

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Poliklinik für Parodontologie, Präventive Zahnmedizin und Zahnerhaltung

Direktor: Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler

Selektion adjuvanter Antibiotika in der nicht-chirurgischen Parodontitistherapie

Dissertation

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

vorgelegt von:

Anne Hain

aus Bad Muskau

Hamburg 2020

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Susanne Polywka

Disputation am 26.04.2021

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Parodontitis	1
1.1.1 Krankheitsbild	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.2 Bakterien.....	3
1.2.1 Parodontale Hauptpathogene	4
1.2.2 Planktonische Bakterien versus Bakterien im Biofilm	10
1.2.3 Keystone-Pathogen-Hypothese	11
1.3 PA-Therapie.....	12
1.4 Antibiotika	15
1.4.1 Grundsätze der Antibiotikatherapie	15
1.4.2 Antibiotikaresistenzen	16
1.4.3 Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe	17
1.5 Fragestellung	28
2 Material und Methoden.....	30
2.1 Versuchsablauf	30
2.2 Mikrobiologische Diagnostik.....	31
2.2.1 Sammlung subgingivaler Plaqueproben.....	31
2.2.2 PCR-Analyse	32
2.3 Datenbank.....	33
2.4 Häufigkeitswahrscheinlichkeit der Bakterienkonstellationen in der Datenbank ...	35
2.5 Auswahl der Antibiotika	36
2.6 MIC ₉₀ -/ MIC ₉₀ *10-Werte	37
2.7 In vivo Antibiotika-Konzentration	38
2.8 Abgleich der MIC ₉₀ *10-Werte und in vivo Antibiotikakonzentrationen	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Bakterienkomplexe mit einer Häufigkeit >= 1%	41
3.2 PA-Bakterien in den Major-Komplexen (Häufigkeit >= 1%)	44
3.3 PA-Bakterien in den Minor- Komplexen (Häufigkeit <1%)	45
3.4 PA-Bakterien in Major- und Minorkomplexen	46
3.5 MIC ₉₀ *10-Werte spezifischer Antibiotika für die 10 PA-Bakterien.....	48
3.6 MIC ₉₀ *10-Werte spezifischer Antibiotika für in vivo relevante Konzentrationen in den Zielgeweben	49
3.7 In vivo Antibiotika-Konzentrationen in den oralen Zielgeweben bei systemischer oraler Applikation.....	54

3.8	Nicht berücksichtigte Antibiotika für die Selektion adjuvanter antibiotischer Therapien.....	56
3.9	„Relevante“ Antibiotika zur adjuvanten Antibiose	57
3.10	Empfohlenes Antibiotika-Regime	73
4	Diskussion.....	75
4.1	Fragestellung	75
4.2	Methodisches Vorgehen.....	76
4.2.1	Literaturrecherche.....	76
4.2.2	Klinische Probenentnahme	76
4.2.3	Eregerdiagnostik der Patientenproben.....	76
4.2.4	Multiplikation MIC ₉₀ -Werte um Faktor 10.....	77
4.3	Analyse der Ergebnisse	77
4.3.1	Abgleich der in vitro MIC ₉₀ *10-Werte relevanter Antibiotika mit in vivo Antibiotikakonzentrationen in oralen Zielgeweben	77
4.3.2	Exkludierte antibiotische Wirkstoffe.....	78
4.3.3	Therapierelevante systemische Antibiotika bei PA-Erkrankungen.....	79
4.3.4	Major- und Minorkomplexe.....	82
4.3.5	Adjuvante systemische Antibiotika für 19 Majorkomplexe	83
4.3.6	Dosierungsregime und Dosierungsintervalle selektierter Antibiotika	86
4.4	Schlussfolgerung.....	87
5	Zusammenfassung.....	89
6	Summary.....	90
7	Literaturverzeichnis	91
	Danksagung	102
	Lebenslauf	103
	Eidesstattliche Versicherung.....	104

Persistent Identifier: urn:nbn:de:gbv:18-ediss-92199

I. Abkürzungsverzeichnis

A.a.	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
C.r.	<i>Campylobacter rectus</i>
C.s.	<i>Capnocytophaga species</i>
DG PARO	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E.c.	<i>Eikenella corrodens</i>
E.n.	<i>Eubacterium nodatum</i>
F.n.	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GCF	Gingivalflüssigkeit
MeSH-terms	Medical Subject Headings
MIC₉₀	minimale Hemmkonzentration
MIC₉₀*10	minimale Hemmkonzentration multipliziert mit Faktor 10
PA	Parodontitis, parodontal
PA-Bakterien	parodontopathogene Bakterien
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
P.g.	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
P.i.	<i>Prevotella intermedia</i>
P.m.	<i>Parvimonas micra</i>
qrt-PCR	quantitative real-time Polymerase-Kettenreaktion
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
SRP	Scaling und Root Planning
T.d.	<i>Treponema denticola</i>
T.f.	<i>Tannerella forsythia</i>

1 Einleitung

1.1 Parodontitis

1.1.1 Krankheitsbild

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Parodontitis (PA) um eine „chronische, multifaktorielle, entzündliche Erkrankung, die mit einem dysbiotischen Plaque-Biofilm assoziiert und durch voranschreitende Zerstörung des Zahnhalteapparats gekennzeichnet ist. Die primären Zeichen der Erkrankung beinhalten den Verlust von parodontalem Stützgewebe, der sich in klinischem Attachmentverlust (CAL) manifestiert, röntgenologisch darstellbaren Knochenverlust, parodontale Taschenbildung sowie Blutungsneigung der Gingiva.“ (Papapanou PN et al. 2018).

Die Auflagerung mikrobieller Beläge auf die Zahnoberflächen stellt den Ausgangspunkt einer immun-entzündlichen Reaktion im Bereich der Gingiva dar. Im Verlauf der Reifung der Plaque lockert sich das epitheliale Saumepithel und die parodontale Tasche vertieft sich. In der Folge etabliert sich ein Biofilm aus Bakterien, die das anaerobe Milieu bevorzugen. Diese und ihre Stoffwechselprodukte stimulieren die entzündliche Antwort des Körpers durch die Ausscheidung von Antigenen, Lipopolysacchariden und ihren jeweiligen Virulenz-Faktoren. Der Körper reagiert mit der Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr, indem er zunächst unspezifisch Granulozyten anlockt und Antikörper bildet und ausschüttet (Page et al.1997). Dieses Krankheitsbild wird als Gingivitis bezeichnet. Erst wenn sich die Entzündung auf den Zahnhalteapparat fortsetzt und Desmodontalfasern und Alveolarknochen abgebaut werden, handelt es sich um eine Parodontitis. Die Entzündung schreitet nicht zwangsläufig voran, sondern nur, wenn der Patient dafür anfällig ist. Angeborene oder erworbene Risikofaktoren können für eine solche Anfälligkeit verantwortlich sein. Angeboren sind genetische Faktoren, wie z.B. das Down Syndrom. Unter erworbenen Risikofaktoren werden sowohl systemische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes oder HIV als auch Verhaltens- und Umweltfaktoren, wie z.B. die Gewohnheit von Tabakrauchen und psychosozialer Stress verstanden. Die Gewebedestruktion verläuft durch die Bildung von Molekülen und Proteasen – Matrixmetalloproteinase, Cytokine Il-1b und Prostaglandine PGE2-, die den Metabolismus von alveolärem Knochen und Bindegewebe auslöst.

Über dieses Modell der multifaktoriellen Erkrankung wird die Parodontitis aktuell als immunologisch-inflammatorischer Prozess verstanden, bei dem spezifische Bakterien im Zusammenspiel mit dem individuellen Immunsystem zu einer unbalancierten Immunreaktion führen, der sog. „Dysbiose“ (Soares et al. 2015). Die anaeroben Bedingungen in einer tieferen parodontalen Tasche sind förderlich für die Organisation der

subgingivalen Plaque. Im Bereich der vertieften parodontalen Tasche entsteht ein Biofilm, in dem ein Überschuss an parodonto-pathogenen Bakterien besteht, während nützliche Mikroorganismen fehlen. Darüber hinaus beruht die Pathogenität der subgingivalen Plaque auch auf den Virulenz-Faktoren der einzelnen Bakterien und auf der Interaktion der Mikroorganismen. In der subgingivalen Plaque organisieren sich unterschiedliche Bakterien und interagieren gemeinsam, was als „Quorum sensing“ bezeichnet wird (Buchmann et al. 2003, Sedlacek und Walker 2007).

Die Parodontitis stellt die Hauptursache für den Zahnverlust bei Erwachsenen dar, der in der Folge nicht nur die Kaufunktion reduziert, sondern das gesamte mastikatorische System beeinträchtigt.

Die Parodontitis kann als chronische Entzündung auch die Gesundheit systemisch beeinflussen: Bakterien oder Entzündungsmediatoren können in den Blutkreislauf eintreten und fern der lokalen Ursache wirken. Zusammen mit weiteren begünstigenden Faktoren können sie zur Ausprägung von Arteriosklerose und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Rheuma und Atemwegserkrankungen beitragen oder die Gefahr einer Frühgeburt erhöhen. Über eine Begünstigung von Alzheimer-Demenz wird diskutiert (EFP Manifesto. 2018/ Graetz C et al. 2018 und 2019).

Zur Beurteilung von Schwere und Verlauf der Erkrankung steht seit 2018 eine neue Klassifikation zur Verfügung, die mittels „Staging“ und „Grading“ die bislang entstandenen Gewebeverluste und die Geschwindigkeit sowie die Risikofaktoren Rauchen und Diabetes bewertet (Papapanou PN et al: 2018). Sie löst die bisherige Einteilung von 1999 ab (Armitage), bei der im Wesentlichen zwischen chronischer und aggressiver PA in der Verlaufsform, dem Schweregrad leicht-moderat-schwer und der Lokalisation lokal-generalisiert unterschieden wurde.

1.1.2 Epidemiologie

Der Vergleich der Deutschen Mundgesundheitsstudie IV (2005) mit der aktuellen Mundgesundheitsstudie V (2016) belegt eine deutliche Reduktion von schweren behandlungsbedürftigen Parodontiden bei „jüngeren Erwachsenen“ (35-44 Jahre) von 17,4% auf 8,2% und „jungen Senioren“ (65-74 Jahre) von 44,1% auf 19,8% (Institut Deutscher Zahnärzte 2016). Damit sank die Anzahl der von einer schweren PA-Erkrankung betroffenen Menschen in Deutschland von geschätzten 8-11 Millionen in 2005 auf 3,5–5,5 Millionen in 2016 (DG PARO 2016). Nach Einschätzung der Deutschen Mundgesundheitsstudie V sind 52% der „jüngeren Erwachsenen“ (35-44 Jahre) von PA-Erkrankungen betroffen, davon zeigen 43,4% eine moderate und 10% eine schwere PA-Form.

Geschätzt sind ca. 65% der Altersgruppe „junge Senioren“ (65-74 Jahre) an einer PA erkrankt. Davon leiden ca. 44,8% an einer moderaten und ca. 20% an einer schweren Verlaufsform. Bei den „älteren Senioren“ (75-100 Jahre) sind laut der Deutschen Mundgesundheitsstudie V 90% von einer moderaten bis schweren PA betroffen (Institut Deutscher Zahnärzte 2016).

Die Deutschen Mundgesundheitsstudien IV und V verwenden noch die alte Klassifikation der Parodontalerkrankungen. Außerdem beschreiben sie nur den Schweregrad und nicht die Progredienz der parodontalen Erkrankung. Trotz des Rückgangs der parodontalen Erkrankungen bei den jüngeren Erwachsenen behält die Problematik der Parodontaltherapie Aktualität, da durch den demographischen Wandel die Anzahl der „älteren Senioren“ zunehmen und damit die Bedeutung der PA-Therapie in der Alterszahnheilkunde steigen wird.

1.2 Bakterien

In PA-Taschen wurden über 500 Bakterientaxa identifiziert. Die Mehrzahl der in den PA-Taschen und im Gingiva-Sulkus vorkommenden Bakterientaxa tritt auch bei Menschen ohne PA-Erkrankung auf (DG PARO und DGZMK 2018, Eick et al. 1999, Soares et al. 2015, Veloo et al. 2012, Winkel et al. 1999). Die PA-Tasche bietet durch ihr feucht-warmes, anaerobes und substratreiches Milieu ideale Voraussetzungen für die Kolonisierung und Vermehrung von PA-Bakterien (Tezel et al. 2005). Bei der PA-Progression wird das symbiotische Gleichgewicht der subgingivalen Bakterienflora durch ein Überwachsen von gram (-) Anaerobiern, Spirochäten, gram (+) anaeroben Kokken und Stäbchenbakterien gestört (Eick et al. 1999, Gamboa et al. 2004, Poulet et al. 1999, Van Winkelhoff et al. 2005). Somit dominieren strikt anaerobe und capnophile Bakterien in der subgingivalen Plaque (O'Connor et al. 1990, Eick et al. 1999).

Von den Bakterientaxa, die in der subgingivalen Plaque vorkommen, haben nur eine geringe Zahl gewebedestruierende Eigenschaften. Diese Bakterien, die den besonders raschen Abbau der parodontalen Stützgewebe begünstigen, werden parodontopathogene Bakterien genannt (Haffajee und Socransky 1994, Socransky und Haffajee 1998, Tezel et al. 2005).

Begünstigt durch Mundhygienedefizite und das Milieu der parodontalen Tasche kann es zu einer unverhältnismäßigen Vermehrung dieser PA-Bakterien kommen. Das Verhältnis der förderlichen und schädlichen Bakterien wird zu Gunsten der Schädlichen verschoben: Es kommt zur Dysbiose. Es spielen bei der Entstehung einer Parodontitis sowohl die Menge als auch das Verhältnis der PA-Bakterien an der gesamten Bakte-

rienmenge eine Rolle. Die Bakterien aktivieren durch ihre Stoffwechselprodukte die körpereigene Immunabwehr, besondere Fähigkeiten der Bakterien z.B. zur Gewebepenetration und unterschiedliche Virulenzen können ihre Wirkung modulieren. Die bakterielle Produktion gewebedestruierender Enzyme und Exotoxine erhöht die PA-Taschentiefe und den Attachment-Verlust, wodurch sich sauerstoffarme / anaerobe Lebensbedingungen für obligate / fakultative Anaerobier etablieren.

Zu den PA-Bakterien zählen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Treponema denticola* (T.d.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Parvimonas micra* (P.m.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.), *Campylobacter rectus* (C.r.), *Eikenella corrodens* (E.c.) und *Capnocytophaga species* (C.s.).

1.2.1 Parodontale Hauptpathogene

1998 ordnete die Arbeitsgruppe um Sigmund Socransky die elf PA-Hauptpathogene nach ihrem zeitlichen Auftreten und ihrer Pathogenität in fünf Bakterienkomplexe (Socransky & Haffajee 1998). Diese Hauptkomplexe wurden mit Farben belegt. In Tabelle 1 sind die einzelnen Bakterien für jeden Komplex und ihre typischen Merkmale aufgelistet. Danach werden die Bakterien der verschiedenen Komplexe ausführlicher vorgestellt.

