greifen in die Zellwandsynthese ein (FILLE et al., 2009).

Störung der bakteriellen Folsäuresynthese

Bakterien müssen Folsäure selbst synthetisieren, die sie für die Nukleinsäuresynthese benötigen. Wird die Folsäuresynthese durch Sulfonamide oder Trimethoprim gestört, kommt es zu einer Störung des gesamten bakteriellen Stoffwechsels (HOF und DÖRRIES, 2009).

Hemmung der ribosomalen Proteinbiosynthese

Antibiotika, die die Proteinbiosynthese eines Bakteriums hemmen, wirken bakteriostatisch, indem sie ins Zellinnere gelangen und sich dort den Ribosomen anlagern. Hierdurch wird eine Störung der Transkription oder Translation erzielt. Die selektive Toxizität wird durch die unterschiedlichen Ribosomen in

eukaryotischen und prokaryotischen Zellen, erkennbar an den Sedimentationskoeffizienten der Ribosomen (80S- bzw. 70S-Ribosomen), erreicht. Zu diesen zählen: Tetracycline, Makrolide, Lincosamide, Lincomycine, Oxazolidinore, Chloramphenicol und Aminoglykoside.

Störung der bakteriellen Nukleinsäuresynthese

Antibiotika, die in die bakterielle DNA-Struktur eingreifen, wirken bakterizid. Durch die Hemmung der DNA-Gyrase, die für die regelrechte Struktur der DNA-Doppelhelix während der Replikation und Transkription sorgt, stören Fluorchinolone die DNA-Synthese. Nitroimidazole werden erst intrazellulär durch Enzyme des anaeroben Stoffwechsels aktiviert. Die anschließende Bindung an Thymidinnukleotide des DNA-Stranges verursacht ein fehlerhaftes Ablesen und infolgedessen DNA-Schäden (HOF und DÖRRIES, 2009). Sulfonamide und Trimethoprim hingegen wirken dadurch bakteriostatisch, dass sie die Bildung von Vorstufen in der Nukleinsäuresynthese hemmen. Ihr Wirkungsmechanismus wird als Antimetabolitenwirkung charakterisiert (MIMS et al., 2006).

Neben den einzelnen Wirkmechanismen der jeweiligen Wirkstoffe lassen sich bei einer kombinierten Antibiotikatherapie zwei Interaktionen unterscheiden. Ist die Summe der Einzelwirkungen der Arzneimittel geringer als ihre kombinierte Wirkung, handelt es sich um eine synergistische Kombination. Hingegen gilt eine Antibiotikakombination als antagonistisch, wenn die Wirksamkeit eines Wirkstoffes durch den jeweils anderen verringert wird (MIMS et al., 2006).

Nebenwirkungen

Toxische Nebenwirkungen sind von der therapeutischen Breite, also dem Abstand zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung, abhängig. Sie ist bei Betalaktamantibiotika vergleichsweise groß. Jedoch treten bei Betalaktamen, genauer den Penicillinen, häufig **allergische Reaktionen** zum Beispiel in Form von Urtikaria, Exanthemen, Ödemen und Fieber auf. Auch das Vorkommen eines anaphylaktischen Schocks wird in der Literatur beschrieben. Antibiotika beeinflussen zudem die physiologische Bakterienflora, wodurch **biologische Nebenwirkungen**, im Sinne einer Sekundärinfektion durch Pilze oder andere Bakterien, die Folge sein können (FILLE et al., 2009).

2.3 Resistenzen

Resistenz beschreibt die Widerstandsfähigkeit der Mikroorganismen gegenüber antibakteriellen Chemotherapeutika (PSCHYREMBEL, 2011). Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Resistenzformen und Resistenzmechanismen erläutert und anschließend Methoden der Empfindlichkeitsprüfung beschrieben.

Ein Bakterium gilt gegen eine antimikrobielle Therapie als resistent, wenn trotz therapeutisch ausreichender Konzentrationen an Chemotherapeutika die Hemmung der Vermehrung (Bakteriostase) oder die Tötung der Bakterien (Bakterizidie) nicht eintritt (HOF und DÖRRIES, 2009).

Für eine erfolgreich kalkulierte Therapie ist es wichtig, das Resistenzspektrum des Erregers zu kennen. Das Resistenzspektrum ist von der Anwendungshäufigkeit einer antimikrobiellen Chemotherapie abhängig. Diskrepanzen der Resistenzsituation verschiedener Länder belegen dieses (FILLE et al., 2009). Antibiotika haben nach WISE (2002) in den letzten 50 Jahren zwar möglicherweise einen der größten medizinischen Fortschritte erbracht, aber dieser Erfolg bringt auch eine übermäßig hohe Verordnungszahl und demzufolge eine Zunahme an Resistenzen mit sich.

2.3.1 Resistenzformen

Die Ursachen für Resistenzen sind vielfältig. Nach HOF und DÖRRIES (2009) ist eine Einteilung in drei Formen möglich. Die **natürliche (primäre) Resistenz** ist auf die genetisch bedingten Eigenschaften einer Bakterienart zurückzuführen. Die Pathogene sind grundsätzlich, ohne vorangegangene Therapie, gegenüber dem Antibiotikum unempfindlich. Dies sollte bei der Auswahl des Antibiotikums entsprechend berücksichtigt werden. Entsteht die Resistenz durch spontane Mutation einiger Individuen, die sich anschließend aufgrund des Selektionsdruckes unter Einwirkung des Chemotherapeutikums vermehren, spricht man von der **erworbenen (sekundären) Resistenz**. Ebenso ist es möglich, dass einzelne Stämme einer ursprünglich empfindlichen Bakterienart auch ohne vorangegangene Mutation unempfindlich sind, durch eine Chemotherapie selektioniert werden und so zu einer relevanten sekundären

Resistenz führen. Weiterhin differenzieren FILLE et al. (2009) zusätzlich die **übertragbare Resistenz** von den anderen Formen. Für einen Resistenzfaktor kodierendes extrachromosomales DNA-Material, welches sich in Plasmiden des Zellplasmas befindet, kann auf andere Bakterienarten übertragen werden. Neben der Transformation, das heißt der Aufnahme freier DNA, der Transduktion, genauer der Übertragung der DNA mittels Bakteriophagen, kommt hauptsächlich der Konjugation Bedeutung zu. Hierbei werden die Plasmide, sogenannte Resistenz-Transfer-Faktoren, über sogenannte Sex- Pili zweier Bakterien übertragen. Aufgrund der neu erworbenen genetischen Informationen können die vorwiegend gram-negativen Mikroorganismen mehrfachresistent (Multidrug-Resistance) gegen Antibiotika werden (FILLE et al., 2009). Wenn eine Bakterienart zwar die genetische Information für eine Antibiotikaresistenz besitzt, also beispielweise zur Produktion von Enzymen wie Betalaktamasen befähigt ist, diese Gene aber nicht ständig, sondern nur nach nicht ausreichend wirkungsvoller Antibiotikatherapie exprimieren, handelt es sich um eine indizierte Resistenz. Hierbei wird deutlich, wie bedeutsam die richtige Dosierung und Dauer einer antimikrobiellen Chemotherapie im Zuge der Resistenzvermeidung ist.

Die durch Mutation erworbene Resistenz lässt sich weiter in eine Einschritt- und Mehrschrittresistenz einteilen. Während bei der **Einschrittresistenz** nur eine Mutation der Mikroorganismen ausreicht, um gegen eine Therapie resistent zu sein, müssen bei der **Mehrschrittresistenz** mehrmalige Mutationen nacheinander auftreten, um gegen die antimikrobielle Therapie unempfindlich zu sein (THIEL und ROEWER, 2009).

Ist ein Bakterium nicht ausschließlich gegen ein Antibiotikum unempfindlich, sondern auch gegen in der Regel chemisch verwandte Chemotherapeutika resistent, liegt eine **Kreuzresistenz** vor (THIEL und ROEWER, 2009).

Betalaktamasen

Diese Enzyme inaktivieren Betalaktamantibiotika durch Hydrolyse des Betalaktamrings. Einige dieser Enzyme hemmen alle Betalaktamantibiotika, während andere nur selektiv auf Penicilline oder Cephalosporine (Penicillinasen) wirken. Die für Betalaktamasen kodierenden Gene sind auf Plasmiden oder

Chromosomen lokalisiert (MIMS et al., 2006). Die Empfindlichkeit der Antibiotika gegenüber den katalytischen Enzymen variiert; Ampicillin ist sehr empfindlich, wohingegen beispielsweise Ceftazidim und Cloxacillin eher stabil sind (MIMS et al., 2006).

2.3.2 Resistenzmechanismen

Mikroorganismen können auf vielfältige Weise der Antibiotikawirkung entgegenwirken. Diese Resistenzmechanismen sind wiederum bei antimikrobiellen Substanzen auf unterschiedliche Weise effektiv.

Produktion inaktivierender Enzyme

Zu den wichtigsten Enzymen, die durch Modifikation die antibakteriellen Wirkstoffe inaktivieren, gehören Betalaktamasen, aminoglykosidmodifizierende Enzyme, Chloramphenicol-Acetyltransferasen, und Erythromycin-Esterasen (FILLE et al., 2009, MIMS et al., 2006). Neben der bereits beschriebenen Betalaktamaseaktivität, wirken die aminoglykosidmodifizierenden Enzyme durch Phosphorylierung, Acetylierung oder Adenylierung des Aminoglykosid-Antibiotikums in der Zelle.

Veränderte Permeabilität der Zellhülle

Gram-negative Bakterien können durch Regulation spezifischer Proteinkanäle (Porine) in ihrer Zellmembran eine Permeabilitätsbarriere schaffen, sodass der aktive Transport hydrophiler Substanzen und die passive Diffusion gestört werden (HOF und DÖRRIES, 2009). Folglich können die Toxine nicht mehr in die Zelle gelangen, um dort an ein Zielmolekül zu binden.

Verändertes Zielmolekül

Bakterien sind in der Lage, die als Angriffspunkt dienenden Strukturen so zu modifizieren, dass die Arzneimittel nur noch eine geringe Affinität zeigen (MIMS et al., 2006). Die Aktivität von Gyrasehemmern (z.B. Fluorchinolone) kann verhindert werden, indem die Untereinheit A der DNA-Gyrase strukturell verändert wird.

Überproduktion der Zielmoleküle

Produzieren Bakterien Zielmoleküle, die den Antibiotika als Angriffsziele dienen, in übermäßiger Anzahl, bleibt die inhibierende Wirkung des Antibiotikums aus. Denn die höchstmögliche Arzneimittelkonzentration mag erreicht, aber dann nicht ausreichend sein, um die zunehmenden Zielmoleküle und somit die Bakterien hinreichend zu beeinträchtigen.

Erhöhte Zellausschleusung / aktiver Efflux

Proteine, die in die Zytoplasmamembran der Bakterien eingebaut sind, transportieren Antibiotika wieder aus der Zelle, sodass diese (Tetrazykline und Makrolide) ihre Wirkung nicht entfalten können (HOF und DÖRRIES, 2009).

2.4 Empfindlichkeitsprüfungen

Um ein Resistenzspektrum eines Erregers näher bestimmen zu können, werden Empfindlichkeitsprüfungen nach standardisierten Methoden durchgeführt. Hierbei ist die Verwendung einheitlicher Verfahren und genormter Bewertungsgrenzen für eine Validierung Vorraussetzung. Das vorwiegend gewählte Verfahren ist die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration. Das europäische System EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) setzt Standards und Bewertungsgrenzen in Form sogenannter *breakpoints* fest, die die Erreger den Kategorien *susceptible* (empfindlich), *intermediate* (intermediär empfindlich) und *resistant* (resistent) zuordnen. Die als *intermediate* eingestuften Erreger können noch gegen höhere Dosierungen oder an bestimmten Wirkorten empfindlich sein (MIMS et al., 2006). Empfindlichkeitsprüfungen werden entweder in Form eines Agar-Diffusionstests, eines Dilutionstests oder eines E-Tests durchgeführt.

Es sei erwähnt, dass allerdings die so ermittelten *in vitro* Empfindlichkeiten nicht zwangsläufig den *in vivo* Empfindlichkeiten entsprechen. Diese werden zusätzlich durch die pharmakologischen Eigenschaften des jeweiligen Wirkstoffes, die Resistenzmechanismen, den Infektionsort und das Infektionsausmaß sowie der Compliance des Patienten beeinflusst.

Minimale Hemmkonzentration

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist als diejenige kleinstmögliche Konzentration definiert, die die Vermehrung eines Bakteriums inhibiert (HOF und DÖRRIES, 2009). Die minimale Hemmkonzentration kann genutzt werden, um die minimale bakterizide Konzentration (MBK) zu definieren. Ein Antibiotikum gilt als bakterizid, wenn die MBK der minimalen Hemmkonzentration gleicht oder höchstens viermal so hoch wie die MHK ist (FOUAD, 2002). Nach der amerikanischen Definition der MBK müssen laut CLSI innerhalb von 24 Stunden 99,9% eines bestimmten Maßes eines Erregers abgetötet worden sein, wohingegen das Deutsche Institut für Normung e.V. sechs Stunden für die MBK vorgibt.

Nach FOUAD (2002) penetrieren Antibiotika innerhalb einiger Stunden in vitales Pulpagewebe und pararadikuläres Gewebe und erreichen dort ihre jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen, wohingegen Antibiotika devitales Pulpagewebe über Diffusion und somit erst nach Tagen erreichen.

Agar-Diffusionstest

Auf eine mit dem zu testenden Keim beimpfte Agarplatte werden mit Antibiotika getränkte Filterpapiere appliziert, deren Konzentration der jeweiligen höchstmöglich zu erzielenden Serumkonzentration entspricht. Das Antibiotikum diffundiert entsprechend dem Konzentrationsgefälle und es entsteht bei ausreichender Antibiotikakonzentration eine im Keimwachstum gehemmte Zone (HOF und DÖRRIES, 2009). Zu messender Parameter ist hier die nach 18-24 Stunden entstandene Hemmzonengröße, die in *susceptible*, *intermediate* und *resistant* entsprechend den Referenzhemmgrößen kategorisiert ist.

Dilutionstest

Mithilfe dieses Tests lässt sich die bereits beschriebene minimale Hemmkonzentration (MHK) und daraus resultierend auch die minimale bakterizide Konzentration (MBK) ermitteln, das heißt eine quantitative Angabe zur Empfindlichkeit machen. Von dem Testantibiotikum werden Verdünnungsreihen produziert, die für 18-24 Stunden mit einer definierten Menge des Testerregers inkubiert werden. Die stärkste Verdünnung, bei der noch immer

eine Wachstumshemmung makroskopisch erkennbar ist, gilt als MHK. Der ermittelte absolute Wert ist jedoch für den Therapieerfolg nicht immer aussagekräftig genug, da auch die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes diesen nicht unerheblich beeinflussen (HOF und DÖRRIES, 2009, MIMS et al., 2006).

E-Test

Bei dieser Methode werden Filterpapierstreifen, die mit den abgestuften Konzentrationen des Testantibiotikums gesättigt sind, auf eine mit dem Keim inokulierte Agarplatte gelegt und ebenfalls über Nacht inkubiert. Die niedrigste Konzentration, die das Wachstum hemmt, ist die MHK (MIMS et al., 2006).

2.5 Antibiotika in der Zahnmedizin

In einer wissenschaftlichen Stellungnahme der DGZMK (AL NAWAS et al., 2002) werden folgende Antibiotika als für die Zahnmedizin relevant beschrieben:

- Penicilline
- Cephalosporine
- Lincosamide
- Tetracycline
- Fluorchinolone
- Makrolide
- Nitroimidazole

Indikationen für eine Antibiotikatherapie

Antibiotika zählen zu den verordnungsstärksten Pharmaka (LODE et al., 2006). Um eine kalkulierte Antibiotikatherapie erfolgreich durchführen zu können, geben die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) Empfehlungen für die Gabe von Antibiotika bei folgenden Erkrankungen in der Zahnheilkunde.

Eine **apikale Parodontitis** und **Perikoronitis** erfordern nur bei zusätzlichen Begleiterscheinungen und allgemeinmedizinischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Alkoholabusus, kardiologischen, nephrologischen und neurologischen Erkrankungen, sowie Arteriosklerose und Kollagenosen eine Antibiotikatherapie. In diesen Fällen sollte gemäß der Stellungnahmen der Fachgesellschaften mithilfe von Aminopenicillin und einem Betalactamaseinhibitor oder bei etwaigen Unverträglichkeiten alternativ mit Clindamycin, einem Makrolid, oder Penicillin V therapiert werden. Ebenso sollte laut PEG auch bei einer **Dentitio difficilis**, wie auch bei **schweren dentogenen Abszessen** so verfahren werden (AL NAWAS et al., 2002, LODE et al., 2006).

Eine **aggressive Parodontitis** erfordert neben einer systematischen Parodontalbehandlung eine adjuvante antimikrobielle Chemotherapie mittels Metronidazol in Kombination mit einem Aminopenicillin oder eines Aminopenicillins, welches zudem mit einem Betalaktamaseinhibitor kombiniert ist, Metronidazol in Kombination mit Ciprofloxacin oder aber Doxycyclin. Als Alternativen werden Clindamycin oder Azithromycin aufgeführt.

Bei der **akuten nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis** (ANUG) wird in schweren Fällen eine Behandlung mit Phenyoxymethylpenicillin (Penicillin V) und Metronidazol oder alternativ mit Clindamycin empfohlen.

Liegt eine akute eitrige Form der **Sialadenitis** vor, ist die konservative Therapie maßgeblich. Eine unterstützende antibiotische Therapie kann mithilfe von Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor, Clindamycin, oder einem Cephalosporin der Gruppe II oder III erfolgen.

Als Osteomyelitis bezeichnet man die infektiöse Entzündung des Knochenmarks. Im Kieferknochen tritt sie vorwiegend im Unterkiefer nach Extraktionen auf und ist meist durch eine chronische Verlaufsform charakterisiert (WAGNER et al., 2009). Die **akute Form der Osteomyelitis** beginnt im Knochenmark, kann sich über den gesamten Knochen ausbreiten und pyogene Abszesse sowie eine Nekrose des Knochengewebes können die Folge sein. Begleitende Symptome sind starke Schmerzen, Schwellungen, Schüttelfrost und Fieber. Die **chronische Form der Osteomyelitis** beschreibt den Zustand nach akuter Osteomyelitis oder entsteht als primäre chronische Osteomyelitis. Hierbei treten Beschwerden meist in

abgeschwächter Form auf. Bei einer akuten oder chronischen Osteomyelitis empfiehlt die DGZMK Clindamycin und Penicillin. Die chirurgische Intervention bildet aber Grundlage der Therapie.

Die zervikofaziale Form der **Aktinomykose** ist eine chronische granulomatöse Erkrankung und wird durch den Erreger Actinomyces israelii ausgelöst, der meist gegen Penicillin empfindlich ist (KORDES et al., 2004). Als Ausweichtherapie werden Doxycyclin, Clindamycin oder ein Cephalosporin der zweiten Generation, insbesondere Cefoxitin, empfohlen. Aufgrund der schlechten Penetration in das entzündete Gewebe wird eine lang andauernde und hoch dosierte antimikrobielle Therapie erforderlich.

Hinsichtlich einer **antibiotischen Prophylaxe** liegen kontroverse Stellungnahmen vor. Die DGZMK weist darauf hin, die Indikation am Operationsverlauf, der möglichen individuellen Risikofaktoren, der Wunddrainage und -kontamination abzuwägen. Hier empfiehlt sich eine kurzzeitige Prophylaxe am vorherigen Tag mit Penicillinen, Cephalosporinen oder Clindamycin (AL NAWAS et al., 2002). Auch REN und MALMSTROM (2007) betonen die Notwendigkeit einer individuellen, patientenbezogenen Entscheidung, ob eine präoperative Antibiotikatherapie bei chirurgischer Entfernung der dritten Molaren sinnvoll ist. Ihre Metaanalyse lässt die Wirksamkeit der antimikrobiellen Prophylaxe im Sinne einer geringeren Inzidenz von Wundinfektionen und Alveolitis sicca zwar erkennen, dennoch sollte der Nutzen höher liegen als die Risiken einer Antibiotikaprophylaxe. Dieses kann nach REN und MALMSTROM (2007) auch bei weiteren Faktoren wie unzureichender Mundhygiene, Tabakkonsum und hohem Alter unter Umständen gegeben sein. In einer 2012 überarbeiteten Stellungnahme der DGZMK hierzu wird eine adjuvante antibiotische Therapie empfohlen. SANCHO-PUCHADES et al. (2009) hingegen schlussfolgern, dass nicht jeder oralchirurgische Eingriff eine präoperative antimikrobielle Abdeckung erfordert und neben dem Patientenzustand auch beispielweise der Schweregrad der durchgeführten Osteotomie beachtet werden muss. Wenn eine Antibiotikatherapie doch angezeigt sein sollte und alle Kriterien berücksichtigt werden, wird eine Einzeldosistherapie eine Stunde vor dem Eingriff, maximal 24 Stunden vorher, empfohlen (REN und MALMSTROM, 2007, SANCHO-PUCHADES et al., 2009).

Nach SOBOTTKA et al. (2002) und KURIYAMA et al. (2000a) ist die Therapie einer schweren orofazialen odontogenen Infektion mit Erythromycin, Tetracyclinen und Levofloxacin nicht empfehlenswert. Die folgende Tabelle enthält in Anlehnung an die DGZMK (AL NAWAS et al., 2002) und PEG (LODE et al., 2006) eine Auswahl an oralen Antibiotika und ihre jeweiligen von der DGZMK empfohlenen täglichen Dosierungen.

Tabelle 2 Auswahl an oralen Antibiotika und Dosierungsempfehlungen der DGZMK

Substanzgruppe	Wirkstoff	Dosierung [Anzahl pro Tag * mg]
Aminopenicillin	Ampicillin	3*1000
	Amoxicillin	3*750
Aminopenicilline + ß-Laktamaseinhibitor	Ampicillin + Sulbactam	3*500
	Amoxicillin + Clavulansäure	3*625
Lincosamide	Clindamycin	3*300
Cephalosporine II/III	Cefuroximaxetil	2*250
	Loracarbef	2*400
	Cefpodoxim	2*200
	Cefetamed	2*500
	Ceftibuten	2*400
	Cefixim	2*200
Tetracycline	Doxycyclin	2*100
Makrolide	Roxythromycin	1*300
	Clarithromycin	2*250
	Azithromycin	1*500
	Erythromycin	3*500
Fluorchinolone III/ IV	Levofloxacin	1*500
	Moxifloxacin	1*400
Nitroimidazol	Metronidazol	3*400

2.5.1 Penicilline

Das Penicillin, welches unter anderem von Penicillium notatum und Penicillium chrysogenum produziert wird, ist bedeutend und maßgebend für die Neuentwicklung von Antibiotika. Grund hierfür ist die vielfältige Einsetzbarkeit und in der Regel gute Verträglichkeit beim Menschen. Die zu den natürlichen

Penicillinen zu zuschreibenden Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin) und Penicillin G (Benzylpenicillin) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Magensäurestabilität. Während Penicillin V stabil ist und somit oral in Tablettenform eingenommen werden kann, muss Penicillin G intravenös oder intramuskulär injiziert werden, um die gleiche Serumkonzentration zu erzielen (MOENNING et al., 1989).

Spaltet man das Molekül, und substituiert die Seitenketten der entstehenden 6-Aminopenicillansäure mittels Säurechloride, entstehen etliche, verschiedene Derivate des Penicillins. Diese haben den Vorteil unterschiedlichster Wirkspektren, also gegen verschiedene Erreger einsetzbar zu sein und somit eine wirkungsvollere Therapie zu ermöglichen. Hierzu trägt auch die Unempfindlichkeit mancher semisynthetischen Derivate wie Oxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin gegenüber Penicillinase bei (SCHINK, 2007). Penicillinase, ein von Bakterien gebildetes Enzym der Betalaktamasen-Gruppe, spaltet den Betalaktamring hydrolytisch, wodurch Penicillin unwirksam wird.

Die Wirkungsweise der Penicilline und ihrer Derivate beruht, wie bei allen Betalaktamantibiotika, auf der Störung der bakteriellen Zellwandsynthese. Die Bindung an Penicillin-bindende Proteine verhindert die abschließende Quervernetzung des Mureins (MIMS et al., 2006). Die Bakterizidie ist bei allen Betalaktamantibiotika von der Dauer der Therapie abhängig (LODE et al., 2006). Penicilline werden in den Nieren metabolisiert. In der nachstehenden Tabelle sind in Anlehnung an HOF und DÖRRIES (2009), LEVI und EUSTERMAN (2011) und MOENNING et al. (1989) die Penicillinderivate in ihren Substanzklassen unterteilt und zusammen mit ihren Wirkspektren dargestellt.

Tabelle 3 Penicillin-Derivate

Substanzklasse	Wirkstoff	Wirkspektrum
Natürliche Penicilline	Penicillin G Penicillin V	Gram-positive Bakterien
Halbsynthetische penicillinaseunempfindliche Penicilline	Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin, Oxacillin Methicillin	Gram-positive Bakterien
Halbsynthetische Aminopenicilline	Amoxicillin, Ampicillin	Gram-positive Bakterien, Gram-negative Bakterien
Halbsynthetische Carboxypenicilline	Carbenicillin, Ticarcillin	Gram-positive Bakterien, verbesserte Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien (einschließlich vieler anaerober Spezies, die für odontogene Infektionen charakteristisch)
Halbsynthetische Acylureidopenicilline	Mezlocillin, Piperacillin Azlocillin	

Aminopenicilline

Aminopenicilline haben ein breiteres Wirkspektrum als die natürlichen Penicilline, und gehören infolgedessen zu den Breitbandantibiotika. Sie sind Betalaktamasen gegenüber empfindlich, weshalb sie häufig in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren eingesetzt werden. Ihre bakterizide Wirkung erfolgt durch Hemmung der Zellwandsynthese, genauer der Hemmung der Transpeptidase. Hydroxyliert man Ampicillin, erhält man Amoxicillin, welches im Vergleich eine bessere gastrointestinale Resorption aufweist und somit oral eingenommen werden kann. Als Nebenwirkungen werden neben Hautexanthemen und Urtikaria, auch Diarrhö und Übelkeit angegeben. Auch ist eine membranöse Enterokolitis im Zusammenhang mit Ampicillin beschrieben worden (FILLE et al., 2009).

Betalaktamaseinhibitoren

Einige Infektionserreger, wie die anaeroben gram-negativen Stäbchen, genauer Prevotella spp., Fusobacterium spp. und Porphyromonas spp., aber auch orale Streptokokken und anaerobe gram-positive Kokken verfügen über Resistenzmechanismen (KURIYAMA et al., 2001). Sie produzieren die Enzyme Betalaktamasen, die durch Hydrolyse des Betalaktamringes die

Betalaktamantibiotika wie beispielsweise Ampicillin allein unwirksam machen. Infolgedessen werden einige Antibiotikapräparate kombiniert mit sogenannten Betalaktamaseinhibitoren verabreicht. Diese Enzyme, wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam sind selbst schwache Betalaktamverbindungen, die, ohne antibiotisch wirksam zu sein, an die Betalaktamase Enzyme binden und diese somit inaktivieren. Kombinationen, wie beispielsweise Amoxicillin-Clavulansäure oder Ampicillin-Sulbactam, sind so gegen Betalactamase produzierende Keimarten wirksam (LEVI und EUSTERMANN, 2011). Bei der Wahl des Inhibitors sind die unterschiedlichen Interaktionen der bakteriellen Enzyme mit den Betalaktamaseinhibitoren und ihre Wirkungsqualität zu beachten (HOF und DÖRRIES et al., 2009).

2.5.2 Cephalosporine

Die Cephalosporine, ebenso Vertreter der Betalaktame, sind prinzipiell gut verträglich und insbesondere die neueren Generationen besitzen ein geringeres Allergisierungspotential als vergleichsweise Penicilline. In einer Studie von AL QAMACHI et al. (2010) wird beschrieben, dass bei nosokomialen Infektionen möglicherweise eine antimikrobielle Resistenz auch mit der weitläufigen Verschreibung von Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation in Verbindung gebracht werden kann. Weiter wird hier die generelle empirische Anwendung von Cephalosporinen der zweiten Generation mit dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) in Verbindung gebracht. Der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) zufolge können die Cephalosporine ihrem Wirkspektrum entsprechend in Gruppen eingeteilt werden, in denen die enteralen und parenteralen Darreichungsformen außerdem unterschieden werden. In einer Empfehlung der PEG werden für den Einsatz oraler Cephalosporine die ersten drei Gruppen angegeben (VOGEL und SCHOLZ, 2002).

Cephalosporine der Gruppe I

Diese Gruppe, bestehend aus Cefalexin, Cefradin, Cefadroxil und Cefaclor, zeichnet sich durch eine hohe Aktivität gegen gram-positive Erregerspezies wie Streptokokken und eine geringere Wirkung auf *Enterobacteriaceae* und *Hemophilus influenza* aus (LODE et al., 2006). Cefadroxil wird erfolgreich bei

Hautinfektionen oder der Behandlung der Tonsillitis eingesetzt (STILLE et al., 2005).

Cephalosporine der Gruppe II

Im Vergleich zur ersten Gruppe zeigt zum Beispiel Cefuroximaxetil eine höhere Wirksamkeit gegen gram-negative Spezies bei gleichbleibend guter Wirksamkeit gegen gram-positive Keime. Erstgenanntes wird durch eine erhöhte Unempfindlichkeit gegen Betalaktamasen erzielt (LODE et al., 2006).

Cephalosporine der Gruppe III

Während die Wirksamkeit von bespielsweise Cefixim oder Ceftibuten im gram-negativen Bereich gut ist, variiert die Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien wie Staphylokokken und Streptokokken, wodurch der Einsatz bei, von diesen Erregern hervorgerufenen Infektionen vermieden werden sollte (LODE et al., 2006). Beide Wirkstoffe können insbesondere bei einer Penicillinunverträglichkeit bei der Tonsillitis sowie Atemwegsinfektionen zum Einsatz kommen (STILLE et al., 2005).

Cephalosporine der Gruppe IV und V

Zu der vierten Generation zählen Cefepim und Cefpirom. Ein Vertreter der fünften Generation ist Ceftobiprol. Diese Wirkstoffe sind ausschließlich parenteral verfügbar und werden nicht im zahnärztlichen Bereich angewandt, weshalb auf eine detaillierte Erläuterung an dieser Stelle verzichtet wird.

2.5.3 Lincosamide

Clindamycin, ein Vertreter der Lincosamide, ist nach Empfehlungen der DGZMK als Alternativpräparat anzusehen. Es bindet an die ribosomale 50S Untereinheit, stört die Bindung der Aminoacyl-t-RNA an die mRNA und beeinflusst somit die Proteinbiosynthese der Pathogene. Die bakteriostatische Wirkungsweise geht abhängig von der Konzentration und Empfindlichkeit der Erreger in die bakterizide Form über (STILLE et al., 2005).

Häufig ist die Einnahme von Clindamycin mit Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere die Beeinträchtigung der Darmflora und Diarrhö zu nennen. Als schwere Komplikation gilt die pseudomembranöse Enterokolitis, die durch die übermäßige Zunahme des nosokomialen Erregers *Clostridium difficile* und seinen Toxinen, als Folge einer antibiotische Abtötung der ebenfalls zur normalen Darmflora gehörenden, aber mit dem obigen Stäbchenbakterium konkurrierende Bakterien, entsteht (KURIYAMA et al., 2000a, SOBOTTKA et al., 2002, FOUAD, 2002, CACHOVAN et al., 2011).

2.5.4 Tetracycline

Zur Antibiotikagruppe der Tetracycline gehören Doxycyclin, Tetracyclin, Minocyclin, Oxytetracyclin, und Chlortetracyclin. Sie binden an die ribosomale 30s Untereinheit, verhindern so die Bindung der Aminoacyl-t-RNA an die ribosomale Bindungsstelle und hemmen dadurch die bakterielle Proteinbiosynthese. Da sie in die Wirtszellen gelangen können, ist die Wirkung gegen intrazelluläre Bakterien eine weitere Eigenschaft der Tetracycline. Die Substanzklasse hat eine sehr gute Gewebegängigkeit, sollte jedoch wegen möglicher Wechselwirkungen nicht zusammen mit Milch oder Calciumpräparaten eingenommen werden (AL NAWAS et al., 2002). Tetracycline sollten in der Schwangerschaft und bei Kindern aufgrund der Gefahr einer Knochenentwicklungsstörung und möglicher Braunfärbung der Zähne nicht verschrieben werden (MIMS et al., 2006). Anlässlich der Resistenzsituation werden Tetracycline jedoch nicht mehr als Standardtherapeutikum angesehen und empfohlen (AL NAWAS et al., 2002, SOBOTTKA et al., 2002).

2.5.5 Fluorchinolone

Synthetische Fluorchinolone lassen sich im Hinblick auf das Wirkspektrum und die Pharmakokinetik in vier Gruppen einteilen. Ihre bakterizide Wirkung ist stark konzentrationsabhängig (LODE et al., 2006). Eine gute gastrointestinale Resorption und Gewebegängigkeit ermöglichen jedoch eine orale Anwendung (AL NAWAS et al., 2002, CACHOVAN et al., 2009). Nach MIMS et al. (2006) nehmen sie durch die Hemmung bakterieller Enzyme wie der DNA-Gyrase (Gyrasehemmer) Einfluss auf die chromosomale Replikation. Fluorchinolone sind

wegen etwaiger Störung der Knorpelbildung bei Kindern, Schwangeren und Stillenden kontrainidziert. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen sind neurotoxische und photosensitive Reaktionen beschrieben worden (MIMS et al., 2006).

Norfloxacin (**Gruppe I)** ist wegen seiner Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae nur bei Harnwegsinfektionen, Enteritis und chronischer Prostatitis in Deutschland zugelassen (LODE et al., 2006). Gegen gram-positive Erreger ist es unwirksam.

Derivate der **Gruppe II** (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin) besitzen eine gute Gewebegängigkeit. Sie sind gegen gram-positive, insbesondere gegen anaerobe Bakterien unwirksam und können somit nicht als Standardtherapeutikum empfohlen werden (AL NAWAS et al., 2002, CACHOVAN, 2006). Diese Fluorchinolone sind zur Behandlung von Harnwegsinfektionen, Infektionen des Darmtrakts sowie der Prostata beziehungsweise Enoxacin auch für Infektionen der Atemwege sowie der Haut zugelassen.

Fluorchinolone der **Gruppe III** wie Levofloxacin sind im Vergleich zu beiden obigen Gruppen wirksamer gegen gram-positive Keime wie Staphylokokken und Streptokokken. Ihre Indikation liegt unter anderem in der Behandlung von Weichteil- und Hautinfektionen.

Moxifloxacin gehört zu **Gruppe IV** und besitzt verglichen mit Levofloxacin eine deutlich höhere Wirksamkeit gegenüber gram-positiven Erregern. Desweiteren weist es eine erhöhte Aktivität gegen anaerobe Keime (AL NAWAS et al., 2002), aber in Relation zu Ciprofloxacin und Levofloxacin eine verminderte Aktivität gegen gram-negative Erreger auf (LODE et al., 2006). Neben der hohen Bioverfügbarkeit besitzt Moxifloxacin eine hohe Halbwertszeit und eine gute Gewebegängigkeit (SOBOTTKA et al., 2002, CACHOVAN et al., 2009). Verglichen mit dem von der DGZMK genannten Mittel der Wahl Amoxicillin-Clavulansäure stellt Moxifloxacin eine vielversprechende Alternative dar und aus pharmakokinetischer Sicht ist eine Einzeldosistherapie möglich (AL NAWAS et al., 2009, CACHOVAN et al., 2011).

2.5.6 Makrolide

Die bakteriostatische Wirkung der Makrolide ist auf eine Bindung an die ribosomale 50s Untereinheit und daraus folgender Blockierung der Translokation zurückzuführen. Neben Erythromycin gehören Clarithromycin, Azythromycin, Roxythromycin und Spiramycin der Gruppe der Makrolide an.

Die Verträglichkeit ist unterschiedlich und Nebenwirkungen in Form von gastrointestinalen oder hepatischen Beschwerden sind nach längerer, hochdosierter Einnahme nicht selten (LODE et al., 2006). Erythromycin zeigt allerdings eine vergleichsweise geringere Verträglichkeit, ungünstigere Bioverfügbarkeit und kürzere Halbwertszeit als die anderen Derivate. Bei den Makroliden muss eine etwaige Interaktion mit anderen, ebenso in der Leber metabolisierten, Arzneimitteln beachtet werden.

2.5.7 Nitroimidazole

Nitroimidazole beziehungsweise Metronidazol sind nur bei obligat anaeroben Bakterien wirksam. Grund hierfür ist das niedrige Redoxpotential, mit dem diese Erreger die Nitrogruppe der Antibiotika reduzieren und ihre reduzierte Form erst die bakterizide antimikrobielle Aktivität, im Sinne einer Beeinflussung der bakteriellen DNA, besitzt (MIMS et al., 2006). Zur Abdeckung des Spektrums oraler Streptokokken wird Metronidazol häufig in Kombination mit einem Penicillin verwendet (MOENNING et al., 1989, AL NAWAS et al., 2002). Die Verordnung sollte allerdings nur in Ausnahmen erfolgen, da gemäß DGZMK für Metronidazol in Tierversuchen mutagene und karzinogene Eigenschaften nachgewiesen wurden (AL NAWAS et al., 2002). Da Metronidazol gut resorbierbar ist, ist sowohl eine orale als auch intravenöse Verabreichung möglich (MIMS et al., 2006). Bei der Verschreibung sollte dringend auf eine Alkoholkarenz während der Antibiotikatherapie aufgrund etwaiger Interaktionen hingewiesen werden (AL NAWAS et al., 2002).

3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Zunahme von Resistenzen stellt ein Problem dar und wird in der Literatur diskutiert. Die Wirksamkeit antimikrobieller Agenzien kann nicht ausnahmslos als garantiert angesehen werden. So ist die Neuentwicklung weiterer, vielversprechender antimikrobieller Chemotherapeutika für pharmakologische Konzerne auch nicht immer rentabel (VAN DE SANDE-BRUINSMA et al., 2008).

Das Ausmaß von Antibiotikaresistenzen und die daraus resultierende Auswirkung auf die Wirksamkeit der antimikrobiellen Chemotherapeutika gilt es zu ermitteln. Ferner ist zu klären, welche Wirksamkeit der angewandten therapeutischen Maßnahmen hinsichtlich adjuvanter Antibiotikatherapie tatsächlich besteht und inwieweit bestimmte Antibiotika auch indiziert sind.

In der Literatur der letzten 25 Jahre sind zahlreiche Studien hinsichtlich odontogener Infektionen und ihrer Therapie mithilfe antimikrobieller Chemotherapeutika sowie das dadurch aufkommende Resistenzspektrum durchgeführt worden.
Die verschiedenen Auswahlkriterien schließen teilweise Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Erkrankungsformen in die jeweiligen Studien ein. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen können Abweichungen vorweisen, die nach KURIYAMA et al. (2000a) so beispielweise Diskussionen über Penicillin als mögliches Mittel der Wahl fortbestehen lassen.

Studien zu dieser Thematik weisen oft nur eine geringe Stichprobenanzahl auf, wodurch nur eine geringe Reliabilität gegeben ist. Zudem könnten weitere Parameter wie labortechnische Methoden die Resultate der Stichproben, die resultierenden Schlussfolgerungen und somit die Validität negativ beeinflusst haben.
Diese Metaanalyse soll eine querschnittsbildende Zusammenfassung der veröffentlichten Einzelstudien unter Einbeziehung geographischer Unterschiede ermöglichen, um den aktuellen Forschungsstand auf dem Gebiet der antibiotischen Therapie bei odontogenen Infektionen darzulegen.

4 Material und Methode

Literaturrecherche

Eine computerbasierte Literaturrecherche wurde über die Datenbanken Ovid Medline, Embase, PubMed durchgeführt. Folgende Suchbegriffe und Schlagwörter wurden in variierenden Kombinationen mit Operatoren und einem Trunkierungszeichen verbunden genutzt:

- Odonto*
- Infect*
- Antibiot*
- Suscept*
- Resist*

Durch Verwendung eines Filters, der die Publikationsjahre auf 1986 - 2011 eingrenzte, ergaben die Kombinationen der bereits beschriebenen Suchkriterien 233 Suchergebnisse. Um die Anzahl der Suchergebnisse weiter zu optimieren und die Auswahl zu präzisieren, wurden zunächst weitere Eingrenzungen durchgeführt. Ein weiterer Filter, der Duplikate ausschloss, führte zu 32 randomisierten kontrollierten Studien. Die Datenbanken gaben zu den betrachteten Abstracts noch weitere verwandte Titel an, die teils inhaltlich relevant erschienen und nach Möglichkeit eingeschlossen wurden. Während der Recherche für die Literaturübersicht fanden sich im Vorwege in den Referenzverzeichnissen der gelesenen Artikel und durch manuelle Suche weitere Studien. Hierbei, sowie bei den über Verweise in den Datenbanken gefundenen Artikeln handelte es sich häufig um in-vitro Studien. Nach Auswertung der Abstracts der Artikel ergab sich eine Auswahl von 48 relevanten Artikeln.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Prüfung der Volltexte dieser 48 Artikel ergab, dass weitere Artikel nicht die im Anschluss genannten Kriterien erfüllten oder aufgrund der Eingrenzung der betrachteten Antibiotika nicht mit in die Auswertung einfließen konnten: Arbeiten, die erst nach Erfassen der Volltexte eine mangelnde thematische

Übereinstimmung vorwiesen, sowie Arbeiten, die keine Empfindlichkeitsprüfungen enthielten, nicht zitierfähig waren oder vor 1986 veröffentlicht wurden, konnten ausgeschlossen werden. In die Auswahl wurden desweiteren nur deutsch- und englischsprachige Artikel einbezogen.

Die einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihres Studiendesigns untersucht. Studien, zur Wirksamkeit von Antibiotikatherapien bei odontogenen Infektionen, konnten zunächst alle in Betracht gezogen werden. Weitere Eckpunkte, die bewertet wurden, waren die Anzahl und Auswahl der Patienten, die in die Studien eingebunden wurden. Die Erläuterung der mikrobiologischen Techniken zur Keimbestimmung im Artikel, die mikrobiologischen Ergebnisse der Proben, also die Häufigkeitsverteilung der Keimarten, die untersuchten Antibiotika und die ermittelten Empfindlichkeiten der Erreger gegenüber der jeweiligen Antibiotika waren weitere Einschlusskriterien. Hier waren konkrete Angaben in Form totaler Zahlen zu der MHK oder Prävalenzangaben zur Empfindlichkeit notwendig, um für die Metaanalyse von Nutzen zu sein.

Als Schlussfolgerung mussten Studien aufgrund mangelnder inhaltlicher Übereinstimmung und methodischer Kriterien oder begrenztem Zugriff auf die Volltexte, ausgeschlossen werden. Daher konnten in die Metaanalyse 30 Studien einbezogen werden.

Die Vielzahl von Antibiotika, die weltweit bei odontogenen Infektionen eingesetzt werden, überschreitet die Möglichkeit einer erfassbaren und Erkenntnis bringenden Zusammenfassung der Studien. Somit war es erforderlich, die Prüfung auf die am häufigsten untersuchten Antibiotika zu begrenzen, um einen Vergleich zu ermöglichen. Mit dem Ziel einer übersichtlichen und aussagekräftigen Metaanalyse, wurde daraufhin eine Beschränkung und gleichzeitige Zuordnung der Antibiotika in Substanzgruppen vorgenommen. Die Zuteilung der Antibiotika erfolgte gemäß der wissenschaftlichen Stellungnahme der DGZMK zum Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis (AL NAWAS et al, 2002).

Die Empfindlichkeitsangaben wurden folglich zu den Substanzgruppen der Penicilline, Aminopenicilline, Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitoren, Lincosamide (Clindamycin), Cephalosporine I, Cephalosporine II, Cephalosporine

III, Tetracycline, Makrolide, Fluorchinolone I, Fluorchinolone II, Fluorchinolone III, Fluorchinolone IV und Nitroimidazole gemacht. Kamen in Studien einzelne Werte für unterschiedliche Wirkstoffe wie beispielsweise für Erythromycin und Azithromycin innerhalb der Gruppe der Makrolide vor, wurde ein Mittelwert für Makrolide angegeben.

Auch die Vielzahl der Bakterienspezies der normalen Mundflora sowie möglicher Pathogene, die in den Proben von Bakterien erfasst wurden, erforderte eine Beschränkung auf die wichtigsten Bakterienstämme und ihre Zusammenfassung zu übergeordneten Spezies.

Die Studien unterscheiden sich bei den Empfindlichkeitsprüfungen erheblich in der Differenzierung der Bakterienvielfalt. Hierdurch ergibt sich eine Problematik hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien. Während in einigen Studien Ergebnisse über die Empfindlichkeit einzelner Keimarten vorliegen, sind in anderen Analysen lediglich Angaben zur Resistenzneigung zusammengefasst für einige Gattungen, wie beispielsweise Prevotella spp., gemacht worden. Andere Studien hingegen beschränken sich auf den Vergleich zwischen Aerobiern und Anaerobiern und veranschaulichen diesen durch Prävalenzangaben.

Eine Beschränkung auf Bakteriengruppen erschien somit sinnvoll. Hierfür dienten einige Studien als Orientierung (KURIYAMA et al., 2000a, SOBOTTKA et al., 2012). Es wurde in Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Neisseria spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Peptostreptococcus spp. und Bacteroides spp. eingeteilt, da dieses Vorgehen vielen Studien entsprach oder in den meisten Fällen Mittelwerte für diese Gattungen gebildet werden konnten, um sie anschließend in die Metaanalyse aufzunehmen. Wurden in einer Studie also Resistenzprüfungen beispielsweise von Streptococcus mutans und Streptococcus sanguis gegenüber Antibiotika gemacht, wurde im Vorwege, wenn angegeben, die Spezies mit der Prävalenz der einzelnen Spezies multipliziert und so der gewichtete Mittelwert errechnet. Dieser wurde dann für Streptococcus spp. angenommen. Weitere Empfindlichkeitswerte für Bakterienarten, die nicht zu den obigen Gattungen gehören, wurden nach Möglichkeit als mittelwertige Zusammenfassung bei *anderen Aerobiern / fakultativen Anaerobiern* oder *andere Anaerobiern* aufgeführt.

Datenermittlung

Die nach sorgfältiger Analyse ausgewählten Arbeiten wurden nun hinsichtlich ihrer Studiendesigns und ihrer Ergebnisse aus den Empfindlichkeitsprüfungen untersucht und alle zu verwertenden Angaben herausgearbeitet. Um einen Überblick über den Typus, die Qualität, Validität und Reliabilität zu liefern, wurde eine Darstellung der Studiendesigns in Form von Tabellen gewählt. Sie enthalten Angaben zum Autor, über die Patientenanzahl, das Erscheinungsjahr der Publikation und Informationen über die Verblindung, Randomisierung und die prospektive oder retrospektive Betrachtungsweise der Studie.