Gruppen	zugehörige Bakterien-species	Einzelmerkmal
grüner Komplex	<i>Eikenella corrodens</i>	gram (-) fakultativ anaerob
		Virulenzfaktoren:
		Fimbrien
		β-Laktamase Produktion
	<i>Capnocytophaga species</i> (<i>gingivalis, ochracea, sputigena</i>)	gram (-) fakultativ anaerob
		Virulenzfaktoren:
		Fimbrien
		β-Laktamase Produktion
		hohe Resistenzlage gegen β-Laktamantibiotika
Gruppenmerkmal:	Bildung der bakteriellen Grundlage für Besiedlungsstrategie von später auftretenden parodontopathogenen Bakterien	
orange-assoziiertes Komplex	<i>Campylobacter rectus</i>	gram (-) fakultativ anaerob
		Virulenzfaktoren:
		Fimbrien
		Produktion von Leukotoxin-ähnlichen Protein
	<i>Eubacterium nodatum</i>	gram (+) obligat anaerob
		Virulenzfaktor:
		Fimbrien
Gruppenmerkmal:	Bildung der bakteriellen Grundlage für Besiedlungsstrategie von später auftretenden parodontopathogenen Bakterien	

orangener Komplex	<i>Prevotella intermedia</i>	gram (-) obligat anaerob Virulenzfaktoren: β-Laktamase Produktion Satellitenphänomen Produktion von Proteasen (Cystein- und Serinproteasen) und Exotoxinen
	<i>Parvimonas micra</i>	gram (+) obligat anaerob Virulenzfaktor: Beeinflussung der subgingivalen Komposition für kommensale Mikroorganismen zugunsten parodontaler Läsion
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	gram (-) obligat anaerob Virulenzfaktoren: β-Laktamase Produktion
Gruppenmerkmal:	Bereitstellung von Metaboliten für	Pathogene des roten Komplexes
roter Komplex	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	gram (-) obligat anaerob Virulenzfaktoren: Fimbrien Hämagglutinine Gingipaine Gewebeinvasivität/ Rezidivgefahr
	<i>Tannerella forsythia</i>	gram (-) obligat anaerob Virulenzfaktor: Gewebeinvasivität/ Rezidivgefahr
	<i>Treponema denticola</i>	gram (-) obligat anaerob Virulenzfaktoren: hochproteolytische Enzymaktivität Gewebeinvasivität/ Rezidivgefahr
Gruppenmerkmal:	progrediente Destruktion von Hart- und Weichgewebe des Zahnhalteapparates	proteolytische Aktivität
violetter Komplex	<i>Aggregatibacter actinomycetem-commitans</i>	gram (-) fakultativ anaerob Virulenzfaktoren: 7 Serotypen mit unterschiedlicher Expressionsfähigkeit von Leukotoxin Bildung von Proteasen/ Phosphatasen
Gruppenmerkmal:	progrediente Destruktion von Hart- und Weichgewebe des Zahnhalteapparates	Gewebeinvasivität, Rezidivgefahr

Tabelle 1: Bakterienkomplexe nach Socransky & Haffajee (1998) - Gruppen- und Einzelmerkmale der parodontopathogenen Bakterien: Die Farbfelder markieren die Zugehörigkeit der Bakterien zu den jeweiligen Komplexen.

Grüner Komplex und orange-assoziiertes Komplex:

Die Bakterien des grünen und orange-assoziierten Komplexes sind Frühkolonisierer. Zum grünen Komplex zählen *E.c.*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea* und *Capnocytophaga sputigena* (zusammengefasst als *C.s.*). Die Frühkolonisierer *E.n.* und *C.r.* werden dem orange-assoziierten Komplex zugeordnet. Vertreter der beiden Komplexe besitzen als Virulenzfaktor Fimbrien, mit denen sie an Speichelpellikel, extrazelluläre Matrix und Zellbestandteile von Bakterien und des Wirtsorganismus adhären. Die initiale Bindung der Bakterien an die Zahnoberfläche ist die Grundlage für eine Weiterbesiedlung des subgingivalen Biofilms. Vertreter der Frühkolonisierer werden als moderat pathogen eingestuft.

***Eikenella corrodens*:** *E.c.* ist ein fakultativ anaerobes, capnophiles, gram (-) und nicht motiles Stäbchen (Koeth et al. 2004). Es wird in PA-Taschen sowie auf der Oberfläche der Zunge, Tonsillen, buccalen Schleimhaut und im Speichel gefunden. Daher gilt es in der Mundhöhle als Teil der physiologischen Bakterienflora (Goldstein et al. 2002). Zudem wird das Bakterium mit signifikanter Häufigkeit bei kutanen Infektionen und Wunden sowie bei Parotitiden, Sinusitiden, Osteomyelitiden, intra- und extraoralen Abszessen, Bakteriämien, Endokarditiden, Bisswunden, intraabdominalen- bzw. pulmonalen Infektionen isoliert (Goldstein et al. 1998, 2002, Koeth et al. 2004). *E.c.* produziert geringe Mengen des Enzyms β -Laktamase und steigert so den Resistenzdruck auf β -Laktamantibiotika (Cercenado et al. 2003).

***Capnocytophaga species*:** *C.s.* sind fakultativ anaerobe, capnophile, gram (-) und fusiforme Stäbchen (Forlenza et al. 1981). Sie können in drei Spezies - *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* und *Capnocytophaga gingivalis* – gegliedert werden (Roscoe et al. 1992). *C.s.* werden in großer Zahl bei aggressiv verlaufenden PA-Erkrankungen nachgewiesen (Forlenza et al. 1981). Diese Bakteriengruppe tritt auch bei systemischen, schweren Infektionen von immungesunden- sowie immunkompromittierten Patienten auf (Roscoe et al. 1992, Rummens et al. 1986), z.B. bei Granulozytopenie-Patienten mit beginnender Sepsis (Forlenza et al. 1981).

***Campylobacter rectus*:** *C.r.* ist ein fakultativ anaerobes, gram (-) und motiles Bakterium. *C.r.* kommt häufig in initialen und fortgeschrittenen PA-Läsionen vor (Macuch & Tanner 2000, Tanner et al. 1998). Patienten mit Gingivitis und solche ohne PA-Erkrankung zeigten keine relevante Besiedlung mit dem Bakterium (Macuch und Tanner 2000). *C.r.* ist besonders in den tieferen Abschnitten von PA-Taschen nach-

weisbar (Macuch und Tanner 2000). Eine Longitudinalstudie über 24 Monate bei 93 PA-Patienten belegte die Assoziation von *C.r.* mit der Krankheitsaktivität. Bei 20 initial *C.r.*-positiven PA-Patienten reduzierte ein mechanisches Debridement den Keim von initial 8,2% auf 0,7% (Rams et al. 1993). In der oralen Mundflora bei Schwangeren wurden hohe *C.r.*-Konzentrationen nachgewiesen, was mit den erhöhten Östradiol-Konzentrationen im Speichel in Verbindung gebracht wurde (Yokuyama et al. 2008).

***Eubacterium nodatum*:** Das gram (+), obligat anaerobe Bakterium *E.n.* zeigt eine enge Verwandtschaft mit *Clostridium*- und *Peptostreptococcus-species* (Wade 1996). Bei der zervikofazialen Aktinomykose ist *E.n.* neben den *Aktinomyzeten* ein dominantes Bakterium (Hill et al. 1987). Der streng mit schweren PA-Formen assoziierte Keim kommt bei gesunden PA-Verhältnissen nur in geringen Konzentrationen vor (Wade 1996). Bei fortgeschrittener PA kann er aber bis zur Hälfte aller Mikroorganismen in der PA-Tasche ausmachen (Moore et al. 1982, 1983, Wade 1996). *E.n.* präsentiert sich ausschließlich mit anaeroben und capnophilen Bakterien, was sein spätes Auftreten erst bei fortgeschrittener PA-Progression erklärt (Hill et al. 1987). Durch sein langsames Wachstum und anspruchsvollen Nährstoffbedarf lässt sich das Bakterium schwer kultivieren (Wade et al. 1990). Daher sind seine Virulenzfaktoren und Virulenzmechanismen weitgehend unbekannt (Hill et al. 1987, Wade 1996). Laut Literatur besitzen *Eubacterium-species* vermutlich saure Phosphatasen, Esterasen und Aminopeptidasen als Virulenzfaktoren. Diese Hypothese ist aber nicht gesichert (Wade 1996). Als opportunistisches Pathogen erleichtert *E.n.* anspruchsvolleren PA-Keimen die Besiedlung (Hill et al. 1987, Hain Lifescience et al. 2015).

Orangener Komplex:

P.i., *P.m.* und *F.n.* werden dem orangenen Komplex zugeordnet. Diese Gruppe stellen Brückenbakterien dar, die an der Schnittstelle zwischen den Frühkolonisierern des grünen und orange-assoziierten Komplexes und den stark pathogenen Bakterien des roten und violetten Komplexes auftreten (Holt & Ebersole 2005).

***Prevotella intermedia*:** Das schwarz pigmentierte, gram (-) und obligat anaerobe Bakterium gilt als ein orales Hauptpathogen (Moon et al. 2015, Takahashi et al. 2006). Laut Literatur produzieren bis zu 35% der klinische *P.i.*-Isolate β -Laktamasen (Eick et al. 1999, Fosse et al. 1999, Veloo et al. 2012). *P.i.*-Biofilme erhöhen die Resistenz angrenzender Bakterien gegenüber Antibiotika (Takahashi et al. 2006). *P.i.* zeigt eine vollständige Resistenz gegenüber Clindamycin und Tetracyclin (Kulik et al. 2008).

***Parvimonas micra*:** Das gram (+), nicht-sporenbildende anaerobe Kokkenbakterium spielt eine wichtige Rolle in der PA-Ätiologie (Koeth et al. 2004). Zusammen mit *F.n.* geht *P.m.* bei der Kolonisierung und Proliferation des Biofilms den Bakterien des roten Komplexes voraus (Socransky & Haffajee 1998). PA-Patienten zeigen signifikant höhere Konzentrationen von *P.m.*, als bei Probanden ohne PA-Erkrankung (Tomas et al. 2017). Das Auftreten des Bakteriums ist mit zunehmenden Taschentiefern und klinischen Attachment-Verlusten assoziiert (Tomas et al. 2017).

***Fusobacterium nucleatum*:** ist ein gram (-), obligat anaerobes, nicht-motiles und nicht-sporenbildendes Stäbchenbakterium. In einer Studie mit 23 Patienten mit aggressiver PA, die durch ein geschlossenes oder offenes Debridement mit adjuvanter systemischer Antibiotikatherapie behandelt wurden, blieb das Vorkommen von *F.n.* auch nach der Therapie konstant (Buchmann et al. 2003). *F.n.* ist ein wichtiges Bakterium in der physiologischen eubiotischen Bakterienflora, tritt aber gleichzeitig auch im Rahmen von Infektionen als Pathogen auf. Physiologisch kommt der Keim auf den Schleimhäuten der Mundhöhle, im Gastrointestinaltrakt und im weiblichen Genitaltrakt vor. Daneben wurde *F.n.* bei anaeroben pleuro-pulmonalen Infektionen und Lungenabszessen, chronischen Sinusitiden, Hirnabszessen, Osteomyelitiden, septischen Arthritiden und intraabdominalen Infektionen isoliert (Daeschlein et al. 2006). In endodontischen Läsionen ist das Bakterium meist mit *P.g.* assoziiert (Jacinto et al. 2006). Als Virulenzfaktor produziert *F.n.* Peptidasen. Die proteolytische Aktivität von *P.g.* wird durch Zugabe von *F.n.* erhöht (Ghorbia et al. 1989). Als Resistenzmechanismus produzieren 4-10% der klinischen Isolate β -Laktamasen (Ednie et al. 2007, Fosse et al 1999, Milazzo et al. 2002, 2003, Veloo et al. 2012).

Roter Komplex:

Die zum roten Komplex gehörenden Spezies *T.d.*, *T.f.* und *P.g.* zeichnen sich durch eine starke Pathogenität aus. Diese Bakterien führen zu einer progredienten Destruktion von Hart- und Weichgewebe des Zahnhalteapparates. Durch ihre proteolytische Aktivität sichern sie den anaeroben Lebensraum für weitere obligat und fakultativ anaeroben Bakterienpezies im Biofilm. Alle drei Pathogene können invasiv die umliegenden Epithelien durchdringen und das Bindegewebe passieren. Somit entziehen sie sich dem mechanischen Debridement der PA-Tasche. Wenn sie an der PA beteiligt sind, ist diese kaum durch SRP zu therapieren (Yu et al. 2009).

***Treponema denticola*:** *T.d.* ist ein obligat anaerober, gram (-) Spirochät, der durch seine Motilität und hoch proteolytische Enzymaktivität charakterisiert wird. Seine ge-

ringe Toleranz gegenüber Sauerstoff, erklärt sein spätes Wachstum in tiefen PA-Taschen mit anaeroben Bedingungen (Diaz et al. 2016, Holt und Ebersole 2005). Das Auftreten von *T.d.* bei der chronischen PA ist streng mit fortgeschrittenen Taschentiefen und klinischen Attachment-Verlusten assoziiert (Chen et al. 2018, Socransky & Haffajee 1998). PA-Patienten zeigen im Vergleich zu Probanden ohne PA-Erkrankung signifikant höhere Konzentrationen des Bakteriums (Chen et al. 2018, Tomas et al. 2017). Zudem gilt *T.d.* als Leitkeim bei der akut nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis (ANUG) (Hain Lifescience et al. 2015).

Tannerella forsythia: Das gram (-), obligat anaerobe, fusiforme Stäbchenbakterium tritt als Spätkolonisierer bei progressiv fortschreitenden PA-Formen auf (Holt und Ebersole 2005). Wie das Vorkommen von *P.g.* ist auch das Auftreten von *T.f.* mit zunehmenden Taschentiefen und Attachment-Verlusten assoziiert (Socransky und Haffajee 1998, Tomas et al. 2017). Ein wichtiger Virulenzfaktor von *T.f.* ist die Synthese Trypsin-ähnlicher Proteasen (Grenier 1995). PA-Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden ohne PA-Erkrankung höhere *T.f.*-Konzentrationen (Tomas et al. 2017). Das bei übergewichtigen / adipösen Personen im Vergleich zu Normalgewichtigen vermehrte Vorkommen von *T.f.* geht mit einem höheren Risiko für die Ausbildung einer PA einher (Haffajee und Socransky 2009).

Porphyromonas gingivalis: Das obligat anaerobe, gram (-), nicht-motile und nicht-fermentative schwarz pigmentierte Stäbchenbakterium (Jacinto et al. 2006) bildet als Virulenzfaktoren neben Fimbrien auch Hämagglutinine und Gingipaine, die der Bindungsfähigkeit der Keime an Oberflächen dienen. Laut Literatur besteht eine strenge Assoziation zwischen der chronischen / periapikalen PA und dem Bakterium. Der Keim wird zudem häufig bei einer Pulpitis, vor allem bei symptomatischen Wurzelkanälen und purulenten Exsudaten, identifiziert (Jacinto et al. 2006, Maezono et al. 2011). Die β -Laktamasebildung von *P.g.* wird in der Literatur mit Anteilen zwischen 0% bis 7,6% unterschiedlich beschrieben (Eick et al. 1999, Fosse et al. 1999, Jacinto et al. 2006, Milazzo et al. 2003). 0% bis 21,56% der *P.g.*-Isolate zeigen eine Metronidazol- (Ardila et al. 2010, Jacinto et al. 2006) und 40-44% eine Azithromycinresistenz (Chan und Chan 2003, Jacinto et al. 2006).

Violetter Komplex:

Der nach Socransky & Haffajee (1998) violett gefärbte Komplex nimmt eine Sonderstellung ein, da ihm nur das Bakterium *A.a.* zugeordnet ist.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans: Dem gram (-), fakultativ anaeroben, nicht-motilen Stäbchenbakterium (Kulik et al. 2008, Piccolomini et al. 1997) wird eine besondere Pathogenität zugesprochen, da es Proteasen bildet, invasiv in umliegendes Gewebe penetriert und einem erhöhten Selektionsdruck standhält. Als fakultativer Anaerobier kann *A.a.* in Umgebungen mit variierenden Sauerstoff-Konzentrationen überleben. Die sieben Serotypen des Bakteriums unterscheiden sich in ihrer Leukotoxin-Expression. Als Schlüsselbakterium ist *A.a.* eng mit der chronischen und aggressiven PA assoziiert (Piccolomini et al. 1997, Veloo et al. 2012). Zudem spielt *A.a.* eine wichtige Rolle bei refraktären PA-Formen (Müller et al. 2011). Mehrfach wird in der Literatur das vollständige Resistenzverhalten für Metronidazol und Clindamycin hervorgehoben (Kulik et al. 2008, Van Winkelhoff et al. 2005). In einer Studie von Eick wird sogar von natürlichen Resistenzen gegen die beiden Antibiotika gesprochen (Eick et al. 1999).

Die häufig mit einer PA vergesellschafteten Bakterienkomplexe (Chen et al. 2018, Haf-fajee & Socransky 1994, Institut Deutscher Zahnärzte 2016, Koeth et al. 2004, Tezel et al. 2005) variieren interindividuell in ihrer Zusammensetzung, was die unterschiedliche Effektivität standardisierter adjuvanter Antibiotikaregime bei PA-Patienten erklärt. Die Wirkung der in der PA-Tasche lebenden Bakterien ist darüber hinaus auch von der Organisationsform, in einem komplexen Biofilm oder frei schwimmend, abhängig.