In einer weiteren Tabelle wurden die geprüften Wirkstoffe, die klinisch verabreichten Wirkstoffe, die Applikationsart, die Dauer und Konzentration der Applikation, die Methodik der Empfindlichkeitsprüfung, das labortechnisch angewandte Nährmedium zur Bestimmung der Resistenzen und die klinische Vorgehensweise bei der Probenentnahme dargestellt, sofern entsprechende Angaben vorlagen.

Desweiteren verschafft eine Tabelle mit der Anzahl der isolierten Keime einen Überblick über die Größenordnung und die Evidenz der Studienergebnisse, sowie über die teils unterschiedliche Relevanz der verschiedenen Bakterienspezies innerhalb der vorliegenden internationalen Publikationen.

Folgende Einteilung wurde hier für die Spezies gewählt, um möglichst präzise Daten angeben zu können und trotzdem eine übersichtliche Anschauung zu ermöglichen. Die in den Studien isolierten Keime wurden, wenn in Zahlen angegeben, in Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Neisseria spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Peptostreptococcus spp. und Bacteroides spp. unterteilt, beziehungsweise zusammengefasst. Diese Einteilung wurde ebenso für die eigentliche statistische Analyse zu den Empfindlichkeitsprüfungen herangezogen.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit MS Office Excel 2007 und die graphische Darstellung in Form von Forest Plots mithilfe des Forest Plots Viewer (Durham, USA, Version 1.00, 2011).

Vor der eigentlichen statistischen Auswertung wurden Mittelwerte gebildet. Die Werte für Erreger, die nach vorgenommener Einteilung nicht eindeutig der obigen Bakteriengruppen zuzuordnen waren, wurden zu Mittelwerten für die Gruppe *andere Aerobier* und *fakultative Anaerobier* beziehungsweise *andere Anaerobier* zusammengefasst, um sie einbeziehen zu können.

Lagen übergeordnete Daten, wie Empfindlichkeitswerte zu Aerobiern, fakultativen Anaerobiern und Anaerobiern vor, wurden diese bei der Berechnung des Mittelwerts beider Kategorien aufgenommen.

Möglichst viele Studien konnten so mit einbezogen werden, was einen weitreichenden Überblick ermöglicht. Andere Studien (BAUMGARTNER und XIA, 2003, LEWIS et al., 1989, LO BUE et al., 1993, OTTEN et al., 1987), die die Empfindlichkeiten der Keime gegenüber den antimikrobiellen Wirkstoffen zusammengefasst für alle aeroben und anaeroben Erreger angegeben haben, wurden nicht in die Mittelwertsberechnung einbezogen. Diese wurden anschließend in der Diskussion für einen deskriptiven Vergleich herangezogen, um die Ergebnisse zu stützen oder zu diskutieren.

Im Anschluss wurde aus den Prävalenzangaben der einzelnen Spezies beziehungsweise *anderer Aerobier/fakultativer Anaerob*ier und *anderer Anaerobier* jeweils der Mittelwert für *Aerobier/fakultative Anaerobier* sowie für *Anaerobier* berechnet und dieser durch die Multiplikation mit der Fallzahl n, also der Patientenanzahl in der jeweiligen Studie multipliziert und somit gewichtet. Aus allen Mittelwerten wurde die Summe gebildet und anschließend der gewichtete Mittelwert aus allen Studien je für *Aerobier*, *fakultative Anaerobier* und *Anaerobier* berechnet.

5 Ergebnisse

Nachdem alle Daten erfasst und in vergleichbarer und analytisch verwertbarer Form vorlagen, wurde die Metaanalyse, wie unter Material und Methoden beschrieben, durchgeführt.

Die älteste Studie wurde 1987 von QUAYLE et al. publiziert, die jüngste Publikation von SOBOTTKA et al. erschien 2012. Die Patientenanzahl, und somit die Fallzahl, reichte von 17 (KHEMALEELAKUL et al., 2002) bis zu 2151 untersuchten Patienten (PIESOLD et al., 1999).

Angaben zur Randomisierung und Verblindung beziehungsweise zum prospektiven oder retrospektiven Studiendesign können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4 Übersicht Studiendesign

	Jahr	Randomisierung/ Zuteilung	prospektiv/ retrospektiv	Verblindung	Patientenanzahl
Al Nawas und Maeurer	2008	..	p	..	30
Al-Qamachi et al.	2010	r	r	..	75
Brescó-Salinas et al.	2006	..	..	..	64
Chan und Chan	2003	r	..	..	74
Chardin et al.	2009	r	..	++	81
Eckert et al.	2005	..	p	..	65
Eick et al.	2000	..	p	..	110
Flynn et al.	2006	..	p	..	37
Gilmore et al.	1988	r	p	++	27
Jacinto et al.	2003	..	..	..	48
Khemaleelakul et al.	2002	.	..	..	17
Kohli et al.	2009	..	..	..	80
Kuriyama et al. (a)	2000	..	..	..	163
Kuriyama et al. (b)	2000	..	..	..	111
Kuriyama et al. (c)	2002	..	..	..	93
Kuriyama et al. (d)	2002	..	..	..	93
Kuriyama et al. (e)	2007	..	..	..	218
Kuriyama et al. (f)	2001	..	..	..	93
Maestre et al.	2007	..	p	..	48
Matijevic et al.	2009	r	p	..	90
Pigrau et al.	2008	..	r	..	46
Piesold et al.	1999	..	r	..	2151
Poeschl et al.	2010	..	r	..	206
Quayle et al.	1987	..	..	..	50
Rega et al.	2006	..	r	..	103
Reynaud af Geijersstam et al.	2006	..	..	..	59
Roche und Yoshimori	1997	..	..	..	20
Sobottka et al. (a)	2002	..	..	..	37
Sobottka et al. (b)	2012	r	p	++	71
Tomás et al.	2007	..	..	..	43

.. = fehlende Angaben, + = blind, ++ = doppelblind, - = nicht verblindet

In Tabelle 5 sind die Studienmerkmale dargestellt. Bei klinischen Studien wurden in der Regel ein bis drei verschiedene Antibiotika appliziert. Folgende Wirkstoffe wurden entweder per os (p.o.) oder intravenös (i.v.) verabreicht: Penicillin G /V, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxime, Metronidazol, Moxifloxacin, Clindamycin, Amoxicillin, Cephalosporine I, Cephalosporine II, Cephalosporine

III, Carbapenem, Azithromycin, Spiramycin, Cefalexin, Tetrazyklin, Aminoglykoside, Levofloxacin - Rifampicin, Moxifloxacin - Rifampicin, Ciprofloxacin, Cotrimoxazole, Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam, Metronidazol, Cefotetan, Cephradine und Clindamycin - Gentamycin.

Die in den Studien auf Empfindlichkeit geprüften Wirkstoffe sind ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführt. Bei diesen Tests kamen meistens ein E-Test, die Agar-Diffusions-Methode oder die Agar-Dilutions-Methode auf verschiedenen Agar-Nährmedien zum Einsatz. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte anhand der Grenzkonzentrationen, sogenannter Breakpoints, die entweder durch EUCAST (europäische Norm) oder CLSI (US-amerikanische Norm) standardisiert festgelegt sind.

Tabelle 5 Methodenübersicht

Autoren	Geprüfte Wirkstoffe	Klinisch angewandte Wirkstoffe	Parenterale/ enterale Applikation	Konzentration/ Dauer	Empfindlichkeits-prüfung	Nährmedium	Proben-entnahme
Al Nawas und Maeurer	Penicillin G, Amoxicillin-Clavulansäure, Imipenem-Cilastatin, Clindamycin, Metronidazol	Amoxicillin-Clavulansäure	Parenteral (i.v.)	2,2g 3x täglich	E- Test nach CLSI	Blut Agar und Laktose-Fuchsin-Agar	Aspiration
Al-Qamachi et al.	Penicillin, Cefuroxim, Metronidazol, Flucloxacillin, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefotaxim, Gentamycin	Cefuroxime, Metronidazol	Parenteral (i.v.)	..	..	..	Abstrich
Brescó-Salinas et al.	Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Erythromycin, Metronidazol, Tetracyclin, Clindamycin, Azithromycin, Linezolid	..	..	..	Micro-Dilution-Test, MHK nach CLSI	Schafsblut Agar	Aspiration, Abstrich
Chan und Chan	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefalexin, Cefixim, Clindamycin, Doxycycline, Erythromycin, Metronidazol, Minocycline, Tetracycline, Trovafloxacin	..	..	..	E-Test, MHK nach CLSI	Brucella Agar mit 5% Pferdeblut, 0,5% hämolysiertes Blut, 5µg/mL Menadion	Abstrich
Chardin et al.	Amoxicillin	Amoxicillin	Enteral (p.o.)	1g 2x täglich, 3 Tage/ 7 Tage	E-Test, MHK nach Antibiogram Committee of the French Society	Columbia Agar mit 5% Schafsblut, mit Colistin (10mg/l), Nalidixinsäure (15 mg/l), Amphotericin B (2 mg/l)	Abstrich
Eckert et al.	Penicillin G, Ampicillin, Doxycyclin, Erythromycin, Clindamycin, Cefotiam, Imipenem, Piperacillin, Piperacillin-Tazobactam, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure,	..	..	..	E- Test, MHK	..	Aspiration

Eick et al.	Clindamycin, Cefuroxim, Doxycyline, Penicillin	..	..	..	Agar-Diffusions-Test, Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Columbia Agar mit 8% Schafsblut, Schokoladenagar, MacConkey Agar	Abstrich
Flynn et al.	..	Penicillin Clindamycin	Parenteral (i.v.)	2 millions units 6x täglich; 900mg 3x täglich	..	..	Aspiration, Abstrich
Gilmore et al.	Penicillin, Clindamycin	Clindamycin Penicillin V	Enteral (p.o.)	150mg; 4x täglich, 7 Tage 250mg 4x täglich, 7 Tage	Agar-Dilutions-Test, MHK	Blut Agar, Schokoladen Agar, MacConkey Agar,	Aspiration
Jacinto et al.	Amoxicillin Amoxicillin-Clavulansäure, Clindamycin, Metronidazol, Penicillin G, Erythromycin, Cefaclor, Azythromycin	..	..	..	E-Test, MHK nach CLSI	Brain Heart Infusion Agar mit 5% Schafsblut, Agar Dextrose Sabouraud, Brucella Blut Agar mit 5% Schafsblut	Abstrich
Khemaleelakul et al.	Penicillin V, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Clindamycin, Metronidazol, Clarithromycin	..	..	..	E- Test, MHK nach CLSI	Brucella Blut Agar	Aspiration
Kohli et al.	Amoxicillin, Ampicillin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Roxithromycin, Vancomycin, Cefazolin, Erythromycin, Cefotaxim	..	..	..	Kirby-Bauer Disk Diffusion Methode	Blut Agar, McConkey Agar	Aspiration
Kuriyama et al. (a)	Penicillin G, Cefazolin, Cefmetazol, Erythromycin, Clindamycin, Levofloxacin	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Brucella HK Agar mit 5% Schafsblut und 5% Carbondioxide, 10% H_2, 85% N_2 bzw. 10% CO_2, 20 % H_2, 70% N_2	Aspiration

Kuriyama et al. (b)	Penicillin G, Ampicillin, Cefazolin, Cefmetazol, Sulbactam-Cefperazone, Imipenem	Penicillin, Cephalosporin I, Cephalosporine II, Cephalosporine III, Carbapenem	Parenteral, enteral	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Brucella HK Agar mit 5% Schafsblut und 5% Co_2, 10% H_2, 85% N_2 bzw. 10% CO_2, 20 % H_2, 70% N_2	Aspiration
Kuriyama et al (c)	Penicillin G, Cefmetazol, Flomoxef, Cefoperazone, Cefoperazone-Sulbactam, Ceftazidim, Cefpirome, Cefepime, Cefoselis, Imipenem, Faropenem	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Mueller-Hinton Agar mit 5% Schafsblut, Brucella HK Agar mit 5% Schafblut	..
Kuriyama et al. (d)	Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam, Cefazolin, Cefmetazol, Cefotaxim, Imipenem, Erythromycin, Clindamycin, Minocyclin, Levofloxacin, Gentamycin, Metronidazol	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Mueller-Hinton Agar mit 5% Schafsblut, Brucella HK Agar mit 5% Schafsblut	..
Kuriyama et al. (e)	Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefaclor, Cefuroxim, Cefcapen, Erythromycin, Azithromycin, Telithromycin, Minocyclin, Levofloxacin, Clindamycin, Metronidazol	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	..	Aspiration
Kuriyama et al. (f)	Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam, Cefazolin, Cefmetazol, Cefotaxim, Imipenem, Erythromycin, Clindamycin, Minocyclin, Levofloxacin, Metronidazol	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach CLSI	Brucella Agar mit 5% Schafsblut, 5% CO_2, 10% H_2, 85% N_2	Aspiration
Maestre et al.	Amoxicillin-Clavulansäure, Amoxicillin, Clindamycin, Metronidazol, Tetracycline, Azithromycin	..	..	..	E-Test, MHK nach CLSI	Columbia Agar mit Schokoladenagar, Colistin-Nalidixin Agar, McConkey Agar, Schaedler Agar, BBE Amikacin Agar und 5% CO_2	Abstrich

Matijevic et al.	Amoxicillin, Cefalexin	Amoxicillin, Cefalexin,	..	500mg 4x täglich, 500mg 4x täglich	Disk-Diffusion-Methode	Blut Agar, mit Hämin und Vitamin K	Aspiration
Piesold et al.	Doxycyclin, Ampicillin-Sulbactam, Mezlocillin (Alcylaminopenicillin), Penicillin G/ V, Erythromycin, Ofloxacin, Cefuroxim, Gentamycin, Imipenem, Clindamycin, Vancomycin, Trimethoprim und Sulfonamide	Aminobenzylpenizilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Penicillin V/G, Makrolide, Lincosamide, Cephalosporine, Fluorchinolone	..	..	Agar-Diffusions-Test, E-Test	Mueller-Hinton-Agar mit Schafsblut, Wilkens-Chalgren-Agar	..
Pigrau et al.	Penicillin, Cefotaxim, Clindamycin, Erythromycin, Vancomycin, Rifampicin, Ciprofloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Doxycyclin	Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxime, Cefixime, Levofloxacin-Rifampicin Moxifloxacin-Rifampicin Ciprofloxacin Cotrimoxazole Clindamycin	Enteral (p.o.)	2-18 Monate	Disk- Diffusion - Test, E-Test, MHK nach CLSI	Blut Agar mit 5% Rinderblut, Schokoladenagar, und McConkey Agar mit 5% CO_2, 5% Schafsblut Agar	Aspiration, Biopsie
Poeschl et al.	Penicillin G, Aminopenicilline, Aminopenicilline-Clavulansäure, Clindamycin, Erythromycin, Fofomycin, Metronidazol	Amoxicillin-Clavulansäure [Clindamycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Makrolide, Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine II/III, Metronidazol]	Parenteral (i.v.)	1-39 Tage	Agar-Disk-Diffusion-Methode, E-Test, MHK nach CLSI	Columbia Agar mit 5% Schafsblut und mit 5% CO_2, McConkey Agar, Schädler und KVL Agar, Chromagar Candida	Abstrich
Quayle et al.	Cefotetan, Penicillin, Ampicillin, Tetracyclin, Cefaloradin, Clindamycin, Metronidazol	Cefotetan, Cephradine	Parenteral (i.v.), enteral (p.o.)	1-2g 2x täglich, ..	Disk-Diffusion-Methode	Columbia Blut Agar, Schokoladen Agar	Aspiration, Abstrich

Rega et al.	Ampicillin, Cefazolin, Ciprofloxacin, Clindamycin, Erythromycin, Levofloxacin, Penicillin, Vancomycin	..	..	..	..	..	Abstrich
Reynaud af Geijersstam et al.	Ampicillin, Penicillin, Cefotaxim, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Erythromycin, Gentamycin, Rifampicin, Streptomycin, Teicoplanin, Tetracyclin, Vancomycin, Clindamycin, Quinupristindalfopristin, Linezolid	..	..	..	Agar-Dilutions-Test, MHK nach BSAC	Agar mit 5% Saponin-lysiertem Pferdeblut	..
Roche und Yoshimori	Spiramycin, Metronidazol	..	..	..	Agar-Dilutions-Methode, MHK	Schafsblut Agar, McConkey Agar, Coliston-Nalidixinsäure Agar, Schaedlers Bouillon	Aspiration
Sobottka et al. (a)	Penicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Clindamycin, Doxycyclin, Levofloxacin, Moxifloxacin	..	..	..	E-Test, MHK nach CLSI	..	Abstrich
Sobottka et al. (b)	Amoxicillin-Clavulansäure,	Moxifloxacin Clindamycin	Enteral (p.o.)	400mg 1x täglich, 5 Tage 300mg 4x täglich, 5 Tage	E-Test, MHK nach EUCAST	Columbia Agar mit 5% Schafsblut und Schaedler Agar	Abstrich
Tomás et al.	Amoxicillin, Amoxicllin-Clavulansäure, Clindamycin, Metronidazol, Azithromycin, Telithromycin, Moxifloxacin,	..	..	..	Agar-Dilutions-Methode, MHK nach CLSI	Brucella Agar mit Vitamin K, Hämin und 5% Schafsblut; Schaedler Agar mit 5% Schafsblut, Vitamin K und Hämin	Aspiration

In Tabelle 6 sind die Häufigskeitsverteilungen der Bakteriengattungen nach Autoren geordnet angegeben. Dabei wurden neben der Anzahl aller Isolate, die in den Studien angegebenen Prävalenzen der Streptococci spp., Staphylococci spp., Neisseria spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Peptostreptococcus spp. und Bacteroides spp. aufgelistet. Dies ermöglicht eine erste Einschätzung der Verteilung und gleichzeitig der Bedeutung der jeweiligen Spezies für die Entstehung einer odontogenen Infektion, sowie einen Vergleich zwischen den Isolaten der verschiedenen Studien.

Die Gesamtzahl aller gelisteten Isolate lag bei 5416. Anaerobe Keime der ausgewählten Gattungen wurden in 3258 Fällen angegeben (60,2%), während insgesamt 2158 Aerobier (39,8%) in den Studien isoliert wurden.

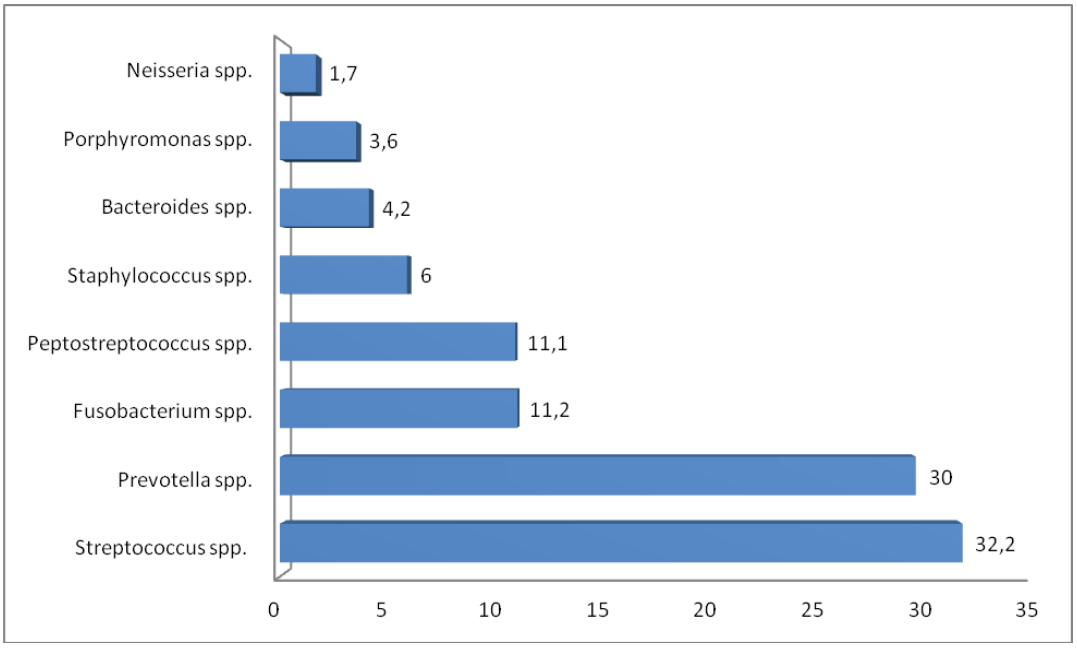
Betrachtet man die einzelnen Bakteriengattungen, wird die Relevanz der Streptococcus spp. mit 1742 (32,2%) und der Prevotella spp. mit insgesamt 1625 (30,0%) Isolaten deutlich. Fusobacterium spp. mit 606 Isolaten (11,2%) und Peptostreptococcus spp. mit 602 Isolaten (11,1%) folgen. Die Gattung der Staphylococcus spp. macht mit 322 Isolaten 6,0 % aus. Weniger häufig kommen in dieser Verteilung Bacteroides spp. mit 228 Isolaten (4,2%), Porphyromonas spp. mit 197 (3,6%) und zuletzt Neisseria spp. mit 94 Isolaten (1,7%) vor. Die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung der Isolate

	Anzahl der Keime								
Autoren	Isolate gesamt	Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Peptostreptococcus spp.	Bacteroides spp.
Al Nawas und Maeurer	89	13	2	1	17	3	3	16	6800
Al-Qamachi et al.	..	19	3	..	..	..	..	..	..
Brescó-Salinas et al.	184	90	..	..	4	12	6	..	33
Chan und Chan	178	40	3	..	29	..	23	27	6
Chardin et al.	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Eckert et al.	226	46	10	9	46	21	3	16	3
Eick et al.	467	120	18	32	118	37	6	11	..
Flynn et al.	90	17	5		23	5	..	12	2
Gilmore et al.	323	83	..	6	..	14	..	...	59
Jacinto et al.	218	33	6	..	32	26	4	18	3
Khemaleelakul et al.	127	24	11	..	30	5	2	7	2
Kohli et al.	109	46	24	1	..	..	..	..	5
Kuriyama et al. (a)	664	139	9	8	149	90	35	105	14
Kuriyama et al. (b)	449	87	3	2	108	64	26	73	11
Kuriyama et al. (c)	228	47	..	..	106	57	18	..	..
Kuriyama et al. (d)	191	47	9	1	..	..	..	67	..
Kuriyama et al. (e)	800	..	..	..	499	153	48	100	..
Kuriyama et al. (f)	191	..	..	..	106	57	18	..	10
Maestre et al.	261	125	..	..	85	18	..	..	..
Matijevic et al.	111	74	11	..	..	..	..	3	..
Piesold et al.	541	248	145	6	19	6	..	51	4
Pigrau et al.	91	33	3	..	2	3	..	9	4
Poeschl et al.	178	73	25	..	25	3	1	11	6
Quayle et al.	144	49	11	1	..	4	..	26	36
Rega et al.	269	113	24	8	57	3	..	13	..
Reynaud af Geijersstam et al.	59	..	..	..	..	..	..	..	..
Roche und Yoshimori	148	44	..	..	27	5	4	7	6
Sobottka et al. (a)	87	38	..	..	29	..	..	..	..
Sobottka et al. (b)	205	94	..	19	56	..	..	..	..
Tomás et al.	172	..	..	..	58	20	..	30	22
Summe	**6800 (5416)**	**1742**	**322**	**94**	**1625**	**606**	**197**	**602**	**228**

.. = keine Angaben, Angabe in Klammern: Summierung der hier gelisteten Auswahl der Gattungen

Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der Isolate



In der Auswertung der Daten wurden nun die gewichteten Mittelwerte der Empfindlichkeiten von *Anaerobiern / fakultativen Anaerobiern* und *Anaerobiern* gegenüber bestimmten Antibiotika evaluiert. Im Anschluss ließen sich daraus die Empfindlichkeitsmittelwerte für alle Keime gegenüber den jeweiligen Antibiotikagruppen ermitteln. In Tabelle 7 sind alle Angaben der berechneten Empfindlichkeiten angegeben.

Die Metaanalyse ergibt eine mittelwertige Empfindlichkeit der *Aerobier / fakultativen Anaerobier* gegenüber Penicillin G/V von 72,9%, bei Aminopenicillinen 89,0%, Aminopenicillinen kombiniert mit Betalaktamasen 96,9%, Clindamycin 53,6%, bei Cephalosporinen der ersten Generation 88,1%, Cephalosporinen der zweiten Generation 86,2%, Cephalosporinen der dritten Generation 75,9%, Tetracyclinen 90,0%, Makroliden 51,5%, Fluorchinolonen der zweiten Generation 66,5%, Fluorchinolonen der dritten Generation 80,8%, Fluorchinolonen der vierten Generation 92,8% und Nitroimidazolen von 71,4% .

Penicillin G/V weist gegenüber *Anaerobiern* eine mittelwertige Wirksamkeit von 89,0%, gegenüber Aminopenicillinen 92,4%, Aminopenicillinen kombiniert mit Betalaktamasen 96,7%, Clindamycin 99,0%, Cephalosporinen der ersten

Generation 80,6%, Cephalosporinen der zweiten Generation 97,2%, Cephalosporinen der dritten Generation 94,9%, Tetracyclinen 75,7%, Makroliden 91,1%, Fluorchinolonen der zweiten Generation 3,0%, Fluorchinolonen der dritten Generation 89,4%, Fluorchinolonen der vierten Generation 92,7% und gegenüber Nitroimidazolen eine mittelwertige Wirksamkeit von 89,0% auf.

Die mittelwertige Wirksamkeit für Penicillin G/V gegenüber allen Keimen ergibt 80,9%, für Aminopenicilline 90,7%, Aminopenicilline kombiniert mit Betalaktamasen 96,8%, Clindamycin 76,3%, für Cephalosporine der ersten Generation 84,3%, Cephalosporine der zweiten Generation 91,7%, Cephalosporine der dritten Generation 85,4%, für Tetracycline 82,8%, Makrolide 71,3%, Fluorchinolone der zweiten Generation 34,7%, Fluorchinolone der dritten Generation 85,1%, Fluorchinolone der vierten Generation 92,8% und für Nitroimidazole 80,2%.

Die den Studien entnommenen Daten und die Ergebnisse der Metaanalyse sind in den Tabellen 8 bis 20 detailliert gelistet, in denen zu jeder Studie die Prozentangaben zu den Empfindlichkeiten der ausgewählten Bakteriengattungen gemacht wurden. Die daraus resultierenden Mittelwerte und die Ermittlung der gewichteten Mittelwerte für die Aerobier/fakultativen Anaerobier, Anaerobier sowie in Bezug auf alle Keime können so verglichen werden.

Tabelle 7 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Penicillin G/V

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							87,0	2610,0	2610,0
Al-Qamachi et al.	75	100	0			50,0	3750,0						100	100,0	7500,0	5625,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110	76	39		25	46,7	5133,3		51,4				49,8	50,6	5566,0	5349,7
Flynn et al.	37	88,2	0		42	43,4	1605,8	65	75		100	100	100	88,0	3256,0	2430,9
Gilmore et al.	27	100	67	33		66,7	1800,0		93			88		90,5	2443,5	2121,8
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	62,5	94,7		100		85	85,6	4106,4	4106,4
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163	77				77,0	12551,0	77	89	100	86			88,0	14344,0	13447,5
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0	55,2						55,2	6127,2	6127,2
Kuriyama et al. (c)	93	60				60,0	5580,0	58,5	79	83	96			79,1	7358,6	6469,3
Kuriyama et al. (d)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	81				81,0	3726,0							0,0	0,0	3726,0
Piesold et al.	2151	88,3	55,2	83,3		75,6	162615,6	78,9	100		96,1	100		93,8	201656,3	182135,9
Poeschl et al.	206	97	86			91,5	18849,0	86	100		100	100		96,5	19879,0	19364,0
Quayle et al.	50	90	0			45,0	2250,0		100			46,4		73,2	3660,0	2955,0
Rega et al.	103	87,1	27,3			57,2	5891,6							0,0	0,0	5891,6
Reynaud af Geijersstam et	59				100	100,0	5900,0							0,0	0,0	5900,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	90			46	68,0	2516,0	55					57	56,0	2072,0	2294,0
Sobottka et al. (b)	71	90,2			0	45,1	3202,1	60,6					77	68,8	4884,8	4043,5
Tomás et al	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**235370,4**								**285463,8**	**274597,7**
Mittelwert aller Studien							**72,9**								**89,0**	**80,36**

Tabelle 8 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Aminopenicillinen

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64				92,3	92,3	5907,2						78,2	78,2	5004,8	5456,0
Chan und Chan	74	97,5				97,5	7215,0	77,6	84,3	93,5	74,1			82,4	6095,8	6655,4
Chardin et al.	81	97,85				97,9	7925,9							0,0	0,0	7925,9
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	100	100		100		100	100,0	4800,0	4800,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80	10,7	6,25		50	22,3	1785,3							0,0	0,0	1785,3
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0	59,5						59,5	6604,5	6604,5
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	85			100	92,5	8602,5				87			87,0	8091,0	8346,8
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0	66,3	96,7	99,9				87,6	19104,1	19104,1
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	46,4	82,5	83,3				70,7	6578,2	6578,2
Maestre et al.	48	82,4				82,4	3955,2	77,5	83,3				90	83,6	4012,8	3984,0
Matijevic et al.	90	95	0,1			47,6	4279,5				33,3			33,3	2997,0	3638,3
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151	88,3	91,7	100		93,3	200760,0	100	100		96,1	100		99,0	213002,8	206881,4
Poeschl et al.	206	98,5	95			96,8	19930,5	100	100		100	100		100,0	20600,0	20265,3
Quayle et al.	50	96,6	0			48,3	2415,0		100			64,3		82,2	4107,5	3261,3
Rega et al.	103	98,4	41,2			69,8	7189,4							0,0	0,0	7189,4
Reynaud af Geijerstam et	59				100	100,0	5900,0							0,0	0,0	5900,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al	43					0,0	0,0	10,3	80		100		84,1	68,6	2949,8	2949,8
Summe	**4403**						**275865,5**								**303948,2**	**321325,4**
Mittelwert aller Studien							**89,0**								**92,4**	**89,0**

Tabelle 9 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Aminopenicillinen-Betalaktamaseinhibitoren

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							97,0	2910,0	2910,0
Al-Qamachi et al.	75				100	100,0	7500,0							0,0	0,0	7500,0
Brescó-Salinas et al.	64				96,1	96,1	6150,4						78,2	78,2	5004,8	5577,6
Chan und Chan	74	100			91,6	95,8	7089,2	96,6	91,4	95,7	88,9			93,2	6893,1	6991,2
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	100	100		100		100	100,0	4800,0	4800,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	87			100	93,5	8695,5				100			100,0	9300,0	8997,8
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	100	100	100				100,0	9300,0	9300,0
Maestre et al.	48	87,2				87,2	4185,6	100	100				100	100,0	4800,0	4492,8
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206	100	100			100,0	20600,0							0,0	0,0	20600,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	100			100	100,0	3700,0	100					100	100,0	3700,0	3700,0
Sobottka et al. (b)	71	92,3			100	96,2	6826,7	100					100	100,0	7100,0	6963,3
Tomás et al.	43					0,0	0,0	100	100		100	100	100	100,0	4300,0	4300,0
Summe	**4403**						**64747,4**								**58107,9**	**86132,6**
Mittelwert aller Studien							**96,9**								**96,7**	**97,7**

Tabelle 10 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Clindamycin

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							97,0	2910,0	2910,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64	80			79,8	79,9	5113,6						81,8	81,8	5235,2	5174,4
Chan und Chan	74	97,5			66,6	82,1	6071,7	100	100	100	100			100,0	7400,0	6735,9
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110	100	100		0	66,7	7333,3		100				79,8	89,9	9889,0	8611,2
Flynn et al.	37	100	67			83,5	3089,5		89			100		94,5	3496,5	3293,0
Gilmore et al.	27	100		17		58,5	1579,5		89			100		94,5	2551,5	2065,5
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	87,5	94,7		100		95	94,3	4526,4	4526,4
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163	54				54,0	8802,0	100	100	100	100			100,0	16300,0	12551,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	87			100	93,5	8695,5				100			100,0	9300,0	8997,8
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	97,6	98,2	100				98,6	9169,8	9169,8
Maestre et al.	48	85,6				85,6	4108,8	88,2	100				100	96,1	4611,2	4360,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	12				12,0	552,0							0,0	0,0	552,0
Piesold et al.	2151	73,8	62,1	0		45,3	97440,3	100	100		100	100		100,0	215100,0	156270,2
Poeschl et al.	206	84	81			82,5	16995,0	90	100		89	75		88,5	18231,0	17613,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103	86,3	89,5			87,9	9053,7							0,0	0,0	9053,7
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	74			31	52,5	1942,5	90					100	95,0	3515,0	2728,8
Sobottka et al. (b)	71	63,8			0	31,9	2264,9	80,3					87	83,7	5939,2	4102,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0	79,3	100		73,3	45,5	90,7	77,8	3343,7	3343,7
Summe	**4403**						**173042,3**								**321518,4**	**262058,2**
Mittelwert aller Studien							**53,6**								**99,0**	**76,1**

Tabelle 11 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen I

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gwichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74	100			62,5	81,3	6012,5	79,3	85,7	52,2	74,1			72,8	5389,1	5700,8
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80		56,3			56,3	4504,0							0,0	0,0	4504,0
Kuriyama et al. (a)	163	100				100,0	16300,0	100	100	100	100			100,0	16300,0	16300,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0	77,97						78,0	8654,7	8654,7
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	96			100	98,0	9114,0				100			100,0	9300,0	9207,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	58,1	94,7	83,3				78,7	7319,1	7319,1
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90	96	77,7			86,9	7816,5				33,3			33,3	2997,0	5406,8
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Quayle et al.	50	100	100			100,0	5000,0		100			75		87,5	4375,0	4687,5
Rega et al.	103	100	70			85,0	8755,0							0,0	0,0	8755,0
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**57502,0**								**54334,8**	**70534,8**
Mittelwert aller Studien							**88,1**								**80,6**	**82,3**

Tabelle 12 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen II

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75	100	100			100,0	7500,0							0,0	0,0	7500,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110	98	94		75	89,0	9790,0		75,7				81,5	78,6	8646,0	9218,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	100	100		100		100	100,0	4800,0	4800,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163	100				100,0	16300,0	98	100	100	100			99,5	16218,5	16259,3
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0	100						100,0	11100,0	11100,0
Kuriyama et al. (c)	93	38				38,0	3534,0	100	90,7	100	100			97,7	9083,8	6308,9
Kuriyama et al. (d)	93	38			100	69,0	6417,0				100			100,0	9300,0	7858,5
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	100	100	100				100,0	9300,0	9300,0
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206	88,3	91,7	100		93,3	19226,7	100	100		96,1	100		99,0	20399,2	19812,9
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103	91,6	100			95,8	9867,4		100			100		100,0	10300,0	10083,7
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**72635,1**								**99147,4**	**102241,2**
Mittelwert aller Studien							**86,2**								**97,2**	**84,8**

Tabelle 13 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Cephalosporinen III

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75				100	100,0	7500,0							0,0	0,0	7500,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74	62,5			98,5	80,5	5957,0	96,9	68,6	91,3	100			89,2	6600,8	6278,9
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80				75	75,0	6000,0							0,0	0,0	6000,0
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0	100						100,0	11100,0	11100,0
Kuriyama et al. (c)	93	65,3				65,3	6072,9	83,2	90,6	98	99			92,7	8621,1	7347,0
Kuriyama et al. (d)	93	96			100	98,0	9114,0				100			100,0	9300,0	9207,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	71,15	100	100				90,4	8405,7	8405,7
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	100				100,0	4600,0							0,0	0,0	4600,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Reynaud af Geijersstam et	59				3,4	3,4	200,6							0,0	0,0	200,6
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**39444,5**								**44027,6**	**60639,2**
Mittelwert aller Studien							**75,9**								**94,9**	**96,1**

Tabelle 14 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Tetracyclinen

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64	92			91,6	91,8	5875,2					69,1	69,1	69,1	4422,4	5148,8
Chan und Chan	74	59,4			79,1	69,3	5124,5	82,7	68,6	84,1	76,1			77,9	5762,8	5443,6
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110	78	92		63	77,7	8543,3		91,9				62,6	77,3	8497,5	8520,4
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163	100				100,0	16300,0	97	100	97	99			98,3	16014,8	16157,4
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	72			90	81,0	7533,0				99			99,0	9207,0	8370,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	87,15	98,2	100				95,1	8845,9	8845,9
Maestre et al.	48	76,8				76,8	3686,4	72,1	94,4				100	88,8	4264,0	3975,2
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	45				45,0	2070,0							0,0	0,0	2070,0
Piesold et al.	2151	84,3	100	100		94,8	203843,1	89,5	66,6		72,5	50		69,7	149817,2	176830,1
Poeschl et al.	206	78,3	100			89,2	18364,9		100			96,4		98,2	20229,2	19297,1
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Reynaud af Geijersstam et	59				71,2	71,2	4200,8							0,0	0,0	4200,8
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	61			85	73,0	2701,0	90					86	88,0	3256,0	2978,5
Sobottka et al. (b)	71	41,8			37	39,4	2797,4	60,7					80	70,4	4994,9	3896,1
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**281039,6**								**235311,5**	**265733,9**
Mittelwert aller Studien							**91,0**								**75,7**	**82,7**

Tabelle 15 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Makroliden

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64				71,5	71,5	4576,0						59,1	59,1	3782,4	4179,2
Chan und Chan	74	45			45,8	45,4	3359,6	44,8	51,4	56,6	44,4			49,3	3648,2	3503,9
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	100	68,4		94,7		100	90,8	4357,2	4357,2
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80	85,7				85,7	6856,0							0,0	0,0	6856,0
Kuriyama et al. (a)	163	55				55,0	8965,0	94,5	29	94	89			76,6	12489,9	10727,4
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	77			90	83,5	7765,5				96			96,0	8928,0	8346,8
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	61,9	8,8	94,4				55,0	5118,1	5118,1
Maestre et al.	48	57,6				57,6	2764,8							0,0	0,0	2764,8
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	12				12,0	552,0							0,0	0,0	552,0
Piesold et al.	2151	68,1	58,6	0		42,2	90843,9	100	100		84,3	100		96,1	206657,3	148750,6
Poeschl et al.	206	87	86			86,5	17819,0							0,0	0,0	17819,0
Quayle et al.	50	90	100			95,0	4750,0		92,3			78,6		85,5	4272,5	4511,3
Rega et al.	103	83,4	75			79,2	8157,6							0,0	0,0	8157,6
Reynaud af Geijerstam et	59				89,8	89,8	5298,2							0,0	0,0	5298,2
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**161707,6**								**249253,6**	**230942,1**
Mittelwert aller Studien							**51,5**								**91,1**	**70,5**

Tabelle 16 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen II

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80	85,7	93,75		50	76,5	6118,7							0,0	0,0	6118,7
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46	96				96,0	4416,0							0,0	0,0	4416,0
Piesold et al.	2151	13,7	77,9	100		63,9	137377,2	0	0		11,8	0		3,0	6345,5	71861,3
Poeschl et al.	206					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103	100	95			97,5	10042,5							0,0	0,0	10042,5
Reynaud af Geijersstam et	59				72,9	72,9	4301,1							0,0	0,0	4301,1
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**162255,5**								**6345,5**	**96739,6**
Mittelwert aller Studien							**66,5**								**3,0**	**39,7**

Tabelle 17 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen III

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80	85,7	81,3			83,5	6680,0							0,0	0,0	6680,0
Kuriyama et al. (a)	163	56				56,0	9128,0	90,5	76	91	99			89,1	14527,4	11827,7
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93	92			100	96,0	8928,0				96			96,0	8928,0	8928,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	82,4	93	77,7				84,4	7846,1	7846,1
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103	98,6	84,2			91,4	9414,2							0,0	0,0	9414,2
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	100			100	100,0	3700,0	100					71	85,5	3163,5	3431,8
Sobottka et al. (b)	71	79,4			100	89,7	6368,7	89,3					91	90,2	6400,7	6384,7
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**44218,9**								**40865,6**	**54512,4**
Mittelwert aller Studien							**80,8**								**89,4**	**85,2**

Tabelle 18 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Fluorchinolonen IV

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Al-Qamachi et al.	75					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Brescó-Salinas et al.	64					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Chan und Chan	74	74,3			100	87,2	6449,1	100	74,3	100	100			93,6	6924,6	6686,8
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Maestre et al.	48					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Quayle et al.	50					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Rega et al.	103					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37	100			100	100,0	3700,0	97					86	91,5	3385,5	3542,8
Sobottka et al. (b)	71	100			90	95,0	6745,0	98					87	92,5	6567,5	6656,3
Tomás et al.	43					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Summe	**4403**						**16894,1**								**16877,6**	**16885,8**
Mittelwert aller Studien							**92,8**								**92,7**	**92,8**

Tabelle 19 Empfindlichkeiten ausgewählter Bakterienspezies gegenüber Nitroimidazolen

Autoren	Patientenanzahl [n]	Empfindlichkeit Aerobier und fakultative Anaerobier [%]				Mittelwert [%] (Aerobier und falkultative Anaerobier)	Gewichtung	Empfindlichkeit Anaerobier [%]						Mittelwert [%] (Anaerobier)	Gewichtung	Durchschnitt der Mittelwerte (Aerobier und falkultative Anaerobier und Anaerobier)
		Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Neisseria spp.	andere Aerobier / andere fakultative Anaerobier			Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Porphyromonas spp.	Pepto-streptococcus spp.	Bacteroides spp.	andere Anaerobier			
Al Nawas und Maeurer	30					0,0	0,0							83,0	2490,0	2490,0
Al-Qamachi et al.	75				100	100,0	7500,0						100	100,0	7500,0	7500,0
Brescó-Salinas et al.	64				66,4	66,4	4249,6						14,5	14,5	928,0	2588,8
Chan und Chan	74	100			20,8	60,4	4469,6	100	100	100	92,6			98,2	7263,1	5866,4
Chardin et al.	81					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eckert et al.	65					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Eick et al.	110					0,0	0,0		100				89,7	94,9	10433,5	10433,5
Flynn et al.	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Gilmore et al.	27					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Jacinto et al.	48					0,0	0,0	87,5	94,7		100		95	94,3	4526,4	4526,4
Khemaleelakul et al.	17					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kohli et al.	80					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (a)	163					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (b)	111					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (c)	93					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (d)	93				90	90,0	8370,0				100			100,0	9300,0	8835,0
Kuriyama et al. (e)	218					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Kuriyama et al. (f)	93					0,0	0,0	100	100	100				100,0	9300,0	9300,0
Maestre et al.	48					0,0	0,0	97,6	100				90	95,9	4601,6	4601,6
Matijevic et al.	90					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Pigrau et al.	46					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Piesold et al.	2151					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Poeschl et al.	206					0,0	0,0	100	50		89	100		84,8	17458,5	17458,5
Quayle et al.	50	33,3	0			16,7	832,5		100			100		100,0	5000,0	2916,3
Rega et al.	103					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Reynaud af Geijersstam et	59					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Roche und Yoshimori	20					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (a)	37					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Sobottka et al. (b)	71					0,0	0,0							0,0	0,0	0,0
Tomás et al.	43					0,0	0,0	100	100		100	100	100	100,0	4300,0	4300,0
Summe	**4403**						**25421,7**								**83101,1**	**80816,4**
Mittelwert aller Studien							**71,4**								**89,0**	**86,5**

Um die Ergebnisse zu visualisieren und somit einen anschaulichen Vergleich liefern zu können, wurde für die jeweiligen mittelwertigen Empfindlichkeiten der *Aerobier / fakultativen Anaerobier* sowie auch *Anaerobier* für jede ausgewählte Antibiotikagruppe eine Grafik in Form eines Forest Plots gewählt.

Zu diesem Zwecke wurde im Voraus für jeden Mittelwert das entsprechende Konfidenzintervall berechnet. Hierzu diente folgende Näherungsformel:

Von $p - 1{,}96 \times SE(p)$ bis $p + 1{,}96 \times SE(p)$

$$\left[p - 1{,}96\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}; p + 1{,}96\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}\right]$$

$p = ermittelte\ Mittelwert, n = Anzahl\ der\ Patienten,$
$SE = Standardfehler\ des\ Mittelwerts$

Auf die graphische Darstellung der Ergebnisse der Fluorchinolonen II im anaeroben Bereich wurde verzichtet, da hier nur ein Wert aus der Studie von PIESOLD et al. (1999) mit einer Empfindlichkeit von 3,0 % vorliegt.