1.2.2 Planktonische Bakterien versus Bakterien im Biofilm

Orale Bakterien kolonisieren die Wurzeloberfläche von Zähnen und können einen komplexen Biofilm ausbilden. Dabei agieren biofilmbildende Spezies als opportunistische Pathogene (Maezono et al. 2011). Eine zweite Besiedlungsstrategie ist die Formation nicht-adhärenter Plaque (Belibasakis und Thurnheer 2014, Kulik et al. 2008).

Neben den spezifischen pathogenen Eigenschaften und Virulenzfaktoren der einzelnen PA-Bakterien kann ihre Organisation im subgingivalen Milieu ihre Empfindlichkeit gegenüber antibiotischen Wirkstoffen beeinflussen.

Die bakterielle Organisation in Biofilmen erhöht potentiell einerseits die Virulenz der beteiligten Spezies und andererseits ihre Resistenz gegenüber Antibiotika und der Immunantwort (DG PARO und DGZMK 2018, Maezono et al. 2011). Die Steigerung der Unempfindlichkeit auf eine antibiotische Therapie kann im Verhältnis zu Wachstum und Komplexität des Biofilms ansteigen (Sedlacek und Walker 2007). Die MIC₉₀-Werte können bei Biofilm-Isolaten gegenüber planktonischen Bakterienisolaten um den Faktor 250 erhöht sein. Dadurch werden deutlich höhere Dosen eines antimikrobiellen

Wirkstoffs für eine effiziente Wachstumshemmung benötigt. Dieses Szenario tritt aber nicht bei allen Bakterienspezies auf (Sedlacek & Walker 2007).

1.2.3 Keystone-Pathogen-Hypothese

Als Keystone-Spezies gelten Lebensformen, deren Effekte im Verhältnis zu ihrem quantitativen Vorkommen auf die Gemeinschaft überproportional groß sind. Die Bedeutung solcher Spezies steht in Konkurrenz zu dominanten Arten, die ihren Einfluss im Ökosystem durch ihre Biomasse geltend machen (Hajishengallis et al. 2012). Die Bezeichnung „Keystone“ stammt ursprünglich aus der Architektur. Ein Keystone ist der zentral-lasttragende Schlussstein im Scheitel eines Bogens. Ein Beispiel aus dem Tierreich für einen Keystone ist der Seestern *Pisaster ochraceus*, der eine Schlüsselrolle für den Erhalt der Artenvielfalt in seiner Lebensgemeinschaft einnimmt (Paine 1966, Power et al. 1996).

In der klinischen Mikrobiologie gelten Pathogene, die trotz ihres geringen Vorkommens im Biofilm komplexe entzündliche Erkrankungen wie entzündliche Darmerkrankungen, Tumoren des Dickdarms und Adipositas initiieren und stabilisieren als Keystones. Auch für die PA besteht die Hypothese, dass Keystone-Bakterien eine eubiotische Bakterienflora in einen dysbiotischen Zustand verschieben können. Diese Hypothese eröffnete neue Ansätze für eine gezielte Diagnostik und Therapie bei komplexen Erkrankungen auf der Basis einer bakteriellen Dysbiose (Hajishengallis et al. 2012).

Zahlreiche Studien belegen, dass die drei Bakterien des roten Komplexes *T.d.*, *T.f.* und *P.g.* häufig zusammen vorkommen und streng mit PA-Erkrankungen assoziiert sind. Die Vorstellung, dass einzelne Keystone-Pathogene die homöostatische Beziehung zwischen Wirtsorganismus und Bakterienflora zerstören, wird durch die Eigenschaften von *P.g.* gestützt. Das Bakterium verfügt über Strategien, (z.B. Expression von toll-like-Rezeptoren auf der Bakterienoberfläche), die Immunantwort des Wirts zu umgehen. In Mäusen verursachen kleinste Anteile von *P.g.* an der totalen Bakterienmenge (<0,01%) eine PA-Läsion mit Verschiebung der bakteriellen Komposition zugunsten einer anaeroben Bakterienflora. Zudem stand der einsetzende entzündliche Knochenverlust in direktem zeitlichen Zusammenhang mit der Kolonisation von *P.g.* (Hajishengallis et al. 2011). Durch die Hemmung der Synthese von Interleukin-8 in gingivalen Epithelzellen verringerte *P.g.* die Funktion und Bereitstellung von neutrophilen Granulozyten im Rahmen der angeborenen Immunabwehr, und ermöglichte die initiale Kolonisierung der PA-Tasche (Medianos et al. 1997). Über die Abwehr von

Leukozyten des Wirtes ermöglichte *P.g.* das Wachstum weiterer Bakterienspezies im gleichen Biofilm. Die durch den wachsenden Biofilm verstärkte komplementsystem-abhängige, destruktive Entzündungsreaktion führte zu einer erhöhten Konzentration an zerfallenem Gewebe und Abbauprodukten. Somit sicherte *P.g.* die Ernährung und Stabilität der pathogenen Bakterienflora (Hajishengallis et al. 2011, Hajishengallis et al. 2012).

Bei *P.g.* scheinen die Modulationen am Immunsystem des Wirtes das direkte pro-inflammatorische Wirken des Bakteriums zu übersteigen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass *P.g.* vom Wirt unabhängige, direkte Effekte auf die kommensale Bakterienflora ausüben kann. In Experimenten änderte die Zugabe von *P.g.* zu einem physiologischen Multispezies-Biofilm das Genexpressionsmusters (Frias-Lopez und Duran-Pinedo 2012). Andererseits belegen Literaturdaten, dass *P.g.* in geringen Konzentrationen im subgingivalen Biofilm bei gesunden Patienten nicht zwangsläufig eine Dysbiose erzeugt (Hajishengallis et al. 2012). Einige Patienten scheinen resistent gegen das Bakterium zu sein. Ein anderer Erklärungsansatz ist das Tolerieren der Überführung einer eubiotischen Bakterienflora in eine Dysbiose. Die Arbeitsgruppe um Hajishengallis hält die bakterielle Dysbiose für die Ursache der PA-Entstehung und *P.g.* für das Keystone-Pathogen in diesem Prozess (Hajishengallis et al. 2012, Hajishengallis et al. 2014).

1.3 Therapie

Parodontale Erkrankungen können nicht kurativ im Sinne einer *Restitutio ad Integrum* behandelt werden. Das Therapieziel besteht in der Wiederherstellung der Entzündungsfreiheit und Eliminierung vertiefter Taschen, so dass der Zustand mit Hilfe der häuslichen Mundhygiene und der professionellen Nachsorge aufrecht gehalten werden kann. Eine Regeneration horizontal verlorengegangenen Knochenniveaus ist nicht möglich, bei vertikalen Knochendefekten besteht eine gewisse Regenerationsfähigkeit. Auf diesem reduzierten, ausgeheilten Zustand soll das Parodont künftig gesund erhalten werden und ein weiterer Verlust von parodontalem Hart- und Weichgewebe vermieden.

Zur PA-Therapie ist heute ein systematisches Vorgehen Standard. Im Rahmen der Hygienephase erhält der Patient eine intensive supra- und subgingivale Reinigung von mineralisierten und nicht-mineralisierten bakteriellen Belägen und individuelle Informationen, Motivation und Instruktion zur häuslichen Mundhygiene. Dadurch wird die absolute Bakterienanzahl reduziert, die Gewebe heilen, die Taschentiefen reduzieren

sich und in der Folge kann eine dysbiotische Bakterienflora wieder in eine stabile Eubiose zurückgeführt werden, zumal ohne PA-Tasche auch der Lebensraum fehlt.

Die Entfernung von subgingivalen Biofilmen, Zahnstein und Konkrementen erfolgt durch mechanisches Scaling und Root Planning (Gordon et al. 1980, Takahashi et al. 2006, Tenenbaum et al. 1997). Das geschlossene Debridement reicht bei Taschentiefen von $\geq 5,5$ mm unter Umständen und komplexen Wurzelmorphologien oder unregelmäßigem Knochenabbau nicht aus, um eine stabile Heilung zu erzielen (Nakayima et al. 2016, Sedlacek und Walker 2007). Dann schließt sich ein offenes -resektives oder regeneratives- PA-chirurgisches Vorgehen an. Das Ziel dieser Therapie ist die Reduktion bzw. Regeneration von Residualtaschen und die Schaffung von Gingivastrukturen, die der häuslichen Mundhygiene und der professionellen Zahnreinigung zugänglich sind, so dass das Ergebnis durch Plaquekontrolle dauerhaft stabil und entzündungsfrei gehalten werden kann. Eine perfekte Plaquekontrolle und die Kontrolle der Risikofaktoren, die zur Krankheitsentstehung beigetragen haben, sind Voraussetzung für den Erfolg von Lappenoperationen und regenerativen Massnahmen (Burell und Walters 2008, Lai et al. 2011, Sedlacek & Walker 2007, Veloo et al. 2011). An die aktive PA-Therapie schließt sich eine lebenslange Erhaltungstherapie an. Selbst bei ausführlichem Training und Optimierung der häuslichen Mundhygiene sind regelmäßige professionelle Behandlungssitzungen, im Sinne einer unterstützenden PA-Therapie erforderlich, da der Patient subgingivale Biofilme in verbliebenen PA-Taschen mit erhöhten Sondierungstiefen nicht entfernen kann. Die parodontale Heilung mit einer gewissen Reduktion des Attachment-Levels führt zu freiliegenden Zahnhalsbereichen, an denen die häusliche Mundhygiene in der erforderlichen Qualität schwieriger erbracht werden kann. Daher und weil das individuelle Mundhygienekonzept regelmäßig nachjustiert und remotiviert werden muss, ist die mehrmals jährliche professionelle Unterstützung unerlässlich. Durch die sogenannte Sekundär-Präventivmaßnahme bleibt die Erkrankung stabil und die Wahrscheinlichkeit des Verlusts PA-geschädigter Zähne sinkt (Axelsson & Lindhe 1981).

Die PA als entzündliche Erkrankung legt eine chemische Unterstützung der antiinfektiösen Therapie nahe. Diese kann durch lokale Applikation desinfizierender Substanzen wie Chlorhexidindigluconat oder Antibiotikagabe erfolgen. In bestimmten Situationen konnte die adjuvante Gabe eines Antibiotikums oder einer Antibiotikakombination das Therapieergebnis verbessern (Eick et al. 1999, Soares et al. 2015, Veloo et al. 2012, Winkel et al. 1999). Antibiotika können systemisch oder lokal eingesetzt werden.

Biofilm assoziierte PA-Erkrankungen lassen sich nicht allein chemotherapeutisch behandeln, weil ein mechanisches Debridement unumgänglich ist, um die Bakterien in den Biofilmen zu erreichen (Belibasakis und Thurnheer 2014, Müller et al. 2011). Van

Winkelhoff et al. (2005) hat die adjuvante systemische Antibiotikatherapie eingeführt. Allerdings blieben die Patientenselektion und die Auswahl der Antibiotika lange unklar. Die Auswahl des adjuvanten Antibiotikums bzw. der Antibiotikakombination und die entsprechenden Dosierungsregime beruhen bis heute auf reinem Expertenkonsens und stellen keine evidenzbasierten Empfehlungen dar.

Die **S3-Leitlinie der DG PARO und DGZMK (2018)** gibt nun klare Empfehlungen für die Patientenselektion einer adjuvanten systemischen Antibiotikagabe im Rahmen einer systematischen PA-Therapie.

Auf Basis der wissenschaftlichen Datenlage entstanden vier evidenzbasierte Empfehlungen. Den Empfehlungen wurden Empfehlungsgrade zugewiesen von:

Empfehlungsgrad A: starke Empfehlung (↑↑ = soll)

Empfehlungsgrad B: Empfehlung (↑ = sollte)

Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen (↔)

Ein Empfehlungsgrad unterhalb von „kann“ (↓), wurde einmal benutzt, vorab aber nicht definiert.

Die vier evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie:

- 1) Patienten <56 Jahre mit chronischer PA können eine systemische Antibiose erhalten, wenn mehr als 35% aller erfassten Messstellen Taschentiefen \geq 5mm aufweisen (Evidenzgrad moderat, Empfehlungsgrad 0).
- 2) Patienten mit chronischer PA sollten primär keine Antibiose erhalten, wenn sie über 56 Jahre alt sind und/ oder weniger als 35% aller erfassten Messstellen Taschentiefen \geq 5mm aufweisen (Evidenzgrad moderat, Empfehlungsgrad „unterhalb von kann“).
- 3) Patienten mit aggressiver PA und einem Lebensalter \leq 35 Jahren sollte zur Verbesserung des Therapie-Outcome primär eine adjuvante Antibiose erhalten (Evidenzgrad moderat, Empfehlungsgrad B).
- 4) Es besteht keine gesonderte Empfehlung für eine adjuvante Antibiose im Zusammenhang mit mechanischem Debridement bei Patienten mit Diabetes mellitus (Evidenzgrad moderat, Empfehlungsgrad B), bzw. mit regelmäßigem Tabakkonsum (Evidenzgrad moderat, Empfehlungsgrad 0). Bei PA-Patienten mit Diabetes können die Strategien im Umgang mit chronischer PA Anwendung finden. Bei PA-Patienten mit regelmäßigem Tabakkonsum können die Strategien im Umgang mit chronischer oder aggressiver PA genutzt werden.

Die Effizienz einer adjuvanten Antibiose zusammen mit maximaler mechanischer Reduktion des supra- und subgingivalen Biofilms, die direkt im Anschluss an das mechanische Debridement begonnen wird, wird für diese Patientengruppen bestätigt (DG PARO und DGZMK 2018). Die Antibiose bewirkt eine selektive Reduzierung der bakteriellen Keystone-Spezies, so dass im Verlauf der Heilung und Mitwirkung des körpereigenen Immunsystems der physiologische Zustand der kommensalen Bakterienflora wiederhergestellt werden kann.

Als Therapeutikum der ersten Wahl wird die Kombination von Metronidazol und Amoxicillin genannt.

Die oralen Darreichungsregime für beide Präparate lauten

- ° Amoxicillin: 500mg, 1-1-1, 7 Tage;
- ° Metronidazol: 400mg, 1-1-1, 7 Tage (DG PARO und DGZMK 2018).

Bei Unverträglichkeiten oder Allergien auf Penicilline wird die alleinige Applikation von Metronidazol empfohlen. Diese Auswahl wurde aber rein empirisch getroffen.

1.4 Antibiotika

1.4.1 Grundsätze der Antibiotikatherapie

2014 definierte das Robert-Koch-Institut Verhaltensgrundregeln für den Gebrauch von Antibiotika. Die antibiotische Therapie von Infektionskrankheiten beruht auf der klinischen Diagnosestellung und - falls erforderlich - auf der prätherapeutischen Erregerdetektion. Nur wenn die das Krankheitsbild auslösenden bakteriellen Pathogene bekannt sind, ist eine optimale und individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie möglich. Eine empirische Applikation von Breitspektrumantibiotika oder Antibiotikakombinationen ist nur in wenigen klinischen Ausnahmesituationen (z.B. Behandlung immunkompromittierter Patienten oder bei lebensbedrohlichen Infektionen) angezeigt (Robert-Koch-Institut 2014).

Bei der Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen gilt es, über einen längeren Zeitraum einen therapeutischen Wirkspiegel im infektiösen Milieu zu erreichen. Zudem dürfen die zu therapierenden Mikroorganismen nicht resistent gegen das verabreichte Antibiotikum sein (Blandizzi et al. 1999, Fricker et al. 1979, Müller et al. 2011, Ragazzi et al. 2013). Als *conditio sine qua non* müssen Arzt bzw. Zahnarzt die möglichen Nachteile der antimikrobiellen Therapie (z.B. systemische Nebenwirkungen, mangelnde Patientencompliance, Etablierung von bakteriellen Resistenzen) bewusst sein, um

Antibiotika und deren Kombinationen klinisch zielführend und mit ausgewogenem Risiko-Nutzen-Verhältnis einzusetzen (Nakajima et al. 2016).

In der Fachwelt herrscht ein allgemeiner Konsens, dass der Antibiotikaeinsatz sorgfältig erwogen werden soll, um eine Zunahme an Resistenzen zu vermeiden.

Bei der Applikation oraler Antibiotika sind zwei Behandlungsstrategien möglich - die empirische Verabreichung oder die Selektion eines Antibiotikums nach einer mikrobiologischen Erregerdiagnostik.

Die Probleme bestehen darin, dass kein einzelnes Bakterium von den 700 Phytotypen, mit denen die Mundhöhle besiedelt ist, auf Dauer durch Antibiotika eliminiert werden kann und dies auch nicht sinnvoll ist. Andererseits erscheint es schon sinnvoll, Faktoren, die eine Homöostase zwischen Wirt und Bakterien auf der Schleimhautoberfläche stören, zu identifizieren. Potentielle Schlüsselpathogene sind also das Ziel des antibiotischen Einsatzes. Durch einen spezifischen Angriff auf „Keystone- Pathogene“ könnten dysbiotische Erkrankungen therapiert und wieder ausbalanciert werden (Hajishengallis 2014).

Auswahl des Antibiotikums:

In der Parodontologie existiert eine langjährige Kontroverse über die Sinnhaftigkeit der antibiotischen Therapieunterstützung bei einer PA an sich und im Weiteren über eine Erregerdiagnostik. Die Befürworter der mikrobiologischen Bakterientestung bei spezifischen PA-Krankheitsverläufen postulieren einen Zusatznutzen selektiv wirkender Antibiotika (Beikler et al. 2004, Buchmann et al. 2003). Für die Identifizierung von möglichen Keystone-Pathogenen ist eine mikrobiologische Erregerdiagnostik unerlässlich. Durch mikrobiologische Diagnostik könnte das Verständnis für mikrobielle Netzwerke und Verbünde, sowie deren Interaktion mit dem Wirt und der Umwelt erweitert werden. Dann könnten den Mechanismen, die das homöostatische Gleichgewicht zum Kippen in einen dysbiotischen Zustand gebracht haben, gezielt entgegengewirkt werden.

1.4.2 Antibiotikaresistenzen

Auf dem G7-Treffen im Juni 2015 in Berlin unter deutscher Präsidentschaft war ein wichtiger Punkt der Agenda der Umgang mit Antibiotikaresistenzen. In der veröffentlichten „Berliner Erklärung zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen“ sind die wesentlichen Inhalte zusammengefasst: Die G7-Gesundheitsminister setzten sich dafür ein, dass Antibiotika ausschließlich zu therapeutischen Zwecken nach individueller Diagnostik verabreicht werden. Eine kritische Indikationsstellung und ein indikationsgerechter Einsatz sollen den Antibiotikaverbrauch reduzieren.

Das Fehlen neuer Antibiotika und alternativer Behandlungsmöglichkeiten erschwert die künftige Therapie von Infektionskrankheiten insgesamt, wenn sich die Resistenzen weiter ausbreiten. Das Versagen antibiotischer Therapien hat für den Patienten schwerwiegende Folgen: Heilungsverzögerung, Mehraufwand an therapeutischen Maßnahmen und in der Folge eine erhebliche finanzielle Mehrbelastung, bis hin zum Tod (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung 2015).

Der unkontrollierte Einsatz von Antibiotika erhöht ebenfalls das Vorkommen hochresistenter PA-Bakterien und stellt somit ein Hauptproblem für die sinkende Effizienz von systemischen Antibiotika im Rahmen einer systematischen PA-Behandlung dar (Ardila et al. 2010, Blandizzi et al. 1999, Gamboa et al. 2014). Bakterielle Resistenzen verbreiten und etablieren sich über verschiedene pathophysiologische Vorgänge.

- In der Mundhöhle lebende resistente Bakterien geben Resistenzgene an andere pathogene Bakterien weiter. Resistente Mikroorganismen wirken potentiell negativ auf den gesamten Organismus (Gamboa et al. 2014, Kulik et al. 2008).
- Das Satellitenphänomen innerhalb komplexer Biofilme ermöglicht es empfindlicheren Bakterienspezies in der Nachbarschaft von resistenten Mikroorganismen zu überleben (Wexell et al. 2015).
- β -Laktamase produzierende PA-Bakterien zerstören die antibakterielle Wirkkomponente von β -Laktamantibiotika. Die häufig im periplasmatischen Raum eines Bakteriums lokalisierte β -Laktamase ist schwer detektierbar (Wexler et al. 2002).

Zusammenfassend stellt die Resistenzentwicklung von Bakterien für alle Antibiotikaklassen global eine zunehmende Bedrohung dar (Wexler et al. 2002).

1.4.3 Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe

Im Folgenden werden die parodontal wirksamen Antibiotika und ihre Zuordnung zu den Wirkstoffgruppen vorgestellt. Die einzelnen Antibiotika und ihre empfohlene Wirksamkeit bezüglich der Bakterienkomplexe der PA-Bakterien sind in den Tabellen 2 bis 5 aufgelistet.

Tabelle 2: Therapeutisch wirksame Antibiotika/ Antibiotikakombinationen gegen Bakterien des grünen und orange-assoziierten Komplexes

grüner Komplex	<i>Eikenella corrodens</i> (E. c.)	Clarithromycin	Goldstein et al. 1999
		Ampicillin/Sulbactam	Goldstein et al. 2002
		Amoxicillin/Clavulansäure	Cercenado et al. 2003, Koeth et al. 2004, Goldstein et al. 2002
		Minocyclin	Goldstein et al. 2002
		Moxifloxacin	Goldstein et al. 2002
	<i>Capnocytophaga species</i> (C. s.)	Erythromycin	Forlenza et al. 1981
		Ampicillin	Forlenza et al. 1981
		Amoxicillin/Clavulansäure	Roscoe et al. 1992
orange-assoziiertes Komplex	<i>Campylobacter rectus</i> (C. r.)	Ciprofloxacin	Goldstein et al. 1986, Roscoe et al. 1992
		Clindamycin	Forlenza et al. 1981
		Amoxicillin/Clavulansäure	Milazzo et al. 2002
	<i>Eubacterium nodatum</i> (E. n.)	Moxifloxacin	Milazzo et al. 2002
		Metronidazol und Amoxicillin	Belibasakis und Thurnheer 2014
		Clarithromycin	Hain Lifescience et al. 2015

Tabelle 3: Therapeutisch wirksame Antibiotika / Antibiotikakombinationen gegen Bakterien des orangenen Komplexes

oranjer Komplex	<i>Prevotella intermedia</i> (P. i.)	Azithromycin	Blandizzi et al. 1999, Goldstein et al. 1999, Nakajima et al. 2016
		Amoxicillin / Clavulansäure	Goldstein et al. 2002, Veloo et al. 2011
		Minocyclin	Takahashi et al. 2006, Tenenbaum et al. 1997
		Metronidazol	Buchmann et al. 2003, Isla et al. 2005, Poulet et al. 1999
		Metronidazol und Amoxicillin	Winkel et al. 1998
	<i>Parvimonas micra</i> (P. m.)	Azithromycin	Blandizzi et al. 1999
		Amoxicillin / Clavulansäure	Koeth et al. 2004, Kleinfelder et al. 1999, Milazzo et al. 2002, Veloo et al. 2012
		Doxycyclin	Veloo et al. 2012
		Clindamycin	Milazzo et al. 2002
		Metronidazol	Isla et al. 2005, Kleinfelder et al. 1999, Veloo et al. 2012
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (F. n.)	Azithromycin	Belibasakis und Thurnheer 2014, Blandizzi et al. 1999
		Amoxicillin	Belibasakis und Thurnheer 2014, Chan und Chan 2003
		Amoxicillin / Clavulansäure	Daeschlein et al. 2006, Koeth et al. 2004, Milazzo et al. 2002, Tenenbaum et al. 1997
		Doxycyclin	Belibasakis und Thurnheer 2014
		Moxifloxacin	Milazzo et al. 2002
		Metronidazol	Buchmann et al. 2003, Isla et al. 2005, Poulet et al. 1999

		Metronidazol und Amoxicillin	Belibasakis und Thurnheer 2014, Winkel et al. 1998
--	--	------------------------------	--

Tabelle 4: Therapeutisch wirksame Antibiotika / Antibiotikakombinationen gegen Bakterien des roten Komplexes

roter Komplex	<i>Treponema denticola</i> (T. d.)	Azithromycin	Nakajima et al. 2016
		Metronidazol und Amoxicillin	Winkel et al. 1998
	<i>Tannerella forsythia</i> (T. f.)	Azithromycin	Nakajima et al. 2016
		Metronidazol und Amoxicillin	Winkel et al. 1998
	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (P. g.)	Azithromycin	Belibasakis und Thurnheer 2014
		Amoxicillin / Clavulansäure	Ardila et al. 2010, Chan und Chan 2003, Jacinto et al. 2006, Kulik et al. 2008, Milazzo et al. 2002
		Tetracyclin	Gamboa et al. 2014, Kulik et al. 2008, van Winkelhoff et al. 2005
		Doxycyclin	Belibasakis und Thurnheer 2014
		Moxifloxacin	Ardila et al. 2010, Eick et al. 2004
		Metronidazol	Buchmann et al. 2003, Gamboa et al. 2014, Isla et al. 2005, Kulik et al. 2008, Poulet et al. 1999, van Winkelhoff et al. 2005

Tabelle 5: Therapeutisch wirksame Antibiotika / Antibiotikakombinationen gegen Bakterien des violetten Komplexes

violetter Komplex	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (A. a.)	Clarithromycin	Piccolomini et al. 1998
		Ampicillin / Sulbactam	Müller et al. 2002
		Amoxicillin / Clavulansäure	Ardila et al. 2010, Belibasakis und Thurnheer 2014, Kulik et al. 2008
		Doxycyclin	Eick und Pfister 2004, Müller et al. 2002, Oettinger-Barak et al. 2013, Pajukanta et al. 1993
		Ciprofloxacin	Müller et al. 2002, Tezel et al. 2005, Pajukanta et al. 1993
		Moxifloxacin	Ardila et al. 2010, Eick et al. 2004, Eick und Pfister 2004, Müller et al. 2002
		Metronidazol und Amoxicillin	Beikler et al. 2004

Makrolidantibiotika

Die seit 1952 eingesetzten Makrolide wirken bakteriostatisch und hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese durch Anlagerung an die 50S-Untereinheit von Ribosomen. Erythromycin gilt bis heute trotz suboptimaler Pharmakokinetik als Referenzmakrolid. Neuere Makrolide unterscheiden sich von Erythromycin durch ihre Größe und / oder

durch die Substituenten des Laktonringes oder in beiden Strukturmerkmalen (Geerdes-Fenge et al. 1997, Fassbender et al. 1995).

Makrolide besitzen ein breites antibakterielles Wirkspektrum. Da sie von Phagozyten und Fibroblasten aufgenommen werden, sind sie auch gegen intrazelluläre Pathogene wirksam (Blandizzi et al. 1999, Fassbender et al. 1995). Hohe Makrolid-Konzentrationen in oralen Epithelzellen hemmen invasive Pathogene (Lai et al. 2011). Durch Reservoirbildung werden Makrolide langsam im infizierten Gewebe abgegeben, wodurch sich die Expositionszeit erhöht (Blandizzi et al. 1999).

Erythromycin: Das Antibiotikum besteht aus drei Teilkomponenten. Der Hauptbestandteil Erythromycin A besitzt die höchste antibiotische Aktivität. Erythromycin B erreicht einen Anteil von maximal fünf Prozent und dient als Co-Metabolit mit antibiotischer Breitspektrum-Wirkung. Die kleinste Portion ist durch Erythromycin C vertreten, ebenfalls ein Co-Metabolit der sich durch antibiotische Schmalspektrum-Wirkung auszeichnet. Charakteristisch für Erythromycin sind eine sehr gute intraphagozytäre Aufnahme, eine schlechte Wasserlöslichkeit, eine Instabilität gegen Magensäure und die Variabilität der gastrointestinalen Absorption (Fassbender et al. 1995, Geerdes-Fenge et al. 1997). Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Vomitus, epigastrischer Schmerz, Somnolenz, Diarrhoe und eine moderate Hämoglobin-Abnahme (Geerdes-Fenge et al. 1997). Zu den erreichten Konzentrationsspiegeln in diversen Geweben finden sich in der Literatur kontroverse Angaben. Im Plasma und Serum finden sich höhere Konzentrationen als im Speichel und in der Gingivalflüssigkeit (Geerdes-Fenge et al. 1997, Henry et al. 1980, Stephen et al. 1980). Andere Studien beschreiben geringere Serumkonzentrationen und moderate Konzentrationen im Speichel und in polymorphnuklearen Zellen (Fassbender et al. 1995).

Clarithromycin: Clarithromycin ist ein 14-gliedriges Derivat von Erythromycin A (Wüst und Hardegger 1993). Zu den verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften zählen eine erhöhte und vorhersagbare orale Bioverfügbarkeit (52-55%), höhere Plasmakonzentrationen, eine Reduktion der Nebenwirkungen und eine prolongierte Eliminierung (Halbwertszeit von ca. 3-5 Stunden). Clarithromycin verfügt über ein breites antimikrobielles Wirkspektrum, eine gute intraphagozytäre Aufnahme und eine schnelle intra- und extrazelluläre Penetration (Burell und Walters 2008, Fassbender et al. 1995, Kees et al. 1995). Im Vergleich zu Erythromycin zeigt es weniger Medikamenteninteraktionen, eine von Nahrungsmitteln unbeeinflusste gastrointestinale Resorption, eine gesättigte Metabolisierung und dosisabhängige Eliminierung (Rodvolk et al. 1999, Wüst und Hardegger 1993). Längerfristig lassen sich suffiziente Konzentrationen in

verschiedenen Körperflüssigkeiten und Zellen (Serum, Speichel, Tonsillen, nasaler Mukosa, Sputum, Mittelohrflüssigkeit, neutrophilen Granulozyten und alveolären Makrophagen) erreichen. Folgende absteigende Konzentrationsreihe wurde nachgewiesen: pathogen veränderte Gingiva > physiologische Gingiva > Serum > Speichel (Blandizzi et al. 1999, Burell und Walters 2008, Wüst und Hardegger 1993).

Spiramycin: Für Spiramycin wurde folgende Konzentrationsreihe gefunden: Gingivalflüssigkeit > Speichel > Blut. Dabei sind Gingivalflüssigkeit-Konzentrationen um den Faktor 8 höher als die Konzentrationen im Blut. Auch die Konzentration im Speichel ist signifikant größer als im Blut. Die positive Assoziation zwischen der Gingivalflüssigkeit-Konzentration und hohen Konzentrationen an Calcium-Ionen beruht möglicherweise auf einer Chelat-Komplex-Bildung von zyklischen Spiramycin und Calcium-Ionen (Rotzetter et al. 1994).

Azithromycin: Das halbsynthetische Makrolid-Derivat (Jacinto et al. 2006) zeigt im Verhältnis zu Erythromycin eine erhöhte Säurestabilität, eine verbesserte Gewebegängigkeit durch eine erhöhte Extraktion vom Blut ins Zielgewebe, eine verlängerte Eliminierung und eine erweiterte intraphagozytäre Aufnahme (Blandizzi et al. 1999, Fassbender et al. 1995, Jacinto et al. 2006, Malizia et al. 1997). Azithromycin wird von gingivalen Fibroblasten aufgenommen und gespeichert. Wodurch die Konzentrationen des Antibiotikums längerfristig erhalten bleiben (Blandizzi et al. 1999, Lai et al. 2011). Potentiell hilfreiche immunmodellatorische Effekte, wie die Abnahme der Flussrate von Gingivalflüssigkeit und die Verringerung des Interleukin-8 Levels in dieser, können durch Azithromycin und Makrolidantibiotika im Allgemeinen produziert werden (Escalante et al. 2015, Lai et al. 2011). Die Konzentrationen des Antibiotikums in Zielgeweben beträgt in abnehmender Reihenfolge: pathogene Gingiva > physiologische Gingiva > Speichel > Plasma. Häufig wird in der Literatur die überlegene Konzentrationsanreicherung in der Gingivalflüssigkeit gegenüber dem Serum thematisiert (Jain et al. 2012, Lai et al. 2011). Die Maximalkonzentration wird nach multipler oraler Einnahme 12 Stunden nach der letzten Applikation erreicht. Therapeutisch wirksame Spiegel im Speichel und der Gingiva sind bis 6,5 Tage nach der multiplen oralen Einnahme nachweisbar (Blandizzi et al. 1999, Malizia et al. 1997).