Abbildung 2 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen G/V

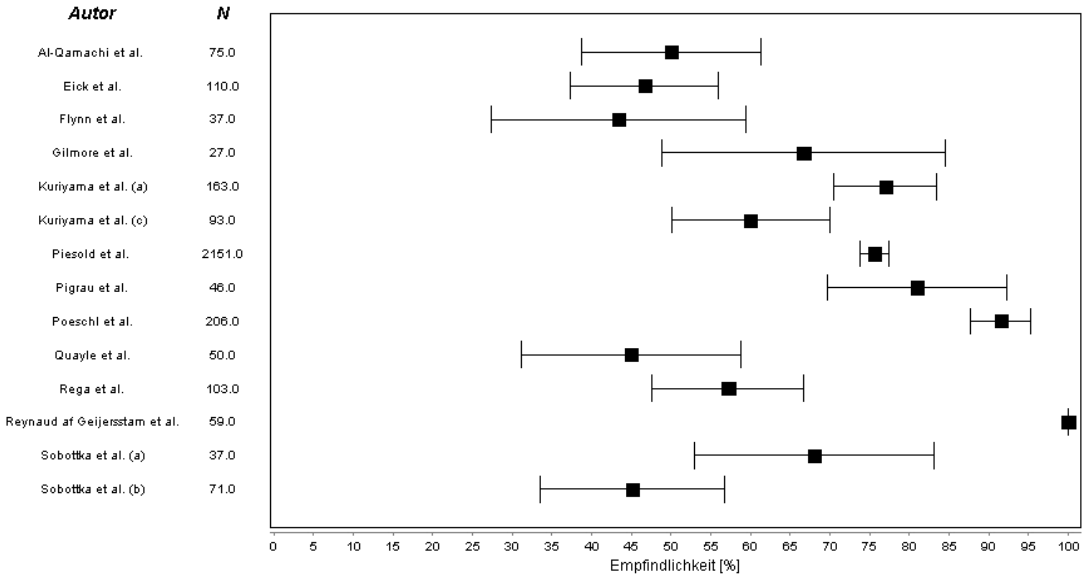


Abbildung 3 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen G/V

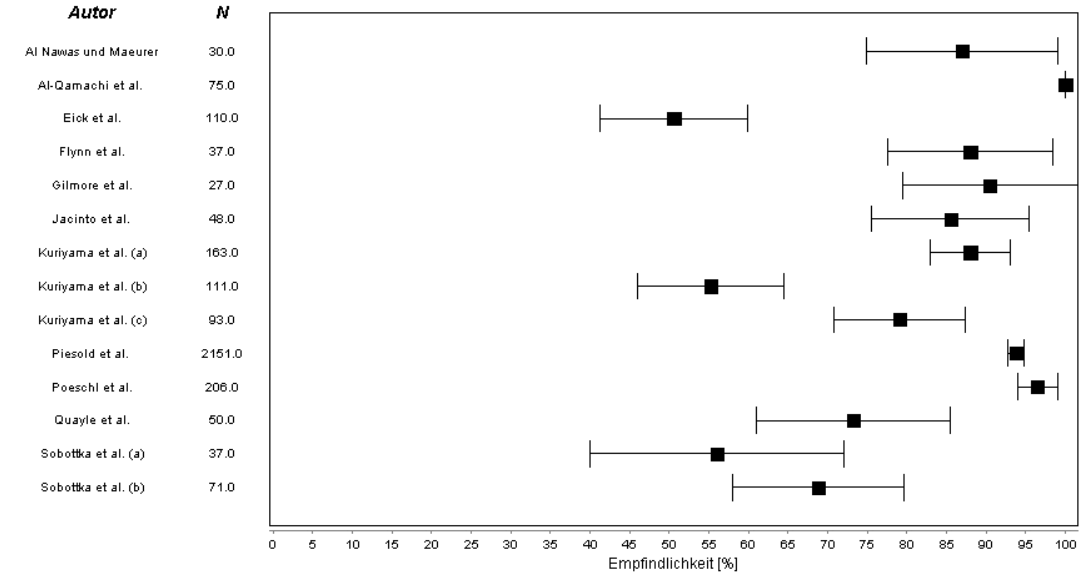


Abbildung 4 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen

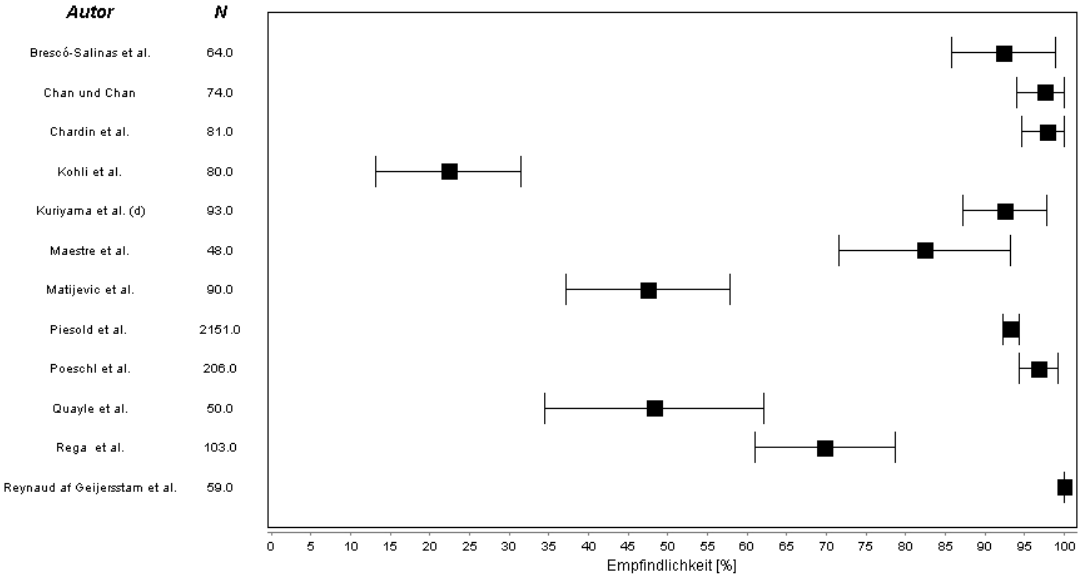


Abbildung 5 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen

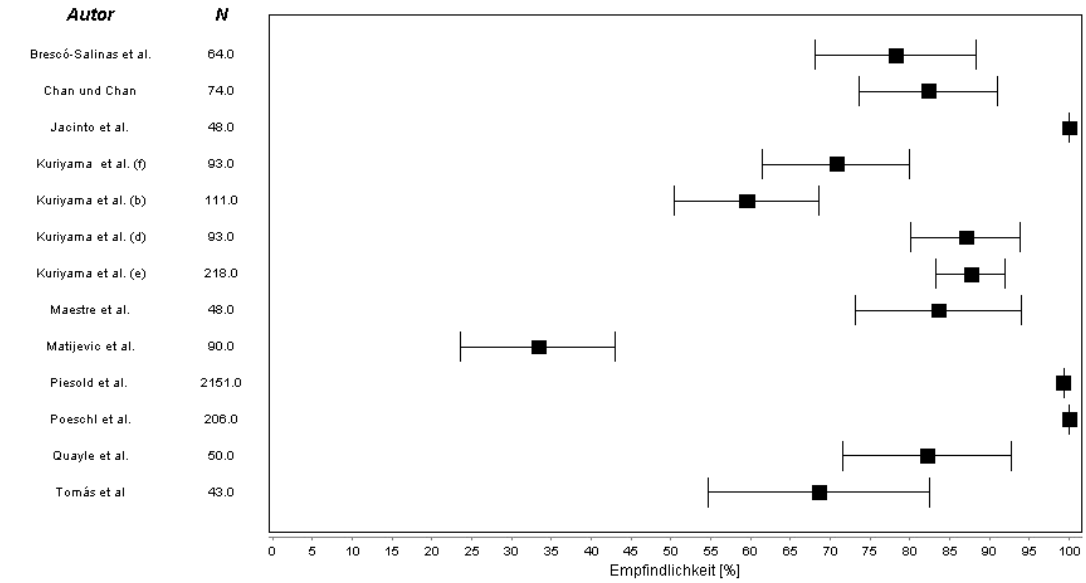


Abbildung 6 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillinen-Betalaktamaseinhibitoren

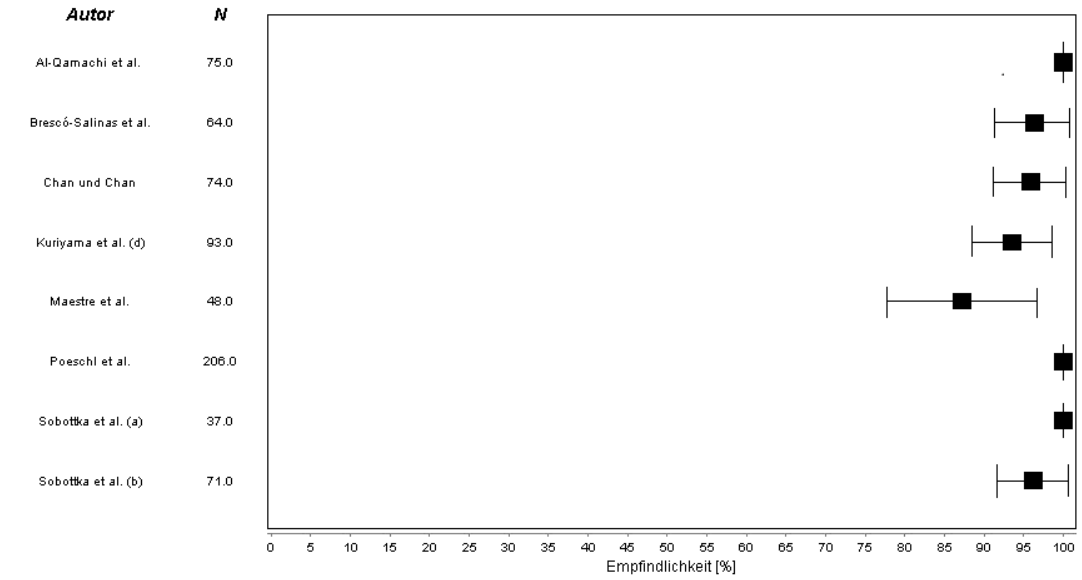


Abbildung 7 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Aminopenicillien-Betalaktamaseinhibitoren