Aminopenicilline:

Diese β -Laktamantibiotika entfalten ihre bakterizide Wirkung durch die Hemmung der Peptidoglykan-Synthese bei der bakteriellen Zellteilung. Das Wirkspektrum auf

gram (-) Keime ist gegenüber Penicillin erweitert. Aminopenicilline werden durch bakteriell produzierte β -Laktamasen (Zerstörung des β -Laktamrings) inaktiviert. Durch Clavulansäure lässt sich die Inaktivierung verhindern (Tenenbaum et al. 1997).

Amoxicillin: Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin. In seiner Wirkweise (Hemmung der Peptidoglykansynthese bei der bakteriellen Zellteilung) ähnelt es Ampicillin. Im Vergleich zu Ampicillin wird Amoxicillin jedoch besser intestinal resorbiert und zeigt eine 2-2,5-fach höhere Serumkonzentration (Fricker et al. 1979, Ragazzi et al. 2013). Charakteristisch für Amoxicillin ist die Instabilität gegenüber β -Laktamasen, die gute orale Bioverfügbarkeit (93 +/- 10%) und eine kurze Halbwertszeit (1 bis 1,5 Stunden), die bei zunehmendem Alter variiert (Escalante et al. 2015, Fricker et al. 1979, Ragazzi et al. 2013). In einer Studie wiesen 45,3% der untersuchten Bakterienisolate Resistenzen gegen Amoxicillin auf (Tomas et al. 2007). Konzentrationen im Speichel liegen unterhalb der Nachweisgrenze gängiger Analyseverfahren und erreichen keine MIC₉₀ für PA-Bakterien (Ragazzi et al. 2013, Wexell et al. 2015, Wüst und Hardegger 1993). In der Oralchirurgie wird Amoxicillin häufig als antimikrobielle Prophylaxe gegen Wundinfektion und Bakteriämie eingesetzt. Die präoperative orale Applikation von 2 Gramm reduziert Streptokokken in der Gingivalflüssigkeit (Wexell et al. 2015). In der Leitlinie zur Endokarditis-Prophylaxe der Deutschen Gesellschaft für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) wird Amoxicillin bei entsprechender Indikation, vor invasiven Eingriffen in der Mundhöhle empfohlen (DGZMK, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung e.V., Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie 2007).

Ampicillin: Das in der akuten Phase von Biofilminfektionen effektiv wirkende Ampicillin wird in der chronischen Phase als therapeutisch ineffizient beschrieben (Maezono et al. 2011). Die Maximalkonzentrationen von Ampicillin im Blut liegen über den Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (Stephen et al 1980). Trotz seines hydrophilen Charakters, ist die Konzentrationsanreicherung von Ampicillin im Speichel minimal (Yoshiaki et al. 1984). Gegen adhärente *P.g.*-Isolate zeigt es keine therapeutische Wirkung (Maezono et al. 2011).

Amoxicillin/Clavulansäure: Amoxicillin/Clavulansäure ist effektiv gegen Infektionen ausgelöst durch obligate- oder fakultative Anaerobier (Koeth et al. 2004). Die therapeutische Wirksamkeit umfasst auch PA-Bakterien und Bakterienisolate aus endodontischen Läsionen (Isla et al. 2005, Tomas et al. 2007, Van Winkelhoff et al. 2005). Amoxicillin/Clavulansäure zeigt hohe interindividuelle Konzentrationsunterschiede in

der Gingivalflüssigkeit und im Plasma. Clavulansäure alleine besitzt nur schwache antibakterielle Aktivität. Es erhöht aber die Wirkung von Amoxicillin durch Inhibition bakterieller β -Laktamasen. Die Kombination beider Präparate miteinander verändert nicht die pharmakokinetischen Eigenschaften der Monopräparate. Eine Resistenzbildung wurde nicht nachgewiesen (Tenenbaum et al. 1997). Die Sensitivität von *A.a.* und *P.g.* für die Wirkstoffkombination beträgt 100% (Ardila et al. 2010, Kulik et al. 2008). Unter den β -Laktamantibiotika ist die Wirkstoffkombination am effektivsten gegen *C.s.* und *E.c.*; zudem erzielt es die geringsten MIC₉₀-Werte für *P.i.* (Goldstein et al. 2002, Rummens et al. 1986, Veloo et al. 2011). β -Laktamase produzierende Bakterienisolate und Amoxicillin-resistente Pathogene reagieren vollumfänglich auf Amoxicillin/Clavulansäure (Fosse et al. 1999, Milazzo et al. 2003). In einer Studie waren aber nur 90% der *Peptostreptococcus species* sensibel (Milazzo et al. 2002).

Tetracycline:

Tetracyclin, Minocyclin und Doxycyclin wirken bakteriostatisch und hemmen die Proteinbiosynthese an bakteriellen Ribosomen. Die Dosierung und das Verabreichungsprotokoll der seit Mitte der 1950er Jahre verfügbaren Medikamente basierten auf den Empfehlungen für akute Akne (Chan und Chan 2003, Gordon et al. 1980). Durch den intensiven Gebrauch dieser Antibiotika wurde eine alarmierende Resistenzlage für aerobe und anaerobe Bakterien hervorgerufen, weshalb viele Kliniker Tetracyclin und seine Derivate als Therapeutika der zweiten und dritten Wahl betrachten (Chan und Chan 2003, Goldstein et al. 2000). Tetracycline besitzen die einzigartige Fähigkeit sich an der Wurzeloberfläche der Zähne anzuhafte und dort ein Reservoir für Antibiotika auszubilden (Buchmann et al. 2003). In der Literatur finden sich kontroverse Angaben für Maximalkonzentrationen in verschiedenen Geweben. Häufig wird eine höhere Konzentration in der Gingivalflüssigkeit als im Serum beschrieben (Gordon et al. 1980, Pascale et al. 1986). Sakellari et al. identifizieren wiederum das Plasma als Ort der höchsten Konzentration, gefolgt von Gingivalflüssigkeit und Speichel (Sakellari et al. 2000).

Tetracyclin: Im Vergleich zu Minocyclin und Doxycyclin zeigt Tetracyclin eine verminderte orale Bioverfügbarkeit, eine erhöhte Exkretionsrate im Urin, eine reduzierte Plasmaproteinbindung, eine verkürzte Halbwertszeit, eine beschleunigte renale Clearance, ein erhöhtes Potential für systemische Nebenwirkungen und potentiell eine Modulation der Vitamin-K Aufnahme des Gastrointestinaltraktes (Ciancio et al. 1980, Pascale et al. 1986, Sakellari et al. 2000). In hohen Konzentrationen reichert sich der Wirkstoff in Galle und Gingivalflüssigkeit an (Gordon et al. 1980). Nach oraler Ein-

malgabe und nach multipler oraler Applikation von 2*250mg – 4*250mg pro Tag werden 2-4-fach höhere Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit als im Serum beschrieben (Ciancio et al. 1980, Gordon et al. 1981, Goldstein et al. 2000). Dabei variieren die Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit aber stark zwischen Probanden und Probenentnahmestellen (Gordon et al. 1981). Die Hemmung der Sulkusfluid-Kollagenase wird für Konzentrationen > 100µg/ml angegeben (Walker et al. 1981b). Bakterielle Resistenzen gegen Tetracyclin werden in der Literatur mit 8-17,8% beziffert (Goldstein et al. 2002).

Minocyclin: Das 1967 in die Klinik eingeführte Minocyclin ist ein halbsynthetisches Derivat von Tetracyclin (Gordon et al. 1981). Das Wirkspektrum entspricht dem der gängigen Tetracycline, mit einer verbesserten Effizienz gegen Staphylokokken. Einige Bakterienisolate mit Resistenzen werden durch Minocyclin effizient gehemmt. Günstige Charakteristika von Minocyclin im Vergleich zu Tetracyclin und Doxycyclin sind eine prolongierte Serumhalbwertszeit, eine reduzierte Exkretionsrate im Urin und optimierte lipophile Eigenschaften bei physiologischen pH-Werten, wodurch das Medikament in diversen Körperflüssigkeiten eine schnelle Diffusion zeigt (Ciancio et al. 1980). Schwindel und Gleichgewichtsstörungen als mögliche systemische Nebenwirkungen sind für alle Tetracycline beschrieben (Ciancio et al. 1980, Ciancio et al. 1982). Die Maximalkonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit betragen rund 500% der möglichen Anreicherungen im Serum. Werte im Speichel erreichen nur 6% der Serumkonzentrationen (Ciancio et al. 1980). Die adjuvante Gabe von Minocyclin zusätzlich zum mechanischen Debridement führt zu einer Abnahme der totalen Bakterienanzahl und von Spirochäten sowie zu einer Zunahme an Kokkenspezies und nicht-motilen Bakterienstämmen (Ciancio et al. 1982). Minocyclin besitzt den größten therapeutischen Effekt auf planktonisches *P.i.* (Takahashi et al. 2006).

Doxycyclin: Doxycyclin ist ein synthetisches Derivat von Tetracyclin. Im Vergleich zu Tetracyclin zeigt Doxycyclin eine erhöhte orale Absorption, eine prolongierte Serumhalbwertszeit (Möglichkeit der Dosisreduktion), eine Abnahme von gastrointestinalen Nebenwirkungen und eine fehlende Interaktion mit Nahrungsmitteln (Kees et al. 1990, McCulloch et al. 1990, Pascale et al. 1986, Simon und Stille 1989). Die Wirkstoffanreicherung in der Gingivalflüssigkeit bei einer oralen Applikation von 1*100mg Doxycyclin pro Tag entspricht einer Gabe von 4*250mg Tetracyclin pro Tag. Die Konzentration in der Gingivalflüssigkeit liegt bis zu dreimal höher als die im Blut. Blutkonzentrationen von Doxycyclin und Tetracyclin zeigen keine signifikanten Unterschiede (Pascale et al. 1986). In vitro hemmen schon 5-10µg/ml Doxycyclin die Sulkusfluid-Kollagenase; die

Effektivität dieser Hemmung ist damit im Vergleich zu Tetracyclin 14-fach erhöht (Mc Culloch et al. 1990).

Fluorchinolone:

Ciprofloxacin und Moxifloxacin gehören zu den Fluorchinolonen. Ihre bakterizide Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen Gyrase. Dadurch wird das Supercoiling der bakteriellen Desoxyribonukleinsäure (DNA) verhindert und die Replikation gestört. Ältere Vertreter der Fluorchinolone zeichnen sich durch schwache Wirksamkeit gegenüber anaeroben Bakterien aus (Goldstein et al. 1998). Antibiotika der neuen Generationen sind durch ein verbessertes Wirkprofil gegen anaerobe Pathogene charakterisiert (Milazzo et al. 2002). Laut Literatur liegen die Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit signifikant höher als im Serum (Gordon et al. 1981, Malizia et al. 1997, Pascale et al. 1986). *E.c.* wird aktiv durch Fluorchinolone gehemmt (Goldstein et al. 1998).

Ciprofloxacin: Ciprofloxacin ist durch eine hohe Aktivität gegenüber aeroben Pathogenen und einer limitierten Wirkung gegenüber gram (-) Anaerobiern charakterisiert (Goldstein et al. 1998, Müller et al. 2011). Daher wird Ciprofloxacin in der Parodontologie meist in Kombination mit Metronidazol eingesetzt (Müller et al. 2011). Die homogenen Plasmakonzentrationen des Antibiotikums werden wahrscheinlich durch eine renale, sowie hepatische Eliminierung erreicht (Ragazzi et al. 2013). Nach einer oralen Einmaldosis von 500mg ist die Plasmakonzentration signifikant höher als im Speichel (30-45% der Serumkonzentration) (Kozjek et al. 1999). Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit wiederum überschreiten die Plasmakonzentrationen um das 4-5-fache (Conway et al. 2000, Tezel et al. 2005, Tözüm et al. 2004). Konzentrationen weisen im Serum keine signifikanten Unterschiede zwischen PA- und Gingivitispatienten auf. Dagegen zeigen Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit von PA-Patienten gegenüber Gingivitispatienten signifikant höhere Werte. Ciprofloxacin wirkt hoch effektiv gegen *A.a.* (Tezel et al. 2005).

Moxifloxacin: Moxifloxacin sollte als mögliche Alternative gegen obligate Anaerobier oraler Herkunft bei Allergie, Intoleranz und/oder Resistenzverhalten auf die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Metronidazol dienen (Tomas et al. 2007). Der bakterizide Effekt hält etwa 8 Stunden an. Die Wirksamkeit gegen Mischinfektionen von aeroben und anaeroben PA-Bakterien ist vergleichbar mit der Effizienz der Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure (Milazzo et al. 2002, Tomas et al. 2007). Das Antibiotikum ist Clindamycin hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen und zeigt im Vergleich zu Met-

ronidazol eine vergleichbare bzw. leicht bessere Effektivität (Milazzo et al. 2002, Thomas et al. 2007). Moxifloxacin zeigt gute therapeutische Ergebnisse besonders gegenüber *Bacteroides-/ Prevotella-/* und *Fusobacterium species* (Milazzo et al. 2002, Van Winkelhoff et al. 2005). *P.g.* und *A.a.* reagieren hochempfindlich auf die Applikation von Moxifloxacin (Ardila et al. 2010, Kulik et al. 2008).

2019 wurde die Zulassung für Fluorchinolone zurückgenommen. Antibiotika aus dieser Gruppe zeigten in seltenen Fällen schwerwiegende, anhaltende bis dauerhafte, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkungen im Bereich der Sehnen, Muskeln, Gelenke und des Nervensystems. Dazu zählten für den Bewegungsapparat Tendinitiden, Myalgien, Muskelschwächen, Arthralgien, Gelenkschwellungen und Gangstörungen und für das Nervensystem periphere Neuropathien, Schlaflosigkeit, Depressionen, Fatigue, Einschränkungen des Erinnerungsvermögens, sowie Seh-, Gehör-, Geruchs-, und Geschmacksstörungen. Am 08.04.2019 wurde nach Nutzen-Risiko-Prüfung aller Fluorchinolone-Antibiotika auf EU-Ebene ein „Rote-Hand-Brief“ erlassen, der auch die oralen Antibiotika Ciprofloxacin und Moxifloxacin einschloss (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019). Die Indikation zur Applikation von Fluorchinolonen bei nicht-schweren und selbstlimitierenden Infektionen, sowie für leichte bis mittelschwere bakterielle Infektionskrankheiten wurde aufgehoben. Fluorchinolone werden nun ausschließlich als Reserve-Antibiotika eingesetzt. Daher ergibt sich für die PA-Therapie keine Indikation mehr (Zulassungsinhaber von Fluorchinolone-Antibiotika, Europäische Arzneimittelagentur, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019).

Lincosamide:

Lincosamide hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit der ribosomalen Ribonukleinsäure (rRNA). Durch einen ähnlichen Wirkmechanismus sind Kreuzresistenzen mit Makrolidantibiotika möglich.

Clindamycin: Das zu den Lincosamiden gehörende Clindamycin wirkt in moderaten Dosierungen bakteriostatisch und hoch konzentriert bakterizid (Fricker et al. 1979). Das primäre Wirkspektrum umfasst gram (+) Aerobier wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken. In der Literatur wird auch eine Effizienz gegen gram (-) Anaerobier beschrieben (Fricker et al. 1979, Koeth et al. 2004). Das Antibiotikum ist gegen die geläufigsten, an endodontischen Läsionen beteiligten Bakterien wirksam (Isla et al. 2005). Das Antibiotikum ist aufgrund seiner guten Knochen-Gängigkeit in der Zahnmedizin beliebt. Die Prävalenz von Clindamycin-resistenten gram (+) und

gram (-) Anaerobiern steigt an (Ednie et al. 2007, Wexler et al. 2002) und beträgt in Studien zwischen 17-30% (Ardila et al. 2010, Chan und Chan 2003, Tomas et al. 2007). Typische systemische Nebenwirkungen für Clindamycin sind intestinale Beschwerden. Insbesondere wird in der Literatur auf die Gefahr der Ausbildung einer pseudomembranösen Kolitis hingewiesen (Walker et al. 1981b). Nahrungsmittel beeinflussen die Resorption des Antibiotikums nicht (Fricker et al. 1979). Nach einmaliger oraler Applikation von 300mg sind die Clindamycin-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und im Serum identisch. Dabei erreichten die Maximalkonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit für keines der typischen PA-Bakterien die erforderlichen $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte (Walker et al. 1981a, Walker et al. 1981b).

Nitroimidazole:

Durch Übertrag von Elektronen auf die Nitrogruppe führen Nitroimidazole bei bakteriellen Pathogenen zu Strangbrüchen in der DNA und wirken somit bakterizid.

Metronidazol: Metronidazol wird seit 1959 klinisch eingesetzt, zunächst als Therapeutikum gegen Trichimonaden-Infektionen. 1962 wurde zufällig entdeckt, dass es auch bei akuten nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitiden wirkt (Gydries-Leeper et al. 1985, Pählka et al. 2005). Das in der PA-Therapie etablierte Antibiotikum besitzt exzellente Aktivität gegen obligate Anaerobier und Protozoen (Britt und Pohlod 1986, Buchmann et al. 2003, Isla et al. 2005, Pählka et al. 2005, Yu et al. 2009). Dagegen ist die Wirkung gegen fakultative Anaerobier und capnophile Bakterienspezies ineffektiv (Chan und Chan 2003, Gydries-Leeper et al. 1985, Koeth et al. 2004, Sedlacek und Walker 2007). Metronidazol wird als Monotherapeutikum oder in Kombination mit Amoxicillin im Rahmen eines empirischen Behandlungsregimes verabreicht (Pählka et al. 2005). Es handelt sich um eine Prodrug, die durch Redoxreaktionen aktiviert wird (Kulik et al. 2008). Die erreichten Maximalkonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, im Plasma und Speichel sind vergleichbar (Rotzeter et al. 1994, Van Oosten et al. 1986). In einer anderen Studie erreichten die Gingivalflüssigkeit-Konzentrationen ca. 86% der Plasmakonzentrationen (Pählka et al. 2005). Die Resistenzentwicklung für Metronidazol wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während in einer Studie die Metronidazol-Resistenz für klinische *P.g.*-Isolate bei 21,6% lag (Ardila et al. 2010), gibt die Mehrzahl der Veröffentlichungen die Resistenzraten mit 0% an (Wexler et al. 2002, Yu et al. 2009). Als mögliche Ursache wird der Transport des Antibiotikums durch Diffusion, ohne Nutzung aktiver Transportsysteme in der Zellmembran diskutiert (Wexler et al. 2002, Yu et al. 2009).

1.5 Fragestellung

Die Mehrzahl der in den PA-Taschen und im Gingiva-Sulkus vorkommenden Bakterientaxa tritt auch bei Menschen ohne PA-Erkrankung auf. Allerdings existieren spezifische Pathogene, die mit der Initiierung und Progression von parodontalen Erkrankungen assoziiert sind. Zu diesen Bakterien zählen im Wesentlichen: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* und *Capnocytophaga species*.

Diese Pathogene organisieren sich im Wirtsorganismus zu Biofilmen, welche die eigentliche pathologische Wirkung ausüben. In komplexen Biofilmen kann die Virulenz sowie die Resistenz der PA-Bakterien gegen antimikrobielle Wirkstoffe bzw. die Immunabwehr des Wirtes zunehmen (DG PARO und DGZMK 2018, Maezono et al. 2011).

In Studien konnten Bakterienkomplexe identifiziert werden, die wiederkehrend und häufig mit dem Krankheitsbild Parodontitis vergesellschaftet sind (Chen et al. 2018, Haffajee & Socransky 1994, Institut Deutscher Zahnärzte 2016, Koeth et al. 2014, Tezel et al. 2005). Diese variierten interindividuell in ihrer Zusammensetzung, was die unterschiedliche Effektivität standardisierter adjuvanter Antibiotikaregime bei PA-Patienten erklärt. Die aktuelle Leitlinie der DGZMK und DG PARO benennt Indikationen, in denen die adjuvante Antibiose empfohlen wird. Diverse Anbieter mikrobiologischer Testverfahren ermöglichen die Bestimmung der individuell vorliegenden PA-Bakterien. Jedoch ist die Wahl der geeigneten Antibiotika und ihrer Dosierung noch nicht evidenzbasiert geregelt. Aktuell fehlt ein anerkanntes Auswahlkonzept für eine geeignete adjuvante Antibiose, die nicht den einzelnen PA-Bakterien, sondern ihrer Kombinationsvielfalt in Komplexen Rechnung trägt. Ein solches Auswahlkonzept müsste sich aufgrund seiner Wirksamkeit bei der Beobachtung der klinischen Verläufe bestätigen.

Folgende **Arbeitshypothesen** werden dieser Arbeit zugrunde gelegt:

1. In der subgingivalen Plaque können die PA-Bakterien bestimmten, sich wiederholenden Bakterienkonstellationen zugeordnet werden.
2. Für diese Bakterienkonstellationen gibt es kein einheitliches Antibiotikaregime, das geeignet ist, alle zehn PA-Hauptpathogene in ihrem Wachstum zu inhibieren.
3. Für die verschiedenen Bakterienkonstellationen können geeignete, breit wirkende Antibiotikaregime ausgewählt werden.

- In dieser Arbeit sollten im ersten Schritt die auftretenden PA-Bakterien von PA-erkrankten Patienten mit Hilfe eines mikrobiologischen Testsystems analysiert und häufig vorkommende Bakterienkonstellationen gebildet werden.
- Im zweiten Schritt sollten in einer Literaturrecherche die Antibiotika selektiert werden, die gegen die PA-Bakterien wirksam sind, sowie die dafür notwendigen Konzentrationen.
- Schließlich sollte eine Empfehlungsstrategie erarbeitet werden, um adjuvante Antibiotika in der nicht-chirurgischen PA-Therapie selektiv einzusetzen.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsablauf

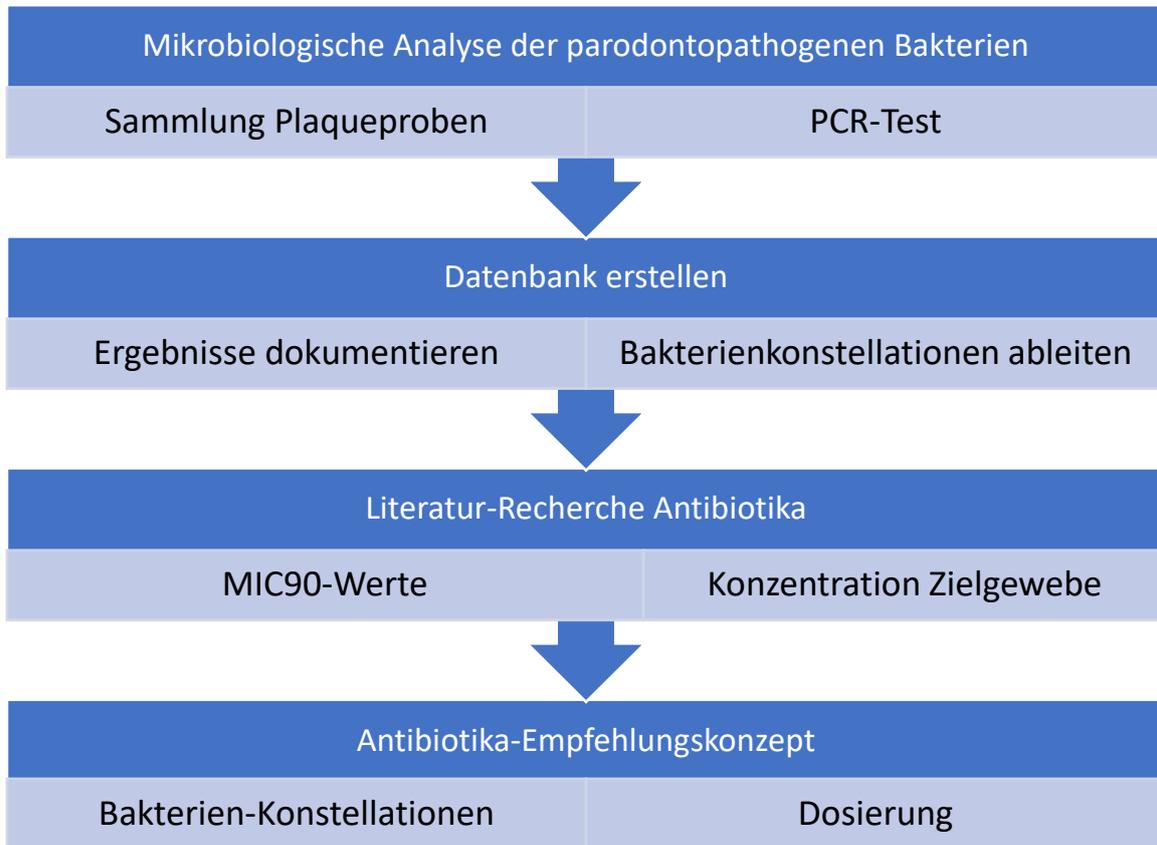


Abbildung 1: Design

Der Arbeit zugrunde lagen humane Plaqueproben von parodontal erkrankten Patienten*innen, die von den betreuenden Zahnärzten*innen gesammelt und zur mikrobiologischen Analyse eingeschickt wurden. Diese Plaqueproben wurden labortechnisch von der Firma Hain Lifescience GmbH ausgewertet und das Vorkommen der PA-Bakterien mittels PCR-Test gemessen.

Diese Ergebnisse wurden in einer Datenbank registriert, die im Verlauf von drei Jahren von der Firma Hain Lifescience GmbH erstellt wurde. Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden die Daten in dieser Datenbank aufbereitet und analysiert. Die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Bakterinkonstellationen wurde ermittelt.

Eine Literatur-Recherche wurde durchgeführt bezüglich der Wirksamkeit von Antibiotika auf die typischen PA-Bakterien: anhand der in vitro MIC₉₀-Werte und der in vivo Konzentrationen in den Zielgeweben.

Für die häufigsten Bakterienkonstellationen wurden wirksame Antibiotika anhand der Literatur-Empfehlungen ausgewählt und ein Empfehlungskonzept aufgestellt.

Die Firma Hain Lifescience GmbH mit Geschäftssitz in der Hardwiesenstraße 1, 72147 Nehren, stellte ihre Datenbank mit ihren mikrobiologischen Auswertungsergebnissen zur Verfügung. Diese enthielt die Daten von 70.036 anonymisierten Patientenproben, die in den vier aufeinanderfolgenden Jahren (2013-2016) bezüglich ihrer Bakterienkonstellationen mit dem Testsystems „micro-IDent[®] plus 11“ bestimmt wurden. Der vollständig anonymisierte Rohdatensatz wurde von der Geschäftsführung der Hain Lifescience GmbH im Januar 2018 zur Verfügung gestellt. Sie erteilte ihr Einverständnis, den Datensatz für die wissenschaftliche Analyse nutzen zu dürfen.

2.2 Mikrobiologische Diagnostik

2.2.1 Sammlung subgingivaler Plaqueproben

Die zugrundeliegenden Plaqueproben wurden von unterschiedlichen Zahnärzten*innen bei ihren Patienten*innen mit Hilfe des Probenentnahmesets „micro-IDent[®] plus 11“ der Firma Hain Lifescience GmbH gesammelt und als Poolprobe zur mikrobiologischen Auswertung eingeschickt.

Des Probenentnahmesets „micro-IDent[®] plus 11“ besteht aus

- fünf steril verpackte Papierspitzen im Blister der ISO-Größe 50
- vier Schraubdeckel-Verschlussgefäße mit Fassungsvermögen 1,5ml (für die gepoolte Probe wird nur ein Schraubdeckel-Verschlussgefäß benötigt)
- Auftragsformular des Labors
- Transportbox

Gemäß Gebrauchsanweisung ist folgender Ablauf für die Probenentnahme vorgesehen: Auf Basis des klinischen und/oder radiologischen Befundes des Patienten werden für die gepoolte subgingivale Testung die fünf tiefsten PA-Taschen, verteilt über die gesamte Mundhöhle, identifiziert. Supragingivaler Biofilm wird an den zu testenden Zähnen mit geeigneten Instrumentarium (Scaler) entfernt. Der zu testende Zahnfleischsulkus wird mit dem Luftpüster getrocknet. In jede zu untersuchende PA-Tasche wird in Achsenrichtung des Zahnes eine Papierspitze mit der zahnärztlichen Pinzette zügig in die Tiefe bis zum Widerstand des Sulkus eingeführt. Die inserierte Papierspitze verbleibt im Zahnfleischsulkus für 5-10 Sekunden. Danach wird die Papierspitze entlang der Achse des Zahnes aus der Zahnfleischtasche entfernt und ohne Berührungskontamination in das Schraubdeckel-Verschlussgefäß gebracht. Dieser Arbeitsvorgang wird fünfmal durchgeführt, die fünf Papierspitzen werden in einem Schraubdeckel-Verschlussgefäß gesammelt. Das Gefäß wird anschließend zusammen mit dem ausgefüllten Auftragsformular in die verschließbare Transportbox gelegt.

Im Auftragsformular werden für das Labor relevante Daten zu der Patientenprobe abgefragt, dazu zählen:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- maximalste Taschentiefe, Angabe in Millimeter
- Angabe der fünf Entnahmestellen der untersuchten Zähne
- Differenzierung in Erstanalyse oder Kontrollanalyse
- Raucherstatus
- systemische Erkrankungen des Patienten

Im letzten Schritt wird die Transportbox auf dem Postweg in ein für die Durchführung des Testes geeignetes Fachlabor gesendet.

2.2.2 PCR-Analyse

Das „micro-IDent[®] plus 11“-Testsystem bestimmt in vitro elf PA-Bakterien (*E.c.*, *C.s.*, *C.r.*, *P.i.*, *P.m.*, *F.n.*, *T.d.*, *T.f.*, *P.g.*, *A.a.* und *E.n.*) in der gepoolten Plaqueprobe. Das Testprinzip basiert auf der „DNA-Strip-Technologie“.

Der Testablauf wird in drei Phasen unterteilt:

- DNA-Isolierung aus den subgingivalen Plaqueproben der Papierspitzen,
- zwei getrennte Multiplex-Amplifikationen (Polymerase-Kettenreaktion (PCR)) mit Biotin-markierten Primern,
- eine gemeinsame reverse Hybridisierungsreaktion.

Alle Teststreifen sind mit zur DNA der Bakterien komplementären Sonden beschickt. Nach der Amplifikation und chemischen Denaturierung durch ein DNA-Extraktionskit binden die einzelsträngigen Amplifikate an die entsprechenden Sonden. Die Bakterienarten werden durch die Sonden sicher unterschieden. Die analytische Sensitivität des „micro-IDent[®] plus 11“ beträgt für *A.a.*: 50 -100 Genomäquivalente pro PCR-Lauf bzw. 1.000 – 5.000 Genomäquivalente pro Papierspitze. Für die anderen Bakterienarten liegen die Werte bei 500 – 1.000 Genomäquivalente pro PCR-Lauf bzw. 10.000 – 50.000 Genomäquivalente pro Papierspitze. Die analytische Spezifität des „micro-IDent[®] plus 11“ liegt bei 100%. Für die Bakterien *C.s.*, *C.r.*, *E.n.*, *P.i.*, *P.m.*, *F.n.*, *T.d.*, *T.f.*, *P.g.* und *A.a.* wird die diagnostische Sensitivität mit 100% angegeben, für *E.c.* liegt der Wert bei 99%. Die diagnostische Spezifität liegt für die Bakterien bei 100%.

Die Detektion der amplifizierten Bakterien-DNA erfolgt über die Bindung von Streptavidin an das Biotin-markierte Amplifikat. Die an das Streptavidin gebundene Alkalische Phosphatase setzt ein Substrat um, das auf dem Membranstreifen einen Farbumschlag hervorruft. Eine Ableseschablone ermöglicht die Auswertung der spezifi-

schen Bandenmuster. Jeder Teststreifen enthält vier Kontrollzonen, die der Überprüfung der korrekten Testdurchführung sowie der Funktionalität der Testbestandteile dienen:

- Konjugat-Kontrollzone: Zeigt die erfolgreiche Konjugatbindung und Substratreaktion an.
- Hybridisierung-Kontrollzone: Zeigt die stattgefundenene Hybridisierung an.
- zwei Amplifikations-Kontrollzonen: Zeigen die erfolgreichen Amplifikationen an.