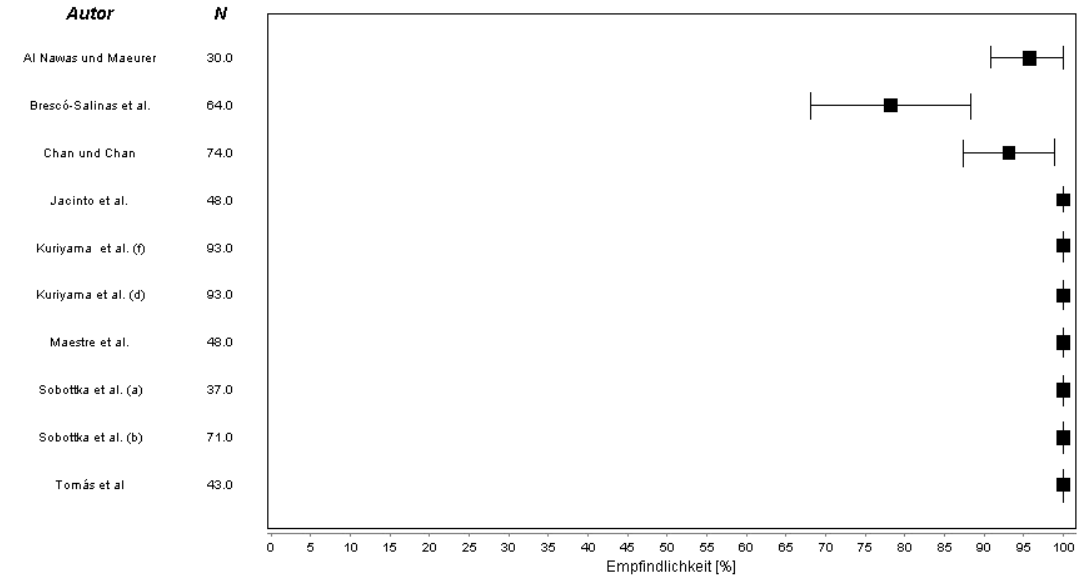


Abbildung 8 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin

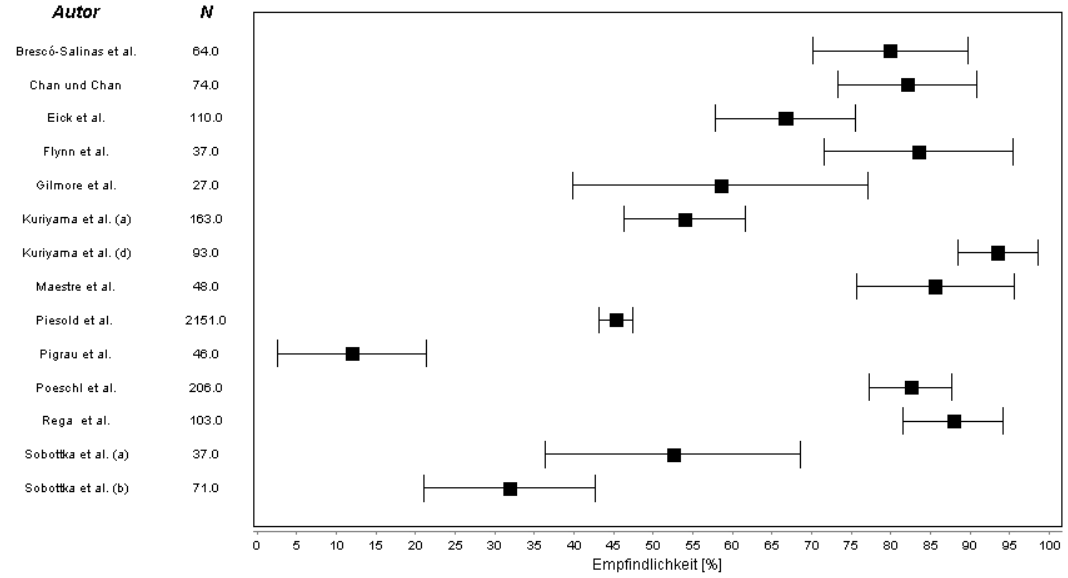


Abbildung 9 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin

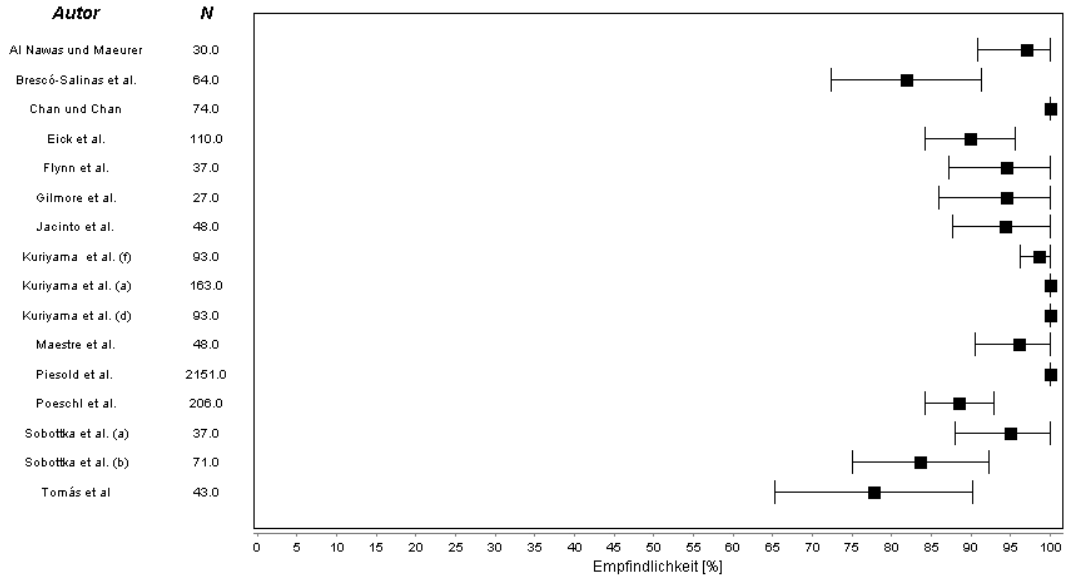


Abbildung 10 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen I

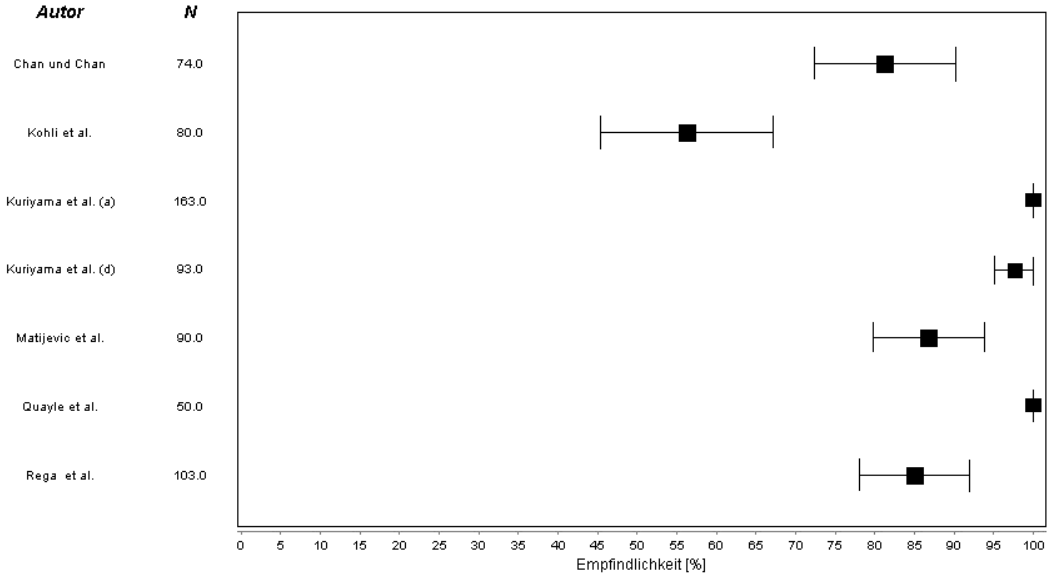


Abbildung 11 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen I

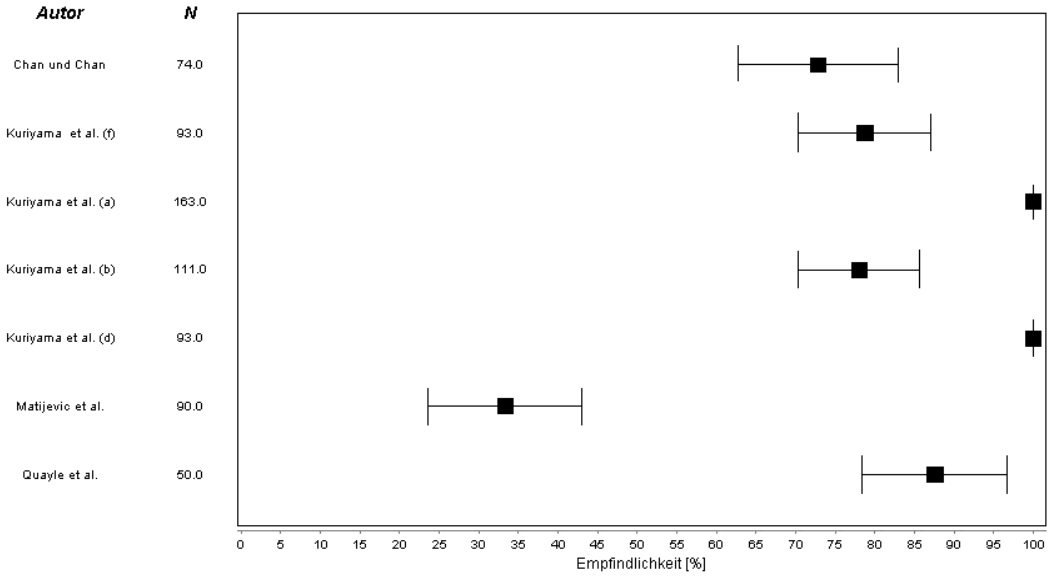


Abbildung 12 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen II

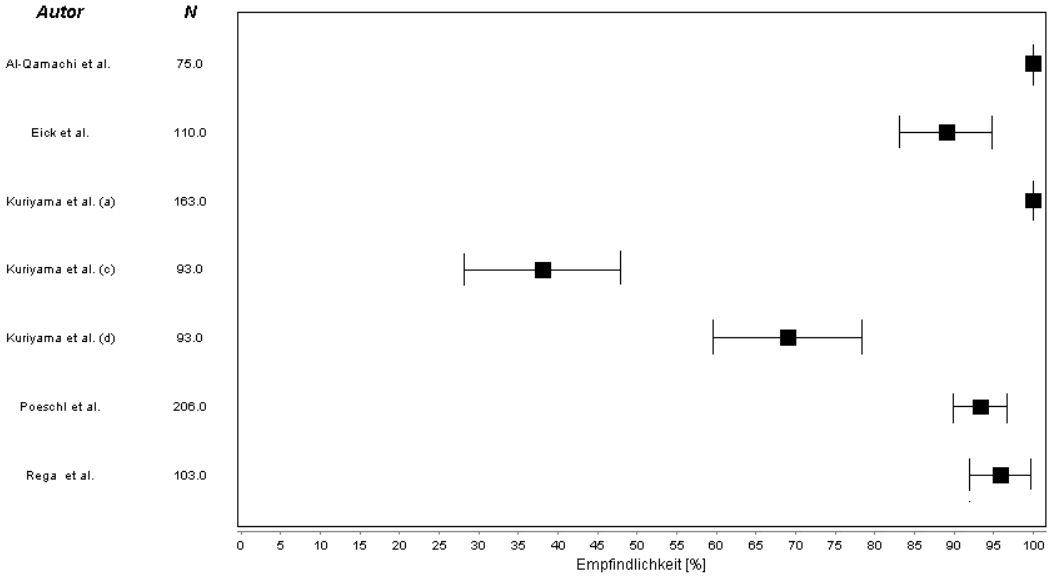


Abbildung 13 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen II

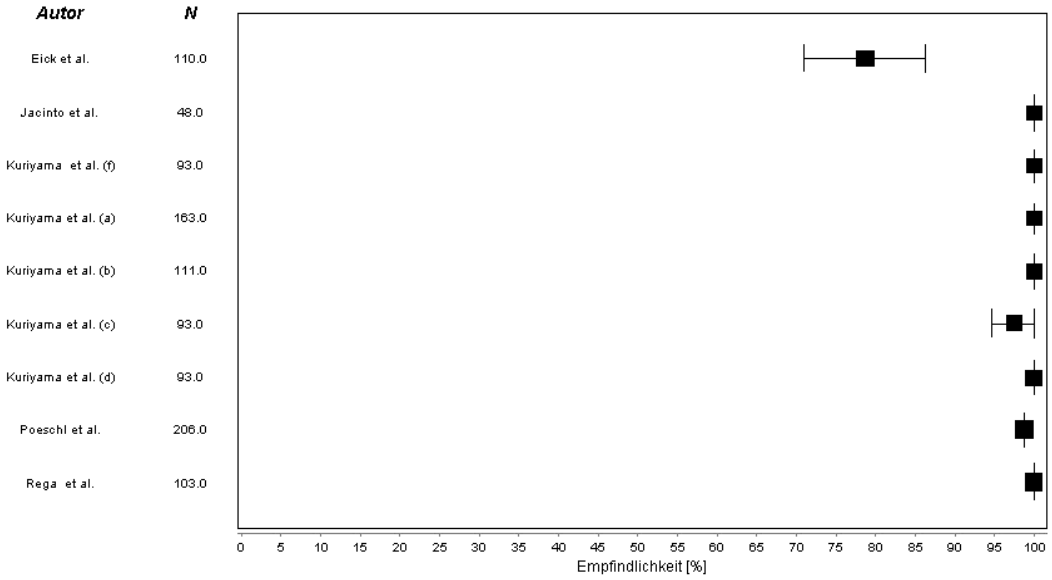


Abbildung 14 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen III

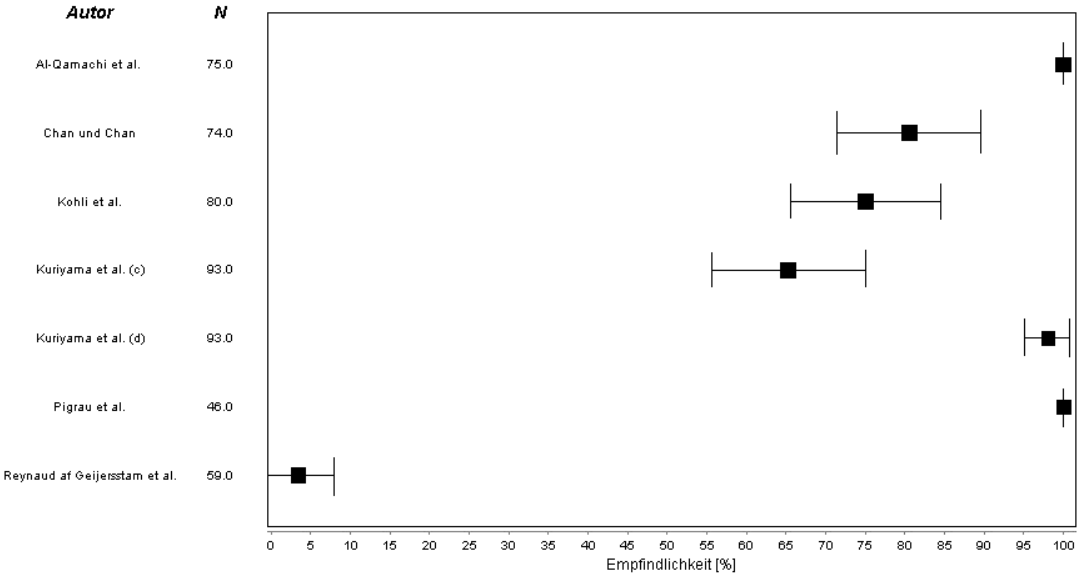


Abbildung 15 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen III

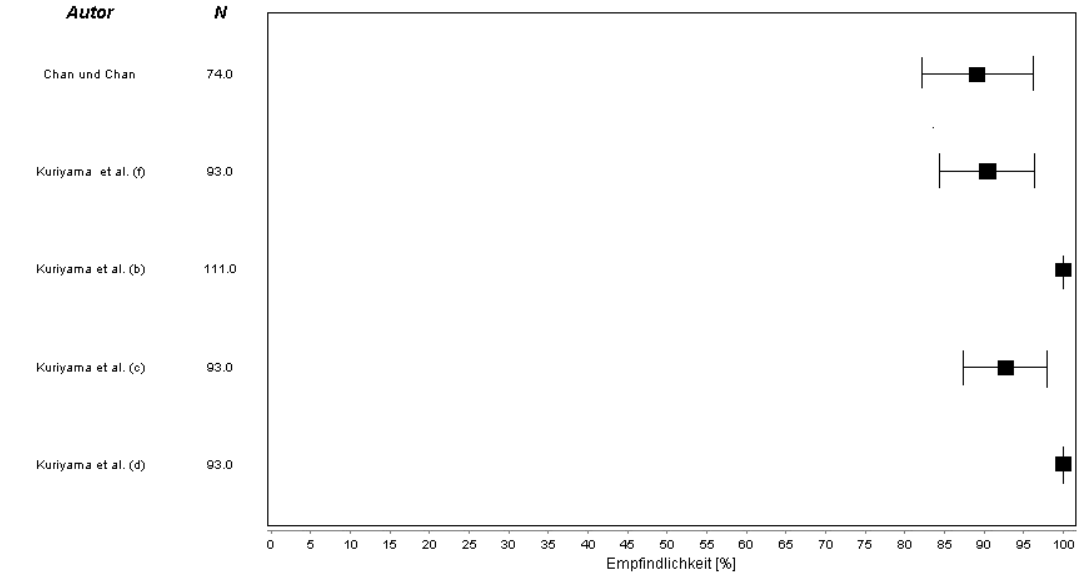


Abbildung 16 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen

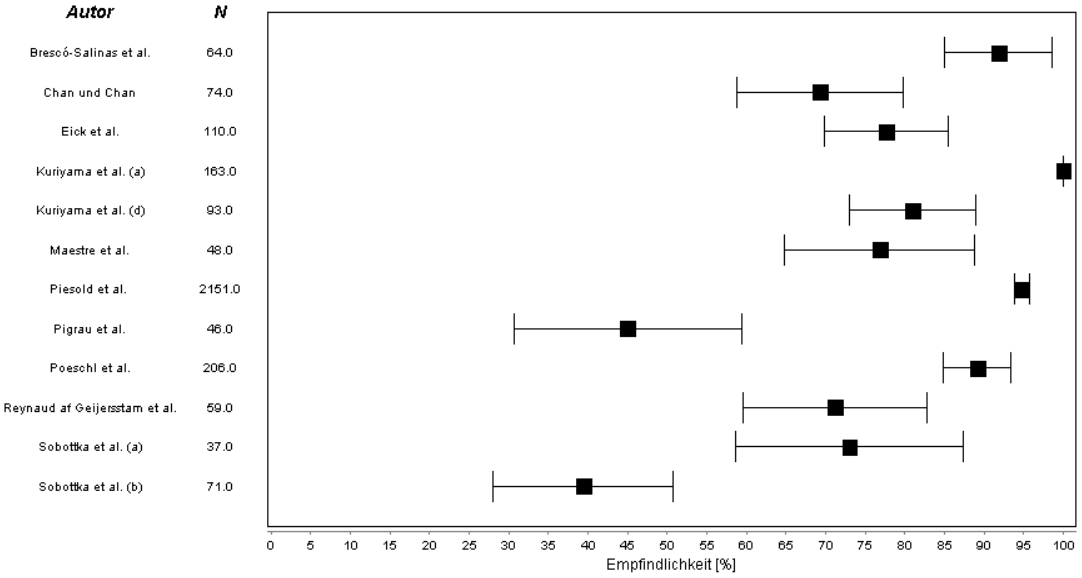


Abbildung 17 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen

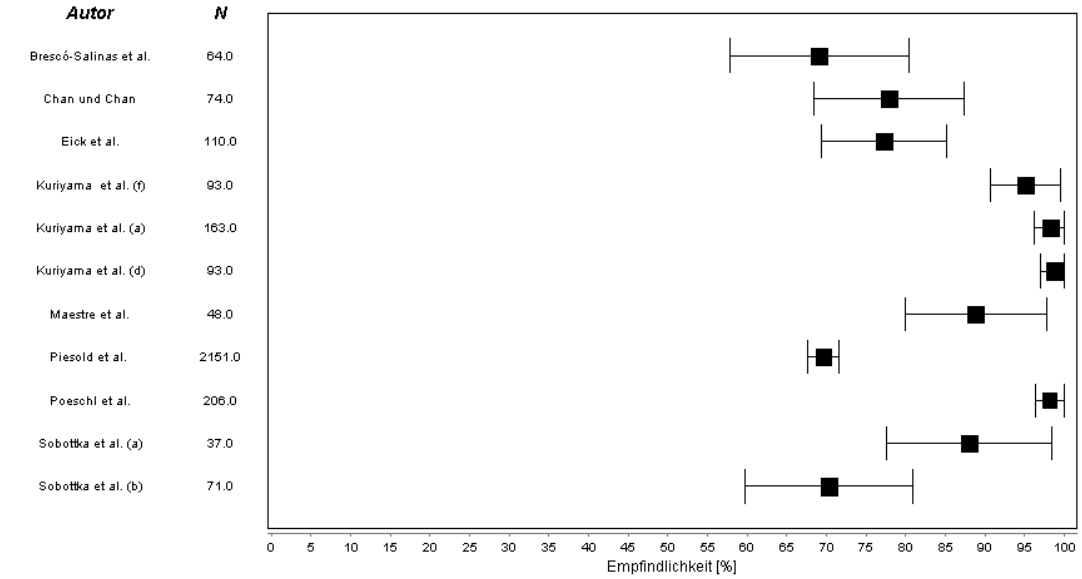


Abbildung 18 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Makroliden

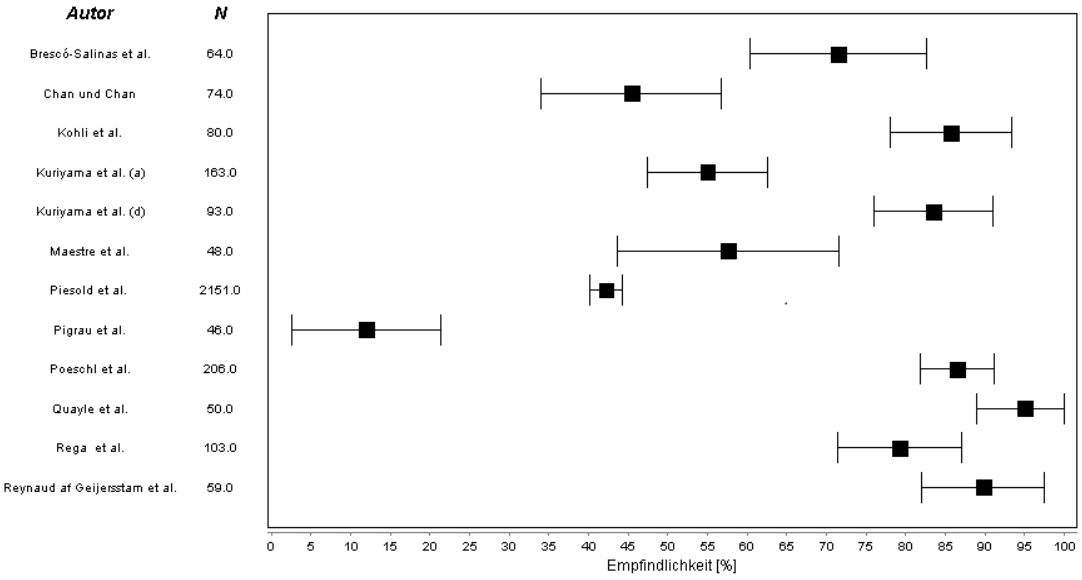


Abbildung 19 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Makroliden

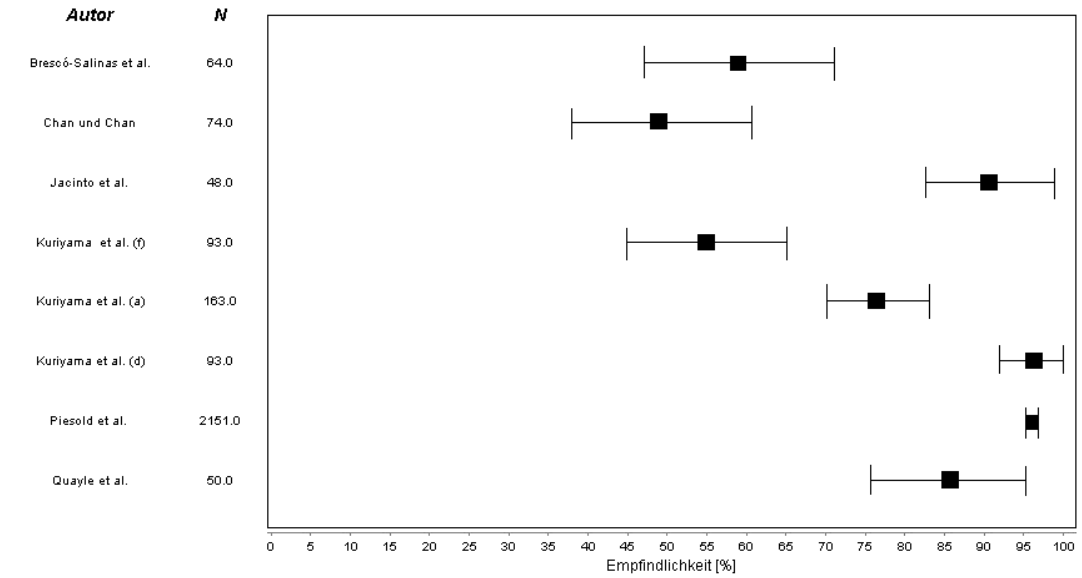


Abbildung 20 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen II

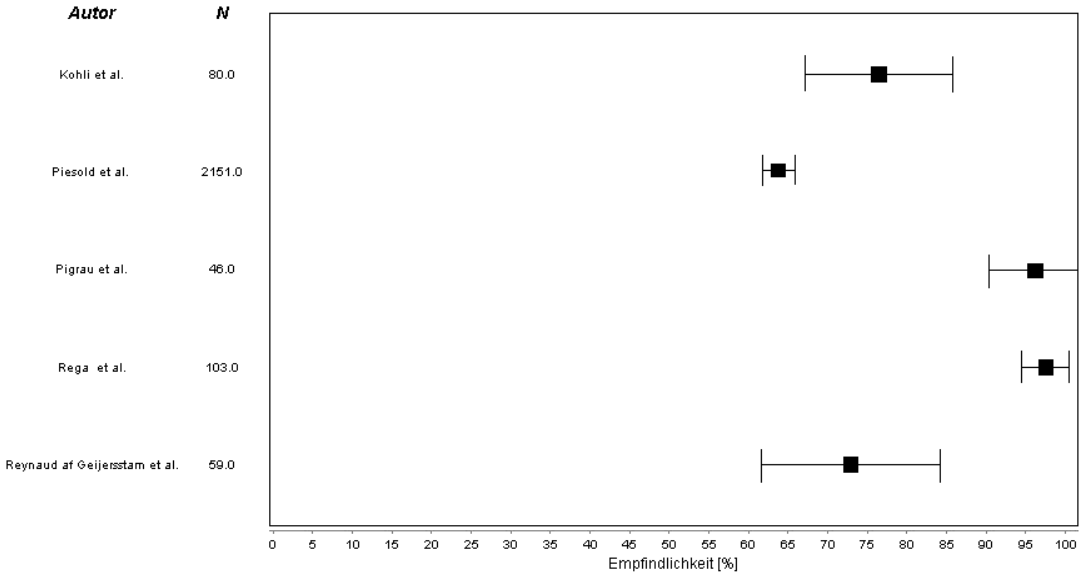


Abbildung 21 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen III

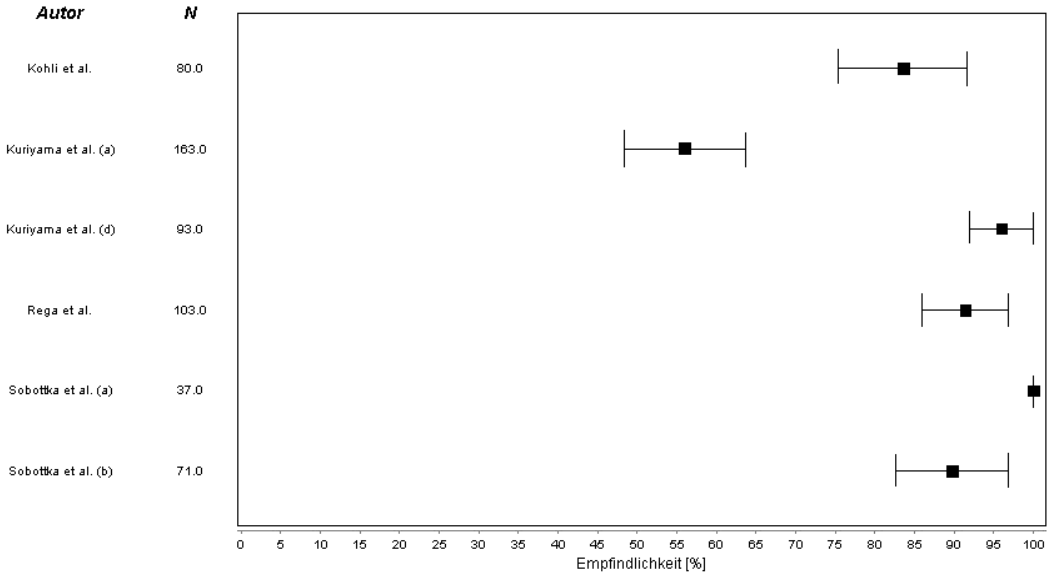


Abbildung 22 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen III

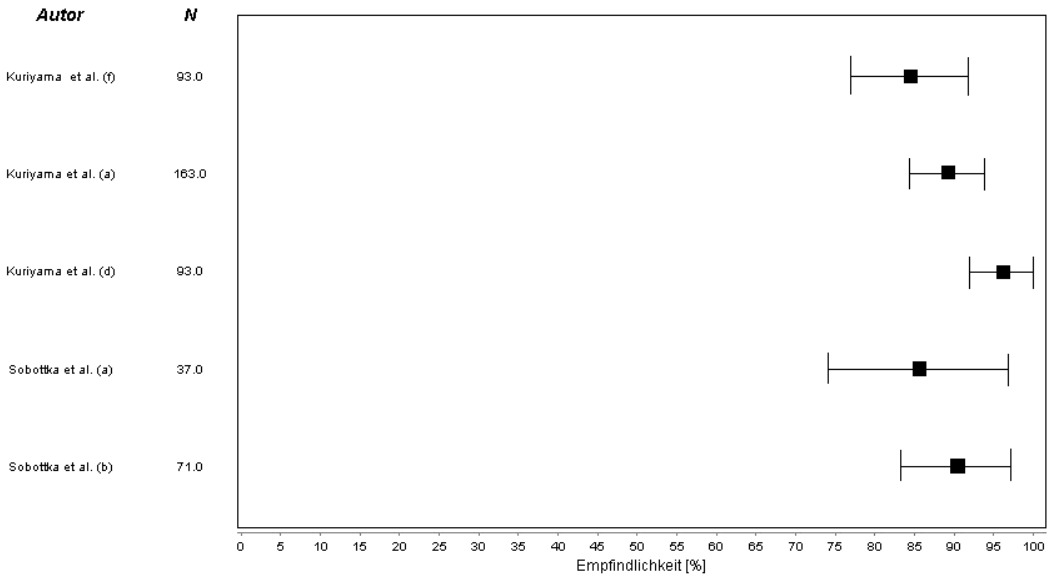


Abbildung 23 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen IV

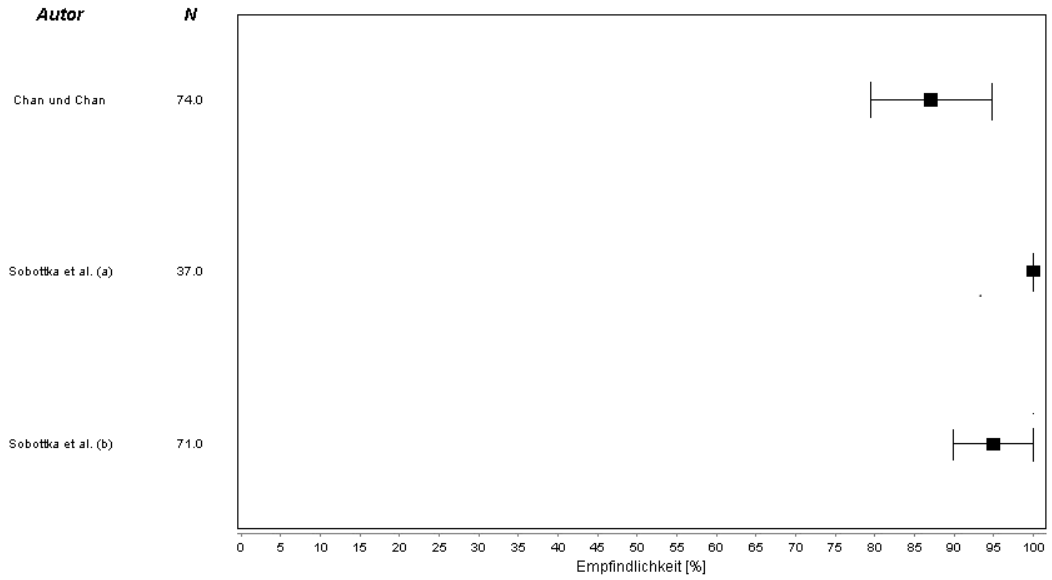


Abbildung 24 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen IV

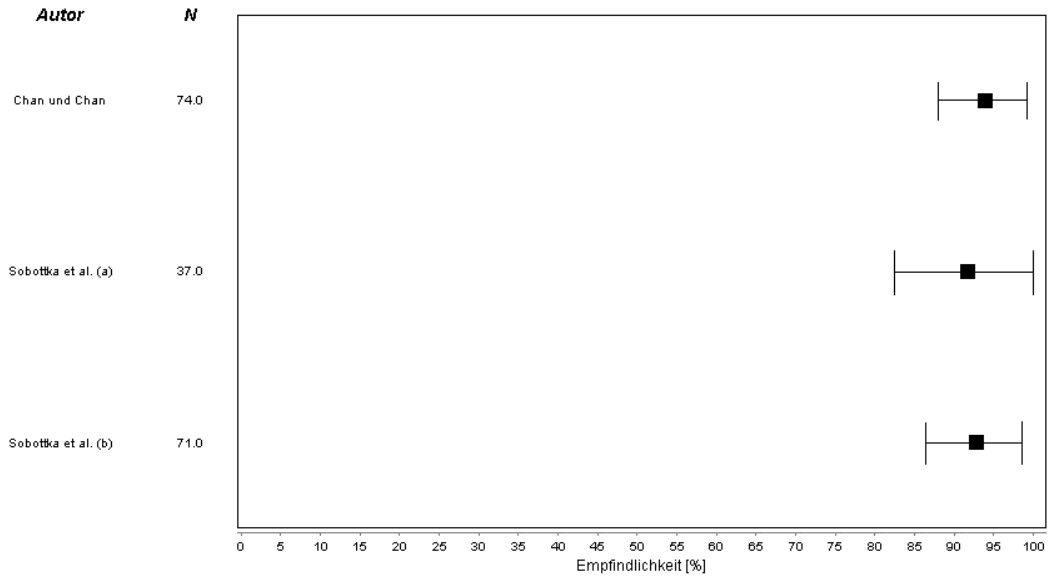


Abbildung 25 Aerobier-Empfindlichkeit gegenüber Nitroimidazolen

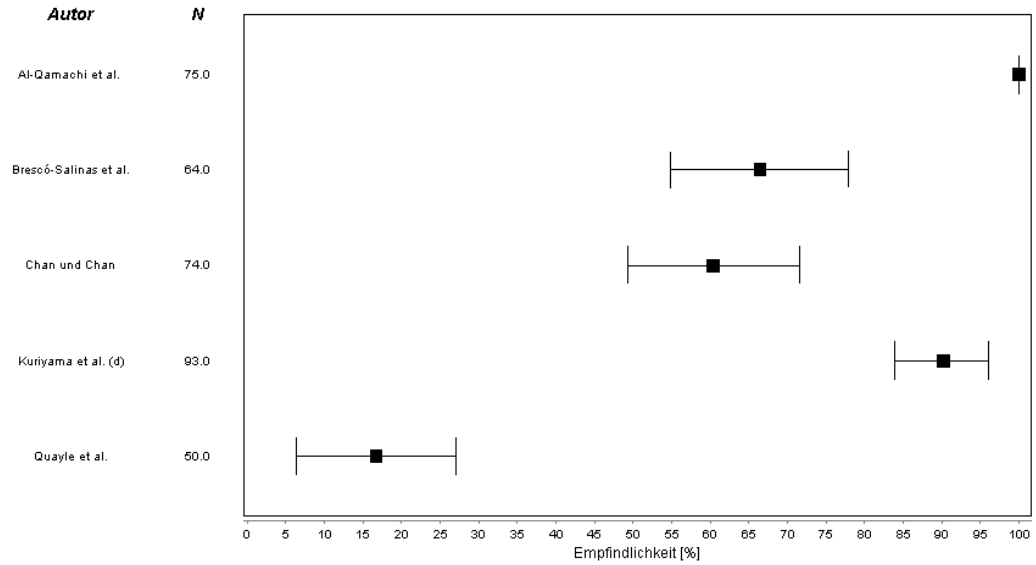
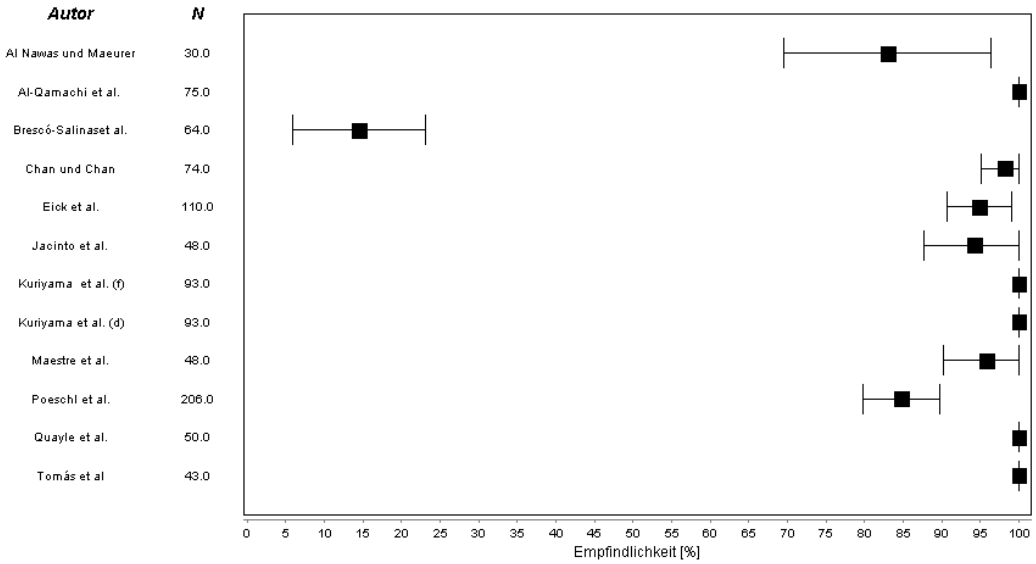


Abbildung 26 Anaerobier-Empfindlichkeit gegenüber Nitroimidazolen



6 Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, das Keimspektrum odontogener Infektionen durch Zusammentragung unterschiedlicher Studienergebnisse und unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede zu beurteilen. Dabei galt es, das tatsächliche Ausmaß von Resistenzentwicklungen gegenüber ausgewählten antibiotischen Wirkstoffen durch eine Querschnittsbildung vorliegender Daten aus Primärstudien zu ermitteln.

Hinsichtlich der Wirksamkeit adjuvanter Antibiotikatherapien, sind sich die Autoren der Studien überwiegend insofern einig, dass neben der unabdingbaren Therapie in Form von Inzision und Drainage eine adjuvante Antibiotikatherapie als sinnvoll erachtet wird.

6.1 Methode

Die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche orientierte sich an anderen publizierten Metaanalysen aus der zahnmedizinischen Fachliteratur.

Reflektiert man die Methodik, lassen sich hinsichtlich der Literaturrecherche eventuelle Schwächen darin erkennen, dass diese nur auf deutsch- und englischsprachige Studien ausgerichtet war. Somit wurden andere, unter Umständen qualitativ wertvolle Arbeiten, ausgeschlossen. Da aber davon auszugehen ist, dass die meisten Journale nur englischsprachige Arbeiten, und zwar jene, die auch den Methodikansprüchen genügen, publizieren, ist dieses Vorgehen vertretbar. Viele Arbeiten mit signifikanten und aussagekräftigen Ergebnissen sind nur in englisch-sprachigen Journalen zu finden. Die Suche in den genannten Datenbanken gewährleistet aber die Auswahl von publizierten Arbeiten, die einem Mindeststandard genügen, sodass von einem evidenzbasierten Querschnitt auszugehen ist.

Als weiteren möglichen Schwachpunkt ist der mögliche Ausschluss von Studien in Betracht zu ziehen, die nur als Abstract vorlagen.

Bei der Auswahl wurde versucht, Studien hinsichtlich ihrer methodischen Angaben zur Validität und Reliabilität auszuwählen. Gleichzeitig sollte eine

ausreichend große Anzahl an Studien einbezogen werden. Folglich sind qualitativ nicht alle Arbeiten auf dem gleichen Niveau einzustufen.

In vielen Studien wurden keine Angaben zur Randomisierung oder Verblindung gemacht (Tab. 4). Oftmals handelte es sich um *in vitro* Untersuchungen, und daher konnten solche Angaben nicht erhoben werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt, den es bei der Methodik zu beachten gilt, ist die Mittelwertberechnung aus den Prävalenzangaben der Empfindlichkeiten der Bakterienspezies. Durch die Einbeziehung der Fallzahlen der jeweiligen Studien wurde versucht eine Gewichtung vorzunehmen, um beispielsweise Studien größerer Fallzahlen und somit höherer Reliabilität stärker zu gewichten. Andererseits war es bei manchen Studien teils nicht möglich, die detaillierteren Prävalenzangaben zu den einzelnen Bakteriengattungen wie beispielsweise Streptococcus spp. oder Staphylococcus spp. aufgrund fehlender Fallzahlen zu gewichten. Wenn Angaben gemacht wurden, wurde im Vorwege durch Multiplikation mit den Fallzahlen der einzelnen Spezies auch hier eine Gewichtung vorgenommen, um beispielsweise die Resistenzneigung von Prevotella spp. stärker zu berücksichtigen als die von Neisseria spp., da diese insgesamt nicht so häufig isoliert wurden.

Aufgrund der geringen Datenlage für Fluorchinolone der Gruppe IV ist der Mittelwert für die Wirksamkeit dieser Antibiotikagruppe nur bedingt reliabel und lässt daher nur eine Einschätzung der Wirksamkeit zu. Weitere Untersuchungen zur vielversprechenden Wirksamkeit genannter Antibiotika sind wünschenswert.

6.2 Ergebnisteil

Die Datenlage der einbezogenen Studien ermöglichte einen Relevanzvergleich hinsichtlich der Prävalenz einzelner Bakterienspezies in odontogenen Infektionen.

Die Gesamtzahl der hier gelisteten Gattungen (n= 5416) zeigt, dass die aufgeführten Anaerobier mit insgesamt 3258 Isolaten (60,2%) den größten Anteil des gesamten Bakterienspektrums bilden. Im Vergleich dazu fanden sich bei den Aerobiern 2158 Isolate (39,8%). Diese Beobachtung entspricht dem

überwiegenden Teil von Studienergebnissen (KHEMALEELAKUL et al., 2002, ECKERT et al., 2005, AL NAWAS und MAEURER, 2008). Vergleicht man alle Bakteriengattungen, fällt auf, dass die aeroben Streptococcus spp. (32,2%) gefolgt von Prevotella spp. (30,0%) am häufigsten isoliert wurden. Jedoch steht auch dieses Ergebnis im Einklang mit aktueller Literatur (CHAN und CHAN, 2003). Daher sollte die Wahl des Antibiotikums die Dominanz bestimmter Bakterienarten berücksichtigen und folglich eine gute Wirksamkeit im anaeroben Bereich sowie gegen Streptococcus spp. vorweisen.

Die ermittelten Mittelwerte der Metaanalyse ermöglichen einen guten Überblick über die Wirksamkeit antimikrobieller Chemotherapeutika als adjuvante Therapiemaßnahme bei odontogenen Infektionen.

Die Werte erlauben eine Einschätzung der Wirksamkeit einzelner Antibiotikagruppen gegenüber *Aerobiern / fakultativen Anaerobiern* sowie *Anaerobiern* und geben Auskunft über die aktuelle Situation hinsichtlich der Resistenzneigung der für odontogene Infektionen typischen Erreger. Dennoch sollten die gewonnenen Werte nicht als unwiderlegbar angesehen werden, da das methodische Vorgehen beim Zustandekommen der Ergebnisse maßgeblich kritisch mit berücksichtigt werden muss. Hierbei sind zum einen die Methodik der Studien und insbesondere die Stichprobenanzahl, also die Validität und Reliabilität der jeweiligen Studien, als auch die Methodik der Metaanalyse selbst, zu nennen.

Penicilline

Orale Penicilline (Penicillin G/V) haben den Ergebnissen zufolge eine Wirksamkeit von 72,9% gegenüber *Aerobiern / fakultativen Anaerobiern* und 89,0% gegenüber obligaten *Anaerobiern*.

BAUMGARTNER und XIA (2003) geben für Penicillin V eine Empfindlichkeit von 85% gegenüber alle Isolaten an. OTTEN et al. (1987) konnten in ihrer Studie feststellen, dass alle anaeroben Keime bis auf zwei Bacteroides spp. Arten auf Penicillin sensibel reagierten. LEWIS et al. (1989) ermittelten in ihrer Untersuchung, eine Empfindlichkeit aller Keime gegenüber Penicillinen von 97%.

Der aus der Metaanalyse hervorgehende Mittelwert für alle Keime von 80,36% ist gemäß der Einschätzung der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., die Penicillin nicht mehr als Mittel der Wahl für die Therapie odontogener Infektionen empfehlen, ein bestätigendes Ergebnis.

Aminopenicilline

Die Metaanalyse ergab mit einem Mittelwert von 89% Empfindlichkeit aller Keime gegenüber Aminopenicillinen eine solide Wirksamkeit. BAUMGARTNER und XIA (2003) ermittelten für Amoxicillin eine Wirksamkeit von 91%, LEWIS et al. (1989) 99,4% gegen alle Keime. In der Studie von OTTEN et al. (1987) waren alle Erreger empfindlich gegen Ampicillin.

Aminopenicilline-Betalaktamaseinhibitoren

Eine gute Wirksamkeit im anaeroben Bereich ist aufgrund der überwiegend anaeroben Keimflora bei odontogenen Infektionen besonders entscheidend. Die Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitoren-Kombination erzielte hohe Empfindlichkeiten gegenüber Erregern im aeroben (96,9%) sowie im anaeroben (96,7%) Bereich und wird gemäß der DGZMK als Mittel der Wahl angesehen. BAUMGARTNER und XIA (2003) stellten ebenso eine Wirksamkeit von 100% fest.

Clindamycin

Clindamycin schien mit 53,6% nur eine geringe Wirksamkeit gegenüber aeroben Bakterien zu besitzen, wohingegen Anaerobier mit 99,0% eine ausgesprochen hohe Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin zu verzeichnen haben. Auch OTTEN et al. bestätigte im 1987 eine vollständige Empfindlichkeit anaerober Bakterien gegenüber Clindamycin.

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit wurden hinsichtlich des aeroben Bereichs so nicht erwartet und können durch andere Quellen nicht belegt werden. Nach BAUMGARTNER und XIA (2003) weist Clindamycin mit 96% eine hohe Wirksamkeit gegenüber allen Isolaten auf. LEWIS et al. (1989) geben 98,8% für alle Isolate an.

Da bei odontogenen Infektionen im fortschreitenden Stadium eine anaerobe Keimbesiedlung überwiegt und Clindamycin eine gute Knochengängigkeit aufweist, findet es in zahnärztlichen Praxen trotz zunehmend beschriebenen

Resistenzvorkommen immer noch häufig Anwendung (SOBOTTKA et al., 2012). Dennoch sollte man die höheren Resistenzraten im aeroben Keimspektrum nicht außer Acht lassen und auch die oft eingeschränkte Verträglichkeit aufgrund möglicher gastrointestinaler Beschwerden ist bei der Wirkstoffwahl nicht zu vernachlässigen. Mögliche Komplikationen wie eine pseudomembranöse Enterokolitis können durch *Clostridium difficile* entstehen, wenn durch Clindamycin andere, nicht pathogene, Darmbakterien abgetötet werden.

Cephalosporine

Die Empfindlichkeiten der Keime gegenüber Cephalosporinen der Gruppe I bis III im Vergleich, zeigt eine steigende Wirksamkeit von 82,3% der ersten Gruppe, über 84,8% in der zweiten Gruppe bis hin zu 96,1% Wirksamkeit innerhalb der dritten Gruppe. Die hier ermittelte Wirksamkeit der Cephalosporine III im anaeroben Bereich von 94,9% entstammt aussschließlich Studien aus dem asiatischen Raum. Es besteht hierzulande aber ein Konsens darüber, dass Cephalosporine im anaeroben Bereich nicht wirksam und zielführend sind. Laut der DGZMK sollten Cephalosporine III auch aufgrund der verminderten Wirksamkeit im gram-positiven Bereich (besonders gegen Staphylokokken) für eine empirische Therapie vermieden werden. SCHMIDT et al. (1995) sehen Cephalosporine III als Reserveantibiotikum bei odontogenen Infektionen.

Tetracycline

Die Tetracycline weisen nach den Ergebnissen der Metaanalyse insgesamt mit 82,7% eine mäßige Wirksamkeit auf, welche insbesondere im anaeroben Keimspektrum mit 75,7% als ungenügend zu bewerten ist. Auch laut DGZMK sind Tetracycline nicht mehr als Standardantibiotikum anzusehen. Nur Doxycyclin wird in der Therapie marginaler Parodontitiden, besonders bei nachgewiesenem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, angewendet.

Makrolide

Nach einer Studie von LEWIS et al. (1989) waren 99,4% der Keime im Jahre 1989 empfindlich gegen Erythromycin. LO BUE et al. (1993) geben eine Empfindlichkeit von 75% aller Keime gegenüber dem Makrolid Azithromycin und eine schwache Empfindlichkeit von 63% aller Keime gegenüber Spiramycin an.

Fluorchinolone

Vergleicht man die Ergebnisse der drei Gruppen der Fluorchinolone, fällt die unzureichende Wirksamkeit der Fluorchinolone II (39,7%) auf. Allerdings ist hier die Datenlage so gering, dass dies nicht als reliabler Mittelwert zu werten ist. Fluorchinolone der Gruppe IV hingegen zeigen gegenüber allen Keimen mit ingesamt 92,8% eine gute Wirksamkeit, obgleich hier mit drei Studien bisher auch keine ausreichende Datenlage vorliegt. Allerdings deuten die Daten auf eine hochwirksame antibiotische Therapievariante hin.

Nitroimidazole

Bei BAUMGARTNER und XIA (2003) wurden für Metronidazol eine Wirksamkeit von nur 45% gegenüber allen Keimen und bei LEWIS et al. (1989) dagegen 74% empfindliche Keime gegenüber Metronidazol festgestellt. In der Arbeit von BAKATHIR et al. (2009) hingegen, wurde eine hundertprozentige Wirksamkeit von Metronidazol gegen Anaerobier beschrieben. Das Ergebnis der Metaanalyse mit 89,0% weicht zwar hiervon ab, zeigt aber eine als gut zu bewertende Wirksamkeit dieses Antibiotikums im anaeroben Bereich. Im aeroben Bereich lässt sich mit 71,4% keine vollständig befriedigende Aktivität mehr feststellen.

Regionale Unterschiede

In Deutschland und Österreich werden überwiegend Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitoren und Clindamycin, aber auch Cephalosporine empfohlen (AL NAWAS und MAEURER, 1999 und PIESOLD et al., 1999). SOBOTTKA et al. (2002a, 2012b), geben eine gute *in vitro* Aktivität für Moxifloxacin an. Auch POESCHL et al. (2010) betrachten Moxifloxacin neben den anderen Antibiotika der ersten Wahl als Ausweichmöglichkeit.

Der britischen Studie von QUAYLE et al. (1987) beziehungsweise der Stellungnahme der DGZMK zufolge ist Penicillin V nicht mehr als Therapeutikum der Wahl für die Behandlung odontogener Infektionen anzusehen. Cefotetan aus der Cefoxitin-Gruppe, das in Deutschland nicht im Handel ist, ist der Studie nach sehr wirksam und auch Clindamycin, Tetracycline und Erythromycin zeigten eine hohe *in vitro* Wirksamkeit. Die DGZMK hingegen empfiehlt, Erythromycin

aufgrund seiner schlechten Bioverfügbarkeit und möglichen Nebenwirkungen nicht einzusetzen.

In Spanien scheint gemäß der Ergebnisse der Studie von BRESCÓ-SALINAS et al. (2006) und vergleichbar mit vielen Ergebnissen aus Deutschland die höchste Wirksamkeit bei Amoxicillin mit Clavulansäure, gefolgt von Amoxicillin zu liegen. PIGRAU et al. (2009) sind der Ansicht, dass in Spanien Betalaktame die Antibiotika der Wahl sein sollten, gefolgt von Fluorchinolonen der neueren Generation. Die Angaben zur Wirksamkeit stimmen mit den Mittelwerten der Metaanalyse überein. Im Falle einer Penicillinallergie sollte auf Clindamycin oder Rifampicin zurückgegriffen werden. Rifampicin gilt in Deutschland als Mittel der ersten Wahl in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie Isoniazid und Ethambutol gegen Tuberkulose. Es kommt auch beispielsweise bei Infektionen von Herzklappenprothesen und bei einer Meningitis zum Einsatz. Nicht allein aufgrund der hierzulande geltenden Indikationen, sondern auch angesichts der möglichen Hepatotoxizität und Komplikationen in einer Schwangerschaft, sollte entgegen dieser Empfehlung der Einsatz im zahnmedizinischen Bereich eher vermieden werden (STILLE et al., 2005).

In den USA wurde in Studien, wie in der Arbeit von FLYNN et al. (2006), eine erhöhte Penicillinresistenz gegenüber pathogenen Keimen odontogener Infektionen festgestellt und hier als Alternative Clindamycin empfohlen. GILMORE et al. stellten 1988 noch eine gute Wirksamkeit von Penicillinen sowie von Clindamycin fest. Auch REGA et al. (2006) zufolge, gelten Penicilline nach wie vor als gute Wahl für die empirische Therapie. Nach ROCHE und YOSHIMORI (1997) ist Metronidazol gegen anaerobe Keimspektren und besonders die Kombination aus Metronidazol und Spiramycin gegen ein polymikrobielles Keimspektrum zu empfehlen. Diese Empfehlung ist kritisch zu betrachten, da in Deutschland Spiramycin als zu schwach wirksames Makrolid mit ungünstigen pharmakologischen Eigenschaften wie beispielsweise einer unvollständigen Resorption gilt (STILLE et al., 2005). Weiterhin ist der Einsatz von Metronidazol nur streng indiziert empfehlenswert, da laut STILLE et al. (2005) und der DGZMK mutagene sowie karzinogene Wirkungen in Tierversuchen beobachtet, wenn auch bislang beim Menschen nicht nachgewiesen wurden. Zudem bestehen bei Metronidazol Alkoholintoleranz und neben gastrointestinalen Nebenwirkungen

sind bei längerer Therapie auch Neuropathien und unter anderem Stomatitis, Glossitis, Urtikaria sowie Exantheme beobachtet worden.

Einer Studie von JACINTO et al. (2003) zufolge gelten in Brasilien Benzylpenicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure als Mittel der Wahl. Andere Antibiotika wie Clindamycin und Metronidazol können bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit appliziert werden. Erythromycin wird hier ebenfalls bei Unverträglichkeit von Penicillinen verordnet und ist nur gegen *Fusobacterium spp*. nicht vollständig effektiv. Aktuellere Studien sind nicht verfügbar.

In Serbien wurde in der Studie von MATIJEVIC et al. (2009) eine hohe Empfindlichkeit der Keime gegenüber Amoxicillin und Cefalexin bestimmt.

In Japan verdeutlichen die zahlreichen Studien von KURIYAMA et al., dass Penicilline und Betalaktame sowie Clindamycin nachwievor effektiv sind. Cefmetazole, die deutschlandweit nicht im Handel sind, sowie Minocycline, die hierzulande nur selten, nicht bei odontogenen Infektionen und aufgrund möglicher Nebenwirkungen nur streng indiziert angewendet werden, zeigten gegenüber vielen Keimen gute Ergebnisse. Cefoperazone mit Sulbactam, laut der japanischen Studien sehr wirksam, sind in Deutschland angesichts möglicher Blutungen und Alkoholintoleranz nicht gebräuchlich (STILLE et al., 2005). Aus der Gruppe der Carbapeneme wiesen Imipenem, das in Deutschland nach STILLE et al. (2005) eher in der Intensivmedizin und nur intravenös eingesetzt werden kann, sowie Faropenem, das nicht sehr gebräuchlich ist, gegenüber vielen Keimen eine gute Wirksamkeit auf. Metronidazol ist ebenfalls im anaeroben Keimspektrum sehr wirksam. Aber auch hier sind die bereits beschriebenen Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen und insofern ein Teil der empfohlenen Wirkstoffe kritisch zu betrachten. Ampicilline in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren wie Sulbactame sind besonders gegenüber betalaktamase-positiven Keimen, die vermehrt innerhalb der *Prevotella spp*. Gattung auftreten, sehr effektiv.

KHEMALEELAKUL et al. (2002) berichten in Thailand über eine hohe Wirksamkeit von Penicillin V, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Metronidazole und Clindamycin. Obwohl es besonders im gram-negativen anaeroben Keimspektrum Resistenzen gegenüber Penicillin gibt, gilt Penicillin V im Gegensatz zu

Deutschland noch immer als Mittel der Wahl. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Metaanalyse überein.

Diese regionalen Unterschiede in der Bewertung der Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika sind auf diverse Ursachen zurückzuführen. Die Bakterienvielfalt auf den verschiedenen Kontinenten ist divergent. Somit wurde auch unterschiedlich bewertet, welche Antibiotika gegen die isolierten Erreger wirksam sind.

Zum einen gibt es eine tatsächliche Varianz in der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Bakteriengattungen bei odontogenen Infektionen in den verschiedenen Ländern, wie sie hier aus den Studien herausgearbeitet wurde. Eine ungleiche Wirksamkeit der eingesetzten Antibiotika muss infolgedessen die Schlussfolgerung sein. Zum anderen kommt eine Variabilität in der Probenentnahme und Diagnostik, also der Methodik hinzu, sodass auch dieses zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

Die Empfehlungen der einzelnen Autoren unterscheiden sich auch aufgrund der unterschiedlich bewerteten Nebenwirkungen. Demgemäß werden beispielsweise Allergien oder gastrointestinale Störungen sicherlich ungleich häufig beziehungsweise ausgeprägt in Studienreihen beobachtet. Eine divergente Bewertung dieser Nebenwirkungen und Anwendungsindikationen sowie eine daraus resultierende unterschiedliche Einschätzung geeigneter Wirkstoffe sind die Folge. Zudem ist ein besonderes Augenmerk darauf zu legen, dass manche Wirkstoffe in Deutschland aufgrund ihrer Nebenwirkungen oder ungünstigen pharmakologischen Eigenschaften unzulässig sind, und insofern der Einsatz in anderen Ländern zumindest kritisch betrachtet werden muss.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Diskussion der Wirksamkeit einzelner Antibiotika ist, dass es sich in den meisten Studienergebnissen um *in vitro* Wirksamkeiten handelt, die nicht zwingend einer klinischen *in vivo* Wirksamkeit gleichzusetzen sind. Hierbei spielen pharmakokinetische Eigenschaften wie die Resorption, Halbwertszeit und die Gewebegängigkeit, aber auch die allgemeine Verträglichkeit sowie die Compliance des Patienten eine maßgebliche Rolle.

In der Studie von FLYNN et al. (2006) wurde bei stationär aufgenommenen Patienten mit schweren odontogenen Infektionen eine klinische Erfolgsrate von

nur 79% bei der intravenösen Therapie mit Penicillin festgestellt. GILMORE et al. (1988) gaben an, dass eine Penicillintherapie bei 81% der Patienten nach sieben Tagen zu einer vollständigen Genesung führte und bei 19% eine deutliche Besserung erkennbar war. Clindamycin führte nach sieben Tagen bei 82% zur Genesung und bei 18% zur Besserung. In der Untersuchung von MATIJEVIC et al. (2009) erholten sich 93,3% der mit Amoxicillin behandelten Patienten am fünften Tag komplett von der bakteriellen Infektion, während es bei den mit Cefalexin behandelten Patienten 90,0% waren. Bei den aussschließlich chirurgisch therapierten Patienten zeigte sich eine vollständige Genesung bei 93,3% nach sieben Tagen. In der Studie von POESCHL et al. (2010) mussten 78% der Patienten intravenös mit Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure, 18% alternativ mit Clindamycin durchschnittlich 5,2 Tage therapiert werden. QUAYLE et al. (1987) beschrieben eine notwendige Antibiotikatherapie mit Cefotetan für zwei bis sieben Tage, allerdings ist dieser Wirkstoff in Deutschland nicht zulässig und somit hier von untergeordneter Relevanz.

Bewertet man die Aussagen der einbezogenen Studien, wird die Bedeutung der Aminopenicilline, insbesondere des Amoxicillins in Kombination mit Betalaktamasehemmern deutlich. Bereits genannte Gründe wie divergente Häufigkeitsverteilungen der Bakterien, Empfindlichkeitsprüfungen sowie die Wertung der Nebenwirkungen können die etwaigen Abweichungen in den Bewertungen einzelner Antibiotika erklären und müssen nicht zwangsläufig Amoxicilline in Kombination mit Betalaktamasehemmern als Mittel der Wahl in Frage stellen. Ähnlich verhält es sich mit den anderen jeweiligen Wirkstoffen, die hier in Deutschland zugelassen sind. Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse zu den Wirksamkeiten dienen mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Studien hierzulande und der offiziellen Empfehlungen seitens der DGZMK, PEG oder AWMF als Anhalt für eine optimierte Antibiotikatherapie.