Auf diese Weise wurden die eingeschickten Plaqueproben durch die Firma Hain Lifescience GmbH mikrobiologisch ausgewertet. Die Ergebnisse wurden den Einsendern mitgeteilt und in einer Datenbank verwaltet.

2.3 Datenbank

Der originäre Rohdatensatz bestand aus 70.036 Patientendaten des Fachlabors Hain-Lifescience GmbH. Die Patientendaten stammten aus dem Zeitraum 2013-2016:

- Datenmenge im Jahr 2013: 26.819 Patientenproben
- Datenmenge der Jahre 2014-2016: 43.217 Patientenproben
- insgesamte Datenmenge: 70.036 Patientenproben

Der Rohdatensatz wurde wie folgt bearbeitet:

- Persönliche Patienten- und Zahnarztdateien wurden entfernt.
- Es wurden ausschließlich Poolproben aus Erstanalysen berücksichtigt.
- Kontrollanalysen wurden gelöscht.
- Analysen ohne Angabe der maximalen Taschentiefe wurden exkludiert.
- Es wurden ausschließlich Auswertungen berücksichtigt, in denen alle elf PA-Bakterien analysiert wurden.

Das Analyseverfahren des Testes basiert auf einer semi-quantitativen PCR. Die Grenzwerte (Cut-off-Werte) zur Beurteilung des spezifischen Bakteriengehaltes in den Patientenproben werden in 10er Potenzen angegeben:

- - $\leq 10^4$ Keime (Sonderfall A. a. $< 10^3$ Keime)
- (+) = 10^4 Keime (Sonderfall A. a. = 10^3 Keime)
- + $\leq 10^5$ Keime (Sonderfall A. a. $< 10^4$ Keime)
- ++ $< 10^6$ Keime (Sonderfall A. a. $< 10^5$ Keime)
- +++ $\geq 10^6$ Keime (Sonderfall A. a.: $\geq 10^5$ Keime)

Basierend auf den Konzentrationen der spezifischen PA-Bakterien wurde folgendes Codierungsverfahren zur Auswertung der klinischen Patientenproben genutzt:

- Ergebnisse der Kategorien (+), +, ++, +++ wurden als „1“ (positiv) codiert.
- Ergebnisse der Kategorie – wurden als „0“ (negativ) codiert.

In dieser Arbeit sollten nur die folgenden 10 PA-Bakterien ausgewertet werden.

Tabelle 6: Ausgewählte Bakterienspezies

Komplex	Spezies	Charakteristika
grüner Komplex	<i>Eikenella corrodens</i> (<i>E. c.</i>)	gram (-) fakultativer Anaerobier
	<i>Capnocytophaga species</i> (<i>C. s.</i>)	gram (-) fakultative Anaerobier
orange-assoziierter Komplex	<i>Campylobacter rectus</i> (<i>C. r.</i>)	gram (-) fakultativer Anaerobier
oranger Komplex	<i>Prevotella intermedia</i> (<i>P. i.</i>)	gram (-) obligater Anaerobier
	<i>Parvimonas micra</i> (<i>P. m.</i>)	gram (+) obligater Anaerobier
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (<i>F. n.</i>)	gram (-) obligater Anaerobier
roter Komplex	<i>Treponema denticola</i> (<i>T. d.</i>)	gram (-) obligater Anaerobier
	<i>Tannerella forsythia</i> (<i>T. f.</i>)	gram (-) obligater Anaerobier
	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>P. g.</i>)	gram (-) obligater Anaerobier
violetter Komplex	<i>Aggregatibacter actinomycetem-comitans</i> (<i>A. a.</i>)	gram (-) fakultativer Anaerobier

Zur binären Auswertung der 70.036 Patientenproben wurde aus dem Rohdatensatz eine dynamische Pivot-Tabelle erstellt. Im ersten Schritt wurden die auftretenden Bakterienkomplexe in absteigender Häufigkeit geordnet. Alle Datensätze zu dem Bakterium *E.n.* wurden aus der Datenbank exkludiert.

Im Anschluss wurde die gesamte Datenbank einer systematischen Fehlersuche unterworfen, mit folgenden Fragestellungen:

- Wie oft kommen die einzelnen PA-Bakterien, unabhängig von der Bakterienkonstellation, in 70.036 Patientenanalysen vor?
- Wie oft kommen einzelne PA-Bakterien isoliert vor?
- Ist eine Differenzierung nach physiologischer und pathogener Bakterienflora möglich?
- Gibt es andere mögliche systematische Fehler in der Patientendatenbank?

Nach der systematischen Fehlersuche wurden die Patientendatensätze gelöscht, die für ein isoliertes Auftreten einer spezifischen Bakterienkonstellation nicht plausibel erscheinen. Diese Datensätze sind in Tabelle 7 rot markiert.

Tabelle 7: Fehlersuche in der Patientendatenbank (70.036 Datensätze)

Spezies	positive Proben	Physiologische / pathogene Mundflora	isoliertes Auftreten (Anzahl Proben)	Interpretation des isolierten Auftretens
<i>F. n.</i>	69.671 (99 %)	wahrscheinlich physiologische Mundflora	139*	vermutlich Fehler
<i>C. s.</i>	63.174 (90 %)	Frühkolonisierer	41	plausibel
<i>E. c.</i>	60.396 (86 %)	Frühkolonisierer	11	plausibel
<i>C. r.</i>	56.275 (80 %)	Frühkolonisierer	2	plausibel
<i>P. m.</i>	64.342 (92 %)	wahrscheinlich physiologische Mundflora	6*	vermutlich Fehler
<i>P. i.</i>	27.277 (39 %)	Spätkolonisierer	0	–
<i>T. d.</i>	57.503 (82 %)	Spätkolonisierer	1*	unwahrscheinlich
<i>T. f.</i>	62.909 (90 %)	Spätkolonisierer	10*	unwahrscheinlich
<i>P. g.</i>	44.027 (63 %)	Spätkolonisierer	4*	unwahrscheinlich
<i>A. a.</i>	11.897 (17 %)	Spätkolonisierer	6*	unwahrscheinlich
Komplett negative Proben : 130				nicht plausibel (Fehlen physiologischer Bakterienflora)

* Datensätze wurden aufgrund fehlender Plausibilität aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen

Der ursprüngliche Rohdatensatz reduzierte sich durch dieses Vorgehen um 296 Patientenproben. Die bereinigte Patientendatenbank umfasste für die weitere Auswertung 69.740 Patientenproben.

2.4 Häufigkeitswahrscheinlichkeit der Bakterienkonstellationen in der Datenbank

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurde das Vorkommen der einzelnen PA-Bakterien in der Gesamtprobe ausgewertet.

Die Datenauswertung erfolgte in einer dynamischen Pivot-Tabelle nach binärem System (1 = Bakterium in einer Bakterienkonstellation vorhanden, 0 = Bakterium in derselben Bakterienkonstellation nicht vorhanden). Die Anzahl und der prozentuale Anteil der identischen Bakterienkonstellationen wurden in den 69.740 klinischen Patientenproben bestimmt.

Die Bakterienkonstellationen in den 69.740 Datensätzen wurden in absteigender Häufigkeit geordnet. Als unterer Grenzwert für die häufigsten Bakterienkonstellationen wurde eine Häufigkeit $\geq 1\%$ festgelegt. 50.739 Patientenproben gingen in die Auswertung der Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ ein.

19.001 Patientenproben zeigten 468 individuelle Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $<1\%$. Aufgrund dieser Diversität wurde auf die Auswertung dieser Bakterienkonstellationen hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes im weiteren Verlauf verzichtet.

Die Bakterien-Konstellationen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ wurden Major-Komplexe und die $< 1\%$ Minor-Komplexe genannt.

2.5 Auswahl der Antibiotika

Die in der Zahnmedizin etablierten oralen Antibiotika wurden berücksichtigt. Dabei wurden bakteriostatisch und bakterizid wirkende, gegen gram (+) und gram (-) Bakterien bzw. gegen Aerobier, fakultative Anaerobier und obligate Anaerobier gerichtete Wirkstoffklassen ausgewählt (Tab. 8).

Tabelle 8: Ausgewählte Antibiotika

Wirkstoffgruppe	
Makrolidantibiotika	Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Azithromycin
Aminopenicilline	Amoxicillin, Ampicillin, Amoxicillin / Clavulansäure
Tetracycline	Tetracyclin, Minocyclin, Doxycyclin
Fluorchinolone	Ciprofloxacin, Moxifloxacin
Lincosamide	Clindamycin
Nitroimidazole	Metronidazol

Im Rahmen einer **systematischen Literaturrecherche** wurden die

- a) in vitro bestimmten MIC₉₀-Werte der zehn PA-Bakterien (Tab. 6) sowie die
- b) intraoral gemessenen in vivo Konzentrationen der Antibiotika (Tab. 8) aus 3 elektronischen medizinischen Datenbanken (Cochrane oral Health Group, MEDLINE und EMBASE) unter Nutzung spezifischer Schlagwörter (Medical Subject Headings (MeSH-terms)) extrahiert.

Suchstrategie:

- „concentration“ OR „concentrations“ AND „antibiotic“ AND („saliva“ OR „crevicular fluid“)
- „minimal inhibitory concentration“ OR „MIC“ and „antibiotic“ AND („bacteria full name“ or „bacteria abbreviated name“)

Für die erste Suchstrategie ergaben sich 13 Varianten und für die zweite Suchstrategie 225 Varianten. Die Literaturrecherche gestaltete sich als dynamischer Prozess. Aufgrund der Relevanz wurden einige Artikel von führenden Parodontologen und/oder Mikrobiologen bis zum Mai 2020 händisch recherchiert und hinzugefügt. Die ausgewählten Literaturstellen wurden anhand der Abstracts gesichtet, um die inhaltliche Relevanz der Publikationen zu beurteilen. Die Volltextsuche der Primärliteratur in den Portalen „Research Gate“, „Washington Library“, „google scholar“, „skicurve“, „wiley online library“, „Taylor Francis online“ und die Fernleihe ergaben 226 möglicherweise relevante Publikationen. Davon wurden 76 Artikel für die Erfassung der MIC₉₀-Werte und 71 Artikel für die Bestimmung von in vivo Antibiotikakonzentrationen in Zielgeweben genutzt. 79 Artikel enthielten keine für die Dissertation relevanten Daten und wurden exkludiert. Alle Artikel wurden im Zitationsprogramm „End Note“ verwaltet.

Im Anschluss erfolgte eine Differenzierung in adjuvante antimikrobielle Mono- oder Kombinationstherapie. Für den Patientenstamm aus 50.739 Patientenproben wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten berechnet, die effektiv mit einem antibiotischen Monopräparat bzw. mit einer Kombinationstherapie aus zwei Präparaten behandelt werden könnten. Jedes PA-Bakterium innerhalb eines Bakterienkomplexes sollte durch die Auswahl des spezifischen Antibiotikums/ der spezifischen Antibiotikakombination gehemmt werden. Abschließend wurden für die effektiven adjuvanten Antibiotika Dosierungsregime und Dosierungsintervalle hinterlegt, die in der Literatur als „wirksam“ beschrieben wurden.

2.6 MIC₉₀-/ MIC₉₀*10-Werte

Die MIC₉₀-Werte für spezifische Antibiotika der zehn PA-Bakterien (Tab. 6) aus den 76 inhaltlich relevanten Artikeln der Literaturrecherche wurden in Übersichtstabellen zusammengestellt. Die höchsten MIC₉₀-Werte für jedes Antibiotikum und Bakterium wurden mit dem Faktor 10 multipliziert (MIC₉₀*10-Werte). Die Multiplikation der in der Literatur hinterlegten maximalen MIC₉₀-Werte diente der Annäherung der in vitro Laborbedingungen an die in vivo Situation.

Jeder in der Literatur gefundene Wert wurde im Anschluss kritisch hinterfragt und gegebenenfalls durch nachrückende Werte ersetzt. Mögliche Ausschlusskriterien waren:

- Datensätze mit Bakterienisolaten aus Ländern mit evidenzbasiert hohen Resistenzen gegenüber den zu untersuchenden Antibiotika (Kolumbien, Spanien).
- Datensätze zu zusammengefassten Bakterienspezies derselben Gattung.

- Datensätze von Bakterien, die mit nicht-therapeutischen subinhibitorischen Antibiotikakonzentrationen beimpft wurden, mit dem Ziel das Resistenzverhalten gegenüber den Antibiotika zu erhöhen.
- Datensätze klinischer Isolate hatten Vorrang vor Datensätzen planktonischer Bakterien in Laborisolaten oder Referenzstämmen.

Zur Beantwortung von der zweiten Frage wurde für die zehn PA-Bakterien nach der Plausibilitätsprüfung eine Auswertungstabelle mit folgenden Parametern erstellt:

- Angabe des untersuchten Antibiotikums
- höchster MIC₉₀-Wert
- Artikelnummer der Primärliteratur
- Informationen zur Herkunft der klinischen Isolate/ Laborstämme/ Referenzstämme
- Multiplikation des höchsten MIC₉₀-Wert um den Faktor 10

Die ermittelten in vitro MIC₉₀*10-Werte dienten als Referenz, mit denen die in der Literatur gefundenen in vivo Antibiotikakonzentrationen verglichen wurden.

2.7 In vivo Antibiotikakonzentrationen in Zielgeweben

In den 71 inhaltlich relevanten Artikeln wurden die in vivo Konzentrationen der Antibiotika (s. Tab. 8) in Zielgeweben untersucht. Die Antibiotikakonzentrationen wurden in der Literatur als Durchschnittskonzentrationen (C#) oder Maximalkonzentrationen (C_{MAX}) angegeben.

Nach der Literaturrecherche wurden einzelne Auswertungstabellen für jedes Antibiotikum (Tab. 8) mit folgenden Parametern erstellt:

- relevante MIC₉₀*10-Werte der zehn PA-Bakterien
- Antibiotikakonzentration in folgenden Zielgeweben:
 - Gingivalflüssigkeit
 - Speichel
 - Serum
 - Plasma
 - Urin
 - polymorphkernige Leukozyten
 - gesunde Gingiva
 - entzündete Gingiva
 - Knochen

- Klinik der Probanden
- Artikelnummer der Primärliteratur
- Dosis und Verabreichungsregime der applizierten Antibiotika

Dabei wurde die maximal ermittelte Antibiotikakonzentration in einem Gewebe gekennzeichnet.

Sinnvollerweise wurden das Zielgewebe Gingivalflüssigkeit oder Speichel für die weiteren Untersuchungen ausgewählt.

2.8 Abgleich der MIC₉₀*10-Werte und in vivo Antibiotika-Konzentrationen

Alle ermittelten in vivo Antibiotikakonzentrationen für das Zielgewebe Gingivalflüssigkeit wurden einer Plausibilitätsprüfung unterworfen. Das Ziel der zu erstellenden Auswertungstabellen war die Zusammenführung der in vitro ermittelten MIC₉₀-Werte*10 der zehn PA-Bakterien und der in vivo Gewebekonzentrationen der 14 Antibiotika in der Gingivalflüssigkeit. Falls in der Literatur für ein Antibiotikum keine Werte für das Zielgewebe Gingivalflüssigkeit vorhanden waren, rückte behelfsweise die Maximalkonzentration im Speichel nach.

Für eine therapierelevante Empfehlung für ein adjuvantes Antibiotikum sind Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) \geq den ermittelten MIC₉₀*10-Werten für die zehn PA-Bakterien erforderlich. Wurde diese Vorgabe für ein PA-Bakterium nicht oder nur von wenigen Antibiotika erreicht, rückten Antibiosekonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) nach, die möglichst nahe an den ermittelten MIC₉₀*10-Werten lagen.

Im ersten Schritt wurden von den 14 zu untersuchenden Antibiotika, diejenigen in einer Tabelle zusammengefasst, die keinen therapeutischen Effekt auf die untersuchten zehn PA-Bakterien hatten. Die Antibiotika wurden dieser Gruppe zugeordnet, wenn Sie folgende Kriterien erfüllten:

- in vivo Antibiotikakonzentration in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) deutlich unterhalb der ermittelten MIC₉₀*10-Werte,
- begrenztes Wirkspektrum: Therapeutische Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) wurden nur für ein oder zwei Bakterien erreicht.