Demzufolge ist der Einsatz von Aminopenicillinen in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren, Penicillin V oder Clindamycin als Ausweichantibiotikum in der adjuvanten Therapie odontogener Infektionen mit vergleichbar geringen Nebeneffekten sicherlich empfehlenswert. Fluorchinolone der neueren Generationen sind angesichts der Ergebnisse aussichtsreich und erfolgversprechend, allerdings wären weitere klinische Studien sinnvoll und

wünschenswert. Metronidazol aus der Gruppe der Nitroimidazole sollte aufgrund der bereits beschriebenen Nebenwirkungen nur sehr streng indiziert und wie auch Cephalosporine, Tetracyline sowie neuere Makrolide möglichst nach vorheriger Erstellung eines Antibiogramms eingesetzt werden.

7 Zusammenfassung

Bei der Therapie odontogener Infektionen unterschiedlichster Schweregrade ist die Gabe von Antibiotika als adjuvante Therapiemaßnahme neben Inzision und Drainage oftmals unerlässlich.

Die zunehmende Resistenzlage der pathogenen Keime gegenüber den heute angewandten antimikrobiellen Chemotherapeutika erfordert einen gewissenhaften Umgang und Einsatz dieser Therapeutika. Die vorliegende Metaanalyse diente dazu, einen Überblick über die Resistenzsituation der wichtigsten Keime bei odontogenen Infektionen und ihre Entwicklung in den letzten 25 Jahren aufzuzeigen und zu ermitteln, welche Antibiotika mit hoher Wirksamkeit zur Anwendung kommen können.

Methode

Eine umfassende Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Embase, Ovid Medline und eine darauffolgende Eingrenzung anhand vorab festgelegter Einschlusskriterien führte zu einer Auswertung von insgesamt 30 Studien. Bei der Untersuchung wurden gemäß den Empfehlungen der DGZMK die Antibiotikagruppen der Penicilline, Aminopenicilline, Aminopenicilline-Betalaktamaseinhibitoren, Lincosamide (Clindamycin), Cephalosporine I-III, Tetracycline, Makrolide, Fluorchinolone II-IV und Nitroimidazole evaluiert.

Eine Einschränkung in den untersuchten Erregerarten musste erfolgen, um aussagefähige Vergleiche zu bekommen. Somit wurden die aeroeben *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*., *Neisseria spp*., die anaeroben *Prevotella spp*., *Fusobacterium spp*., *Porphyromonas spp*., *Peptostreptococcus* und *Bacteroides spp*. berücksichtigt und andere Keimarten zu „*anderen Aerobiern“*, „*anderen fakultativen Anaerobiern“* beziehungsweise „*anderen Anaerobiern“* zusammengefasst. Die Berechnung der gewichteten Mittelwerte erfolgte mit MS Office Excel 2007 und die graphische Darstellung mit dem Forest Plots Viewer (Durham, USA, Version 1.00, 2011).

Ergebnisse

Die Metaanalyse ergab, dass Penicillin G/V gegenüber *Aerobiern* und *fakultativen Anaerobiern* eine mittelwertige Empfindlichkeit von 72,9%, Aminopenicilline 89,0%, Aminopenicilline in Kombination mit Betalaktamasen 96,9%, Clindamycin 53,6%, Cephalosporinen der ersten Generation 88,1%, Cephalosporinen der zweiten Generation 86,2%, Cephalosporinen der dritten Generation 75,9%, Tetracyclinen 90,0%, Makroliden 51,5%, Fluorchinolonen der zweiten Generation 66,5%, Fluorchinolonen der dritten Generation 80,8%, Fluorchinolonen der vierten Generation 92,8% und Nitroimidazolen von 71,4% besitzen.

Penicillin G/V zeigt gegenüber *Anaerobiern* eine mittelwertige Empfindlichkeit von 89,0%. Hingegen weisen Aminopenicilline eine mittelwertige Empfindlichkeit von 92,4%, Aminopenicilline-Betalaktamasen von 96,7%, Clindamycin von 99,0%, Cephalosporine der ersten Generation von 80,6%, Cephalosporine der zweiten Generation von 97,2%, Cephalosporine der dritten Generation von 94,9%, Tetracycline von 75,7%, Makrolide von 91,1%, Fluorchinolone der zweiten Generation von 3,0%, Fluorchinolone der dritten Generation von 89,4%, Fluorchinolone der vierten Generation von 92,7% und Nitroimidazole von 89,0% auf.

In Bezug auf alle Keime ergab die Metaanalyse für Penicillin G/V eine mittelwertige Empfindlichkeit von 80,9%, für Aminopenicilline 90,7%, Aminopenicilline-Betalaktamasen 96,8%, Clindamycin 76,3%, für Cephalosporine der ersten Generation 84,3%, Cephalosporine der zweiten Generation 91,7%, Cephalosporine der dritten Generation 85,4%, für Tetracycline von 82,8%, Makrolide 71,3%, Fluorchinolone der zweiten Generation 34,7%, Fluorchinolone der dritten Generation 85,1%, Fluorchinolone der vierten Generation 92,8% und Nitroimidazole von 80,2%.

Die Werte für Penicillin G/V, Aminopenicilline, Aminopenicilline-Betalaktamaseinhibitoren, Fluorchinolone entsprechen den Erwartungen insofern, als dass die Wirksamkeit der Penicilline und Aminopenicilline durch die Betalaktamasenbildung der Bakterien, insbesondere von *Prevotella spp*., *Fusobacterium spp*., *Porphyromonas spp*., sowie aerobe oder fakultativ anaerobe

gram-positive Streptokokken, deutlich reduziert wird. Aminopenicilline in Kombination mit Betalaktamaseinhibitoren halten diesen Enzymen dagegen stand und zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit. Fluorchinolone weisen in den Ergebnissen eine durch hohe Bioverfügbarkeit, gute Resorption sowie gute Gewebegängigkeit begründete und in dem Maße erwartete sehr gute bakterizide Wirkung auf.

Die hier aufgeführten Ergebnisse für beispielsweise Clindamycin und Nitroimidazole widersprechen den Erwartungen insofern, als dass sie hierzulande, die Nebenwirkungen außer Acht lassend, mit guten klinischen Ergebnissen eingesetzt werden und Clindamycin als Ausweichantibiotikum nach Aminopenicillinen-Betalaktamaseinhibitoren von der DGZMK empfohlen wird. Folgt man den Empfehlungen der Fachgesellschaften PEG, DGZMK oder AWMF führt dies zu einer sinnvollen Wahl eines wirksamen Antibiotikums. Diese Stellungnahmen helfen in der Entscheidungsfindung und entsprechen grundsätzlich den in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen.

Der behandelnde Zahnarzt sollte sich bei der Behandlung odontogener Infektionen die polymikrobielle Keimflora mit überwiegend anaeroben Krankheitserregern, die mitunter eine adjuvante antibiotische Therapie erfordert, vergegenwärtigen. Die Berücksichtigung dieser Flora und der hier angegebenen Wirkspektren der einzelnen Antibiotika, sowie die Abwägung etwaiger Nebenwirkungen führen zu den hier empfohlenen Maßnahmen.

Penicilline gelten hinsichtlich der vorwiegend anaeroben beziehungsweise Betalaktamase-bildenden Bakterien nicht mehr als Therapeutikum der ersten Wahl. Vielmehr sollten hier Aminopenicilline in Kombination mit Betalaktamasehemmern eingesetzt werden. Auch die Anwendung von Fluorchinolonen der neueren Generationen ist aus oben genannten Gründen vielversprechend, weitere klinische Studien hierzu wären wünschenswert. Nitroimidazole, insbesondere Metronidazol, aber auch Clindamycin zeigen ausschließlich im anaeroben Bereich gute Ergebnisse, wobei Clindamycin als Ausweichtherapeutikum bei einer Penicillinallergie empfohlen wird. Metronidazol sollte aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei länger andauernder Therapie und der Hinweise auf karzinogene sowie mutagene Wirkungen in Tierversuchen nur streng indiziert gewählt werden. Weitere Alternativen bieten, möglichst nach

vorheriger Erstellung eines Antibiogramms, Cephalosporine, Tetracyline sowie neuere Makrolide.

8 Literaturverzeichnis

Studien der Metaanalyse

Al Nawas B, Maeurer M (2008). *Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates*. Eur Surg Res 40: 220-224.

Al-Qamachi L, Aga H, McMahon J, Leanord A, Hammersley N (2010). *Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: A retrospective study*. Brit J Oral Max Surg 48: 37-39.

Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C (2006). *Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal 11:E70-5.

Chan Y, Chan C (2003). *Antibiotic resistance of the pathogenic bacteria from odontogenic infections in Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect 36:105-110.

Chardin H, Yasakawa K, Nouacer N, Plainvert C, Aucouturier P, Ergani A, Descroix V, Toledo-Arenas R, Azerad J, Bouvet A (2009). *Reduced susceptibility to amoxicillin or oral streptococci following amoxicillin exposure.* J Med Microbiol 58: 1092-1097.

Eckert A, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J (2005). *Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen. Renaissance der Penicilline?* Mund Kiefer GesichtsChir 9: 377-383.

Eick S, Pfister W, Korn-Stemme S, Mägdefessel-Schmutzer U, Straube E (2000). *Erreger- und Resistenzspektrum bei intraoralen Infektionen des Kiefer-Gesichts-Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Keimflora*. Mund Kiefer GesichtsChir 4:234-239.

Flynn T, Shanti R, Levi M, Adamo A, Kraut R, Trieger N (2006). *Severe odontogenic infections, part 1: prospective report*. J Oral Maxillofac Surg 64:1093-1103.

Gilmore W, Jacobus N, Gorbach S, Doku H, Tally F (1988). *A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections*. J Oral Maxillofac Surg 46: 1065-1070.

Jacinto R, Gomes B, Ferraz C, Zaia A, Souza Filho F (2003). *Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic and asymptomatic teeth with perapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria.* Oral Microbiol Im munol 18: 285-292.

Khemaleelakul S, Baumgartner J C, Pruksakorn S (2002). *Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 94(8): 747-755.

Kohli M, Mathur A, Kohli M, Siddiqui S (2009*). In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections*. J Max Oral Surg 8(4): 329-333.

Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S (2000a). *Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Ra diol Endod 90: 600-608.

Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S (2000b*). Past administration of β-lactam antibiotics and increase in the emergence of β-lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 186-92.

Kuriyama T, Karawasa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S (2001). *Incidence of ß-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections*. Oral Microbiol Immunol 16: 10-15.

Kuriyama T, Karawasa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E (2002). *Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 ß-lactam antibiotics.* Oral Microbiol Immunol 17: 285-289.

Kuriyama T, Karawasa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S (2002). *Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections*. Oral Microbiol Immunol 17: 132-135.

Kuriyama T, Williams D, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, Yamamoto E, Karasawa T (2007). *Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics.* Oral Microbiol Immunol 22: 285-288.

Maestre J, Bascones A, Sánchez P, Matesanz P, Aguilar L, Giménez M, Pérez-Balcabao, Granizo J, Prieto J (2007). *Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in spain.* Rev Esp Quimioterap 20: 61-67.

Matijevic S, Lazic Z, Kuljic-Kapulica N, Nonkovic Z (2009). *Empirical antimicrobial therapy of acute dentoalveolar abscess.* Vojnosanit Pregl 66(7): 544-550.

Piesold J, Vent S, Schönfeldt S (1999). *Odontogene pyogene Infektionen 10-Jahres-Analyse.* Mund Kiefer GesichtsChir (1999) Springer-Verlag 3: 82–91.

Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, Larrosa N, Bescos S, Raspall G, Pahissa A (2009). *Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 28: 317-323.

Poeschl P, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hirschl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R (2010). *Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: 151-156.

Quayle A, Russel C, Hearn B (1987). *Organisms isolated from severe odontogenic soft tissue infections: their sensitivities to cefotetan and seven other antibiotics, and implications for therapy and prophylaxis*. Br J Oral Maxillofac Surg 25: 34-44.

Rega A, Aziz S, Ziccardi V (2006). *Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin*. J Oral Maxillofacial Surg 64: 1377-1380.

Reynaud af Geijersstam A, Ellington M, Warner M, Woodford N, Haapasalo M (2006). *Antimicrobial susceptibility and molecular analysis of enterococcus faecalis originating from odontogenic infections in Finland and Lithuania.* Oral Microbiol Immunol 21: 164-168.

Roche Y, Yoshimori R (1997). *In-vitro activity of spiramycin and metronidazol alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses*. J Antimicrob Chemother 40: 353-357.

Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers M, Laufs R, Platzer U, Mack D (2002a*). In vitro activitiy of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses.* Antimicrob Agents Chemother 46(12): 4019-4021.

Sobottka I, Wegscheider K, Balzer L, Böger R, Hallier O, Giersdorf I, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Cachovan G (2012). *Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic infiltrates and abscesses.* Antimicrob Agents Chemother 56(5): 2565-2569.

Tomás I, Tomás M, Álvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J, Diz P (2007). *Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials*. Oral Microbial Immunol. 22: 298-303.

Weitere Literatur

Al Nawas B, Maeurer M (2008). *Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates*. Eur Surg Res 40: 220-224.

Al Nawas B, Wagner W, Shah P M (2002) *Wissenschaftliche Stellungnahme: Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis*. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). DZZ 57(8) 2002.

Al Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F (2009). *Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 28: 75-82.

Al-Qamachi L, Aga H, McMahon J, Leanord A, Hammersley N (2010). *Microbiology of odontogenic infections in deep neck spaces: A retrospective study*. Brit J Oral Max Surg 48: 37-39.

Bakathir A, Moos K, Ayoub A, Bagg J (2009*). Factors contributing to the spread of odontogenic infections. A prospective pilot study.* SQU Med J 9(3): 296-304.

Bauernfeind A, Peters G (2001) *Antimikrobielle Chemotherapie*. In: *Medizinische Mikrobiologie*. Köhler W, Eggers H, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrg.). 8. Auflage. Urban & Fischer, München Jena 200-238.

Baumgartner J, Xia T (2002). *Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses.* J endod 29(1): 44-47.

Bundesministerium für Gesundheit. Referat Öffentlichkeitsarbeit (2011). *DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.* [Online im Internet.] URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf
[Stand: 28.09.2011, 12.00].

Cachovan G (2006) *Odontogene Infektionen*. In: *Infektiologie Aktuelle Aspekte. Jahrbuch 2006.* Janata O, Reisinger E (Hrg). Österreichische Verlagsgesellschaft, 333-343.

Cachovan G, Nergiz I, Thuss U, Siefert HM, Sobottka I, Oral O, Platzer U, Dogan-Onur Ö (2009). *Penetration of moxifloxacin into rat mandibular bone and soft tissue.* Acta Odontol Scand 67: 182-186.

Cachovan G, Böger R, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegschneider K, Sobottka I (2011). *Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double- blind, randomized trial*. Antimicrob Agents Chemother 55(3): 1142-1147.

Cachovan G, Phark J, Schön G, Pohlenz P, Platzer U (2012). *Odontogenic infections: an 8-year epidemiologic analysis in a dental emergency outpatient care unit.* Acta Odontologica Scandinavica 71: 518-524.

Eckert A, Höhne C, Schubert J (2000). *Erregerspektrum und Resistenzsituation bei rein anaeroben odontogenen Infektionen*. Mund Kiefer GesichtsChir 4: 153-158.

Eckert A, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J (2005). *Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen. Renaissance der Penicilline?* Mund Kiefer GesichtsChir 9: 377-383.

Eick S, Pfister W, Korn-Stemme S, Mägdefessel-Schmutzer U, Straube E (2000). *Erreger- und Resistenzspektrum bei intraoralen Infektionen des Kiefer-Gesichts-Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Keimflora*. Mund Kiefer GesichtsChir 4:234-239.

Fille M, Hausdorfer J, Dierich M P, Miksits K (2009). *Antimikrobielle und antivirale Chemotherapie*. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Hahn H, Kaufmann S, Schulz T, Suerbaum S. (Hrg). 6. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 705-750.

Fouad A. F (2002). *Are antibiotics effective for endodontic pain? An evidence-based review*. Endodontic Topics 3: 52-66.

Gilmore W, Jacobus N, Gorbach S, Doku H, Tally F (1988). *A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections*. J Oral Maxillofac Surg 46: 1065-1070.

Hof H, Dörries R (2009). *Medizinische Mikrobiologie*. 4 Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 293-309.

Isla A, Canut A, Gascón A, Labora A, Ardanza-Trevijano B, Solinís M, Pedraz J (2005). *Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections*. Clin Pharmacokinet 44(3): 305-316.

Kohli M, Mathur A, Kohli M, Siddiqui S (2009*). In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections*. J Max Oral Surg 8(4): 329-333.

Kordes U, Beutel K, Cachovan G, Schäfer H, Helmke K, Sobottka I (2004). *Gingivitis as probable source of a thoracic actinomycosis due to Actinomyces israelii and Actinobacillus Actinomycetemcomitans.* Arch Dis Child 89: 895.

Kresken M, Hafner D et al. (2000). *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa.* Chemother J 9(2): 51-86.

Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B, für die Studiengruppe (2010). *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.*
http://www.p-e-g.org

Kunkel (2012). *S2k-Leitlinie. Operative Entfernung von Weisheitszähnen.* Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK).

Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S (2000a). *Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90: 600-608.

Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S (2000b*). Past administration of β-lactam antibiotics and increase in the emergence of β-lactamase–producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 186-92.

Kuriyama T, Karawasa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S (2001). *Incidence of ß-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections*. Oral Microbiol Immunol 16: 10-15.

Levi M, Eusterman V (2011). *Oral Infections and Antibiotic Therapy.* Otolaryngol Clin N Am 44: 57-78.

Lewis M, MacFarlane T, Mc Gowan D (1989). *Antibiotic susceptibilities of bacteria isolated from acute dentoalveolar abscesses.* J Antimicrob Chemother 23: 69-77.

Lo Bue A, Sammartino R, Chisari G, Gismondo M, Nicoletti G (1993). *Efficacy of azithromycin with spiramycin in the treatment of odontogenic infections*. J Antimicrob Chemother 31: 119-127.

Lode H, Stahlmann R, Skopnik H, Al Nawas B, Bauer T, Bodmann K, Dietrich E, Elies W, Glück T, Guggenbichler J, Handrick W, Kresken M, Kujath P, Naber C, Naber K, Petersen E, Rosenthal E, Ruf B, Scholz H, Shah P, Sörgel F, Strehl E, Trautmann M, Vogel F, Wacha H (2006). *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.* Chemother J 15(5): 129-144.

Marsh P, Martin M (2003). *Orale Mikrobiologie.* 1. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 24-37.

Matthews DC, Sutherland S, Basrani B (2003*). Emergency management of acute apical abscesses in the permanent dentition: A systematic review of the literature.* J Can Dent Assoc 69: 660.

Mims C, Dockrell H, Goering R, Roitt I, Wakelin D, Zuckermann M (2006). *Medizinische Mikrobiologie Infektiologie*. 1. Auflage. Urban & Fischer, München, Jena, 507- 546.

Moenning J, Nelson C, Kohler R (1989). *The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections*. J Oral Maxillofac Surg 47: 976-985.

Otten J, Pelz K, Christmann G (1987). *Anaerobic bacteremia following toot extraction and removal of osteosynthesis plates.* J Oral Maxillofac Surg 45: 477-480.

Parahitiyawa N, Jin L, Leung W, Yam W, Samaranayake L (2009). *Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis.* Clin Microbiol Rev 22(1): 46-64.

Piesold J, Vent S, Schönfeldt S (1999). *Odontogene pyogene Infektionen 10-Jahres-Analyse. Mund Kiefer GesichtsChir (1999) Springer-Verlag 3: 82–91.*

Pschyrembel (2011) Klinisches Wörterbuch 262. Auflage. Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, S. 107-108, S. 1123, S. 1780.

Rega A, Aziz S, Ziccardi V (2006). *Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin*. J Oral Maxillofacial Surg 64: 1377-1380.

Ren Y, Malmstrom H (2007). *Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. J Oral Maxillofac Surg 65: 1909-1921.

Robert Koch-Institut (2009*). Gut kauen und selbstbewusst lächeln - GBE-Heft „Mundgesundheit“ erschienen. Pressemittelung des Robert Koch-Instituts*.
[Online im Internet] URL:
http://www.rki.de/cln_151/nn_197444/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2009/24__2009.html?__nnn=true [Stand: 28.09.2011, 12.20].

Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C (2009). *Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: Use or abuse?* Med Oral Patol Oral Cir Bucal 14(1): E28-33.

Schink B. (2007). *Mikroorganismen im Dienste des Menschen: Biotechnologie.* In: *Allgemeine Mikrobiologie.* Fuchs G (Hrg). 8. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 611-612.

Schmelzle R, Heiland M (2009). *Weichteilinfektionen*. In: *Zahnärztliche Chirurgie*. Schwenzer N und Ehrenfeld M (Hrg). 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 76-130.

Schmidt L, Hardt N, Printzen G, Munzinger J (1995). *Resistenzspektrum und Antibiotikatherapie bei progressiven Infektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich.* Schweiz Monatsschr Zahnmed 105(2): 159-164.

Seppänen L, Lemberg K, Lauhio A, Lindquist C, Rautemaa R (2011). *Is dental treatment of an infected tooth a risk factor for locally invasive spread of infection?* J Oral Max Surg 69: 986-993.

Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers M, Laufs R, Platzer U, Mack D (2002*). In vitro activitiy of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses.* Antimicrob Agents Chemother 46(12): 4019-4021.

Stefanopoulos P, Kolokotronis A (2004). *The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 98: 398-408.

Stille W, Brodt H, Groll A, Just-Nübling G (2005). *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.* 11. Auflage. Schattauer, Stuttgart, New York, 34-68, 69-101, 102-107, 117-127, 159-166, 168-171, 172-178, 188-189, 194-197, 237-241, 251-255.

Thiel H, Roewer N (2009). *Anästhesiologische Pharmakotherapie.* 2. Auflage Thieme Verlag KG, Stuttgart, 397-401.

Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M (2008). *Antimicrobial drug use and resistance in Europe.* Emerg Infect Dis 14(11): 1722-1730.

Vogel F, Scholz H (2002). *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.* Chemother J 11(2): 47-58.

Wagner W, Kunkel M, Koch F (2009). *Zahnentfernung.* In: *Zahnärztliche Chirurgie*. Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrg). 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2-34.

Wise R (2002). *Antimicrobial resistance: priorities for action*. J Antimicrob Chemother 49(4): 585-586.

9 Danksagung

Diese Dissertation ist das Resultat der freundlichen Unterstützung zahlreicher Personen. Ich möchte mich bei all diesen Personen, auch bei jenen, deren Namen nicht ausdrücklich genannt sind, bedanken.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ursula Platzer für die Überlassung des Themas und ihre kontinuierliche, motivierende Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Auch möchte ich Herrn Dr. Georg Cachovan für seine freundliche Beratung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Ich danke ebenfalls Herrn Gerhard Schön, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg, für die statistische Beratung.

Besonderen Dank richte ich darüber hinaus an Beate Mangold, die mich bei der Erstellung der Dissertation stets motivierte und mir hinsichtlich der statistischen Auswertung sowie graphischen Darstellung eine unentbehrliche Unterstützung war.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden gilt ebenfalls großer Dank, dass sie stets an mich glauben und mir in jeglicher Situation zur Seite stehen.

10 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....