Diese Antibiotika wurden als therapeutisch nicht relevant eingestuft.

Im nächsten Arbeitsschritt wurden Daten der relevanten Antibiotika für die zehn zu untersuchenden PA-Bakterien zusammengestellt:

- MIC₉₀-Wert für das spezifische PA-Bakterium
- Artikelnummer Primärliteratur für MIC₉₀-Wert
- MIC₉₀-Wert * Faktor 10
- maximale Antibiotikakonzentration in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel)
- Artikelnummer Primärliteratur für in vivo Antibiotikakonzentration in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel)
- Zeit bis zum Erreichen der spezifischen Antibiotikakonzentration im Zielgewebe
- Dosierungsregime des spezifischen Antibiotikums

Die Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) < den MIC₉₀*10 Werten wurden grau unterlegt, dennoch belassen, da die gefundenen Werte nicht absolut zu setzen waren.

3 Ergebnisse

3.1 Bakterienkomplexe mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$

Aus den 69.740 klinischen Patientenproben ergaben sich 19 verschiedene Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$. Dies entsprach 72,75% aller Patientenproben (50.739 von 69.749 Proben). Zur verbesserten Übersicht, welche Bakterien innerhalb einer Bakterienkonstellation labortechnisch identifiziert werden konnten, wurde eine schematische Übersichtstabelle erstellt (Tab. 9).

19 Major-Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ wurden gefunden. Sie sind mit den einzelnen beinhalteten PA-Bakterien und der Häufigkeit ihres Vorkommens in Tabelle 10 angegeben.

Dem gegenüber gestellt verteilten sich 19.001 Patientenproben auf 468 verschiedene Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $< 1\%$. Dies entsprach 27,75% aller Patientenproben (19.001 von 69.740 Proben).

Tabelle 9: Bakterienkonstellationen >/= 1% Häufigkeit von 69.740 Patientenproben, Darstellung in absoluten Zahlen, relativen Anteilen und schematischer Verteilung.

Gesamt	A.a.	P.g.	T.f.	T.d.	P.i.	P.m.	F.n.	C.r.	E.c.	C.s.	Anzahl von Gesamt	Prozent	A.a.	P.g.	T.f.	T.d.	P.i.	P.m.	F.n.	C.r.	E.c.	C.s.	
1111111110	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12028	17,25%											
1111101110	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9981	14,31%											
1111101100	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	5947	8,53%											
1111111100	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3451	4,95%											
1111111111	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3373	4,84%											
1111101111	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2207	3,16%											
1011101110	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1305	1,87%											
1101101110	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1292	1,85%											
1111101101	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1251	1,79%											
1101101100	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1218	1,75%											
1101100100	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1193	1,71%											
1111100110	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1168	1,67%											
1101100000	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1122	1,61%											
1101100110	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1115	1,60%											
1111111101	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	943	1,35%											
1011111110	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	904	1,30%											
1111100100	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	818	1,17%											
0111101110	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	727	1,04%											
0111111110	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	696	1,00%											

Legende: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden
 Die farbigen Unterlegungen kennzeichnen die Zugehörigkeit der Bakterien zu den jeweiligen Komplexen nach Socransky und Hafjajee (1998)

Tabelle 10: Die 19 häufigsten Bakterienkomplexe = Major-Komplexe

	Bakterienzusammensetzung	Häufigkeit	Anzahl Proben
1	<i>P.g., T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	17,25%	12028
2	<i>P.g., T.f., T.d., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	14,31%	9981
3	<i>T.f., T.d., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	8,53%	5947
4	<i>T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	4,95%	3451
5	<i>A.a., P.g., T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	4,84%	3373
6	<i>A.a., P.g., T.f., T.d., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	3,16%	2207
7	<i>P.g., T.f., T.d., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,87%	1305
8	<i>P.g., T.f., T.d., P.m., F.n., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,85%	1292
9	<i>A.a., T.f., T.d., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,79%	1251
10	<i>T.f., T.d., P.m., F.n., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,75%	1218
11	<i>T.f., P.m., F.n., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,71%	1193
12	<i>P.g., T.f., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,67%	1168
13	<i>P.m., F.n., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,61%	1122
14	<i>P.g., T.f., P.m., F.n., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,6%	1115
15	<i>A.a., T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,35%	943
16	<i>P.g., T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r.</i> und <i>C.s.</i>	1,3%	904
17	<i>T.f., P.m., F.n., C.r., E.c.</i> und <i>C.s.</i>	1,17%	818
18	<i>P.g., T.f., T.d., P.m., F.n., C.r.</i> und <i>E.c.</i>	1,04%	727
19	<i>P.g., T.f., T.d., P.i., P.m., F.n., C.r.</i> und <i>E.c.</i>	1%	696

3.2 PA-Bakterien in den Major-Komplexen (Häufigkeit $\geq 1\%$)

Die Auszählung der zehn PA-Bakterien in den Bakterienkonstellationen $\geq 1\%$ in den klinischen Isolaten erfolgte durch Algorithmen der dynamischen Pivot-Tabelle (Tab. 11).

Tabelle 11: Häufigkeit des Vorkommens der parodontopathogenen Bakterien in Bakterienkonstellationen $\geq 1\%$

Spezies	Anzahl	Anteil
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a.)</i>	7.774/ 50.739	15,32%
<i>Porphyromonas gingivalis (P.g.)</i>	34.796/ 50.739	68,58%
<i>Tannerella forsythia (T.f.)</i>	49.617/ 50.739	97,79%
<i>Treponema denticola (T.d.)</i>	45.323/ 50.739	89,33%
<i>Prevotella intermedia (P.i.)</i>	21.395/ 50.739	42,17%
<i>Parvimonas micra (P.m.)</i>	50.739/ 50.739	100%
<i>Fusobacterium nucleatum (F.n.)</i>	50.739/ 50.739	100%
<i>Campylobacter rectus (C.r.)</i>	44.799/ 50.739	88,30%
<i>Eikenella corrodens (E.c.)</i>	49.835/ 50.739	98,22%
<i>Capnocytophaga species (C.s.)</i>	49.316/ 50.739	97,20%

Legende: Die farbigen Unterlegungen kennzeichnen die Zugehörigkeit der Bakterien zu den jeweiligen Komplexen nach Socransky & Haffajee (1998)

3.3 PA-Bakterien in den Minor-Komplexen (Häufigkeit < 1%)

Die Auszählung der zehn PA-Bakterien in den Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit < 1% in den klinischen Isolaten erfolgte durch Algorithmen der dynamischen Pivot-Tabelle (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Häufigkeit des Vorkommens der parodontopathogenen Bakterien in Bakterienkonstellationen < 1%

Spezies	Anzahl	Anteil
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a.)</i>	2.457/ 19.001	12,93%
<i>Porphyromonas gingivalis (P.g.)</i>	7.233/ 19.001	38,07%
<i>Tannerella forsythia (T.f.)</i>	12.645/ 19.001	66,55%
<i>Treponema denticola (T.d.)</i>	10.934/ 19.001	57,54%
<i>Prevotella intermedia (P.i.)</i>	3.866/ 19.001	20,35%
<i>Parvimonas micra (P.m.)</i>	13.597/ 19.001	71,56%
<i>Fusobacterium nucleatum (F.n.)</i>	18.793/ 19.001	98,91%
<i>Campylobacter rectus (C.r.)</i>	10.231/ 19.001	53,84%
<i>Eikenella corrodens (E.c.)</i>	11.258/ 19.001	59,25%
<i>Capnocytophaga species (C.s.)</i>	13.194/ 19.001	69,44%

Legende: Die farbigen Unterlegungen kennzeichnen die Zugehörigkeit der Bakterien zu den jeweiligen Komplexen nach Socransky und Haffajee (1998)

3.4 PA-Bakterien in Major- und Minor-Komplexen

Tabelle 14: Vorkommen der zehn PA-Bakterien in Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit <1% und >1%

	Häufigkeitswahrscheinlichkeiten Bakterienkomplexe <1%		Häufigkeitswahrscheinlichkeiten Bakterienkomplexe >1%	
	468 Bakterienkomplexe absoluter Anteil in Zahl	relativer Anteil in Prozent	19 Bakterienkomplexe relativer Anteil in Prozent	absoluter Anteil in Zahl
A.a.	2.457/ 19.001	12,93%	15,32%	7.774/ 50.739
P.g.	7.233/ 19.001	38,07%	68,58%	34.796/ 50.739
T.f.	12.645/ 19.001	66,55%	97,79%	49.617/ 50.739
T.d.	10.934/ 19.001	57,54%	89,33%	45.323/ 50.739
P.i.	3.866/ 19.001	20,35%	42,17%	21.395/ 50.739
P.m.	13.597/ 19.001	71,56%	100%	50.739/ 50.739
F.n.	18.793/ 19.001	98,91%	100%	50.739/ 50.739
C.r.	10.231/ 19.001	53,84%	88,30%	44.799/ 50.739
E.c.	11.258/ 19.001	59,25%	98,22%	49.835/ 50.739
C.s.	13.194/ 19.001	69,44%	97,20%	49.316/ 50.739

Legende: weiß-unterlegte Farbfelder: Bakterienmenge ist konstant, orange-unterlegte Farbfelder: signifikante Zunahme an Bakterienmenge (>20 Prozent) bei 19 Bakterienkomplexen >1% Häufigkeitswahrscheinlichkeit

Um das Vorkommen der Bakterien in Bakterienkonstellationen mit $\geq 1\%$ (50.739 Patientenproben, 19 Bakterienkonstellationen) und $< 1\%$ (19.001 Patientenproben, 468 Bakterienkonstellationen) Häufigkeitswahrscheinlichkeit vergleichen zu können, wurde die Anzahl der für die spezifischen Bakterien positiven Proben in den Gruppen getrennt berechnet und als Anteil bezogen auf die Gruppe (100%) dargestellt. Die in prozentuale Relation gesetzten Werte für das jeweilige Vorkommen der zehn PA-Bakterien wurden an der grauen Mittellinie von Tabelle 14 als Spiegelachse gegenübergestellt. Orange hinterlegte Werte kennzeichnen einen deutlichen Unterschied in der Anzahl der spezifischen PA-Bakterien in beiden Gruppen. Bei nicht farblich unterlegten Werten beträgt der Unterschied zwischen den Gruppen $< 3\%$.

Tabelle 14 vergleicht das Vorkommen der zehn PA-Bakterien in Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $< 1\%$ (Minorkomplexe) und $\geq 1\%$ (Majorkomplexe).

Ein Vergleich der absoluten Anzahl der PA-Bakterien in den Major- und Minorkomplexen war aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen nicht zielführend, daher wurden die prozentualen Anteile der PA-Bakterien in Relation zum Gruppengesamtwert berechnet.

Die Anteile von *A.a.* (15,32% vs. 12,93%) und *F.n.* (100% vs. 98,1%) in den Major- und Minorkomplexen sind vergleichbar. Folgende Bakterien kommen aber in den Majorkomplexen (1. Wert) deutlich häufiger vor als in den Minorkomplexen (2. Wert)(Tab. 15):

Tab. 15: Häufigkeiten des Vorkommens der PA-Bakterien in den Major- und Minor-Komplexen

PA-Bakterium	Major-Komplex	Minor-Komplex
<i>P.g.</i>	68,58%	38,07%
<i>T.f.</i>	97,79%	66,55
<i>T.d.</i>	89,33%	57,54%
<i>P.i.</i>	42,17%	20,35%
<i>P.m.</i>	100%	71,56%
<i>C.r.</i>	88,3%	53,84%
<i>E.c.</i>	98,22%	59,25%
<i>C.s.</i>	97,2%	(69,44%).

3.5 MIC₉₀*10-Werte spezifischer Antibiotika für die 10 PA-Bakterien

Dargestellt ist das Ergebnis der Literatur-Recherche. Für jedes PA-Bakterium wurde die Wirksamkeit der 14 vorselektierten Antibiotika anhand ihrer minimalen Hemmkonzentrationen in vitro herausgesucht und zusammengefasst (Tab. 16).

Die angegebenen MIC₉₀*10-Werte unterscheiden sich zum Teil erheblich (Tab. 17).

Tabelle 16: MIC₉₀*10-Werte der ausgewählten Antibiotika für 10 PA-Bakterien (Angaben in µg/ml)

Die dargestellten Werte wurden mit den Faktor 10 multipliziert.

	E. c.	C. s.	C. r.	P. i.	P. m.	F. n.	T. d.	T. f.	P. g.	A. a.
Erythromycin	80	3,9	1,2–5	10	1280	640–1280	40	40	15	160
Clarithromycin	40	2	1	0,6–10	10–>320	320	40	40	3,9	20
Spiramycin	80	3,9	7,8	1	20	160	40	40	2	40
Azithromycin	80	3,9	7,8	15–>160	20–>320	80	40	40	50	40
Amoxicillin	20	2,5–20	10–80	<80–2560	0,47–5,12	2560	2,3	<0,2–1,1	<2,5–2,5	320
Ampicillin	10	10	<0,3–1,2	2,5	1,2–5,12	2560	2,3	<0,2–1,1	6400	125
Amoxicillin / Clavulansäure	20	5	<0,3–1,2	20	1,2–5,12	20–120	2,3	<0,2–1,1	1,2	20
Tetracyclin	20–160	20	640	<80–320	2,5–160	<80–>2560	2,3	<0,2–1,1	80	30,12
Minocyclin	10	80	1	1,2	80	10–40	2,3	0,6–1,2	1	20
Doxycyclin	20–40	80	20	0,5–80	10–40	1,25–40	2,3	0,6–1,2	160	40
Ciprofloxacin	2,5–5	2,5–20	0,3–10	15–40	3,8–10	>160	2,3	0,6–1,2	10–15,6	2,5–20
Moxifloxacin	1,25	2–10	0,6–1,2	20	3,8–10	80	2,3	0,6–1,2	5	2,5
Clindamycin	>160–1280	2–10	<80–>160	80–160	15–80	<80–160	2,3	<0,2–2,7	10	>160–320
Metronidazol	>320–>640	160	1,2–40	35	121,4–>320	>2560	2,3	<0,2–2,7	5–20	>2560

Legende: E. c. = *Eikenella corrodens*, C. s. = *Capnocytophaga species*, C. r. = *Campylobacter rectus*, P. i. = *Prevotella intermedia*, P. m. = *Parvimonas micra*, F. n. = *Fusobacterium nucleatum*, T. d. = *Treponema denticola*, T. f. = *Tannerella forsythia*, P. g. = *Porphyromonas gingivalis*, A. a. = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Tabelle 17: Minimal und maximal in der Literatur beschriebene MIC₉₀*10-Werte der ausgewählten Antibiotika für die zehn PA-Bakterien (Angaben in µg/ml)

Bakterium	Minimum	Maximum
<i>E.c.</i>	1,25	1280
<i>C.s.</i>	<2	160
<i>C.r.</i>	<0,3	640
<i>P.i.</i>	0,5	2560
<i>P.m.</i>	0,47	1280
<i>F.n.</i>	1,25	>2560
<i>T.d.</i>	2,3	40
<i>T.f.</i>	<0,2	40
<i>P.g.</i>	1	6400
<i>A.a.</i>	2,5	>2560

3.6 MIC₉₀*10-Werte spezifischer Antibiotika für in vivo relevante Konzentrationen in den Zielgeweben

Für eine effektive Inhibition des bakteriellen Wachstums sind in vivo Antibiotikakonzentrationen in den Zielgeweben größer oder gleich der MIC₉₀*10-Werte erforderlich. Die in vivo erreichbaren Gewebekonzentrationen der 14 Antibiotika werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt und anschließend mit den in vitro MIC₉₀*10-Werten abgeglichen.

Als Zielgewebe waren bezogen auf die Fragestellung intraorale Gewebe relevant. Bei der Betrachtung von Gingivalflüssigkeit als Zielgewebe oder Speichel als Alternativgewebe war festzustellen, dass in beiden Geweben die in vivo erreichbaren Gewebekonzentrationen aller Antibiotika maximal bei 25µg/ml lagen. Entsprechend wurden die Literaturquellen, aus denen die MIC₉₀*10-Werte erhoben worden waren, in „relevant“ und „irrelevant“ kategorisiert. Alle Quellen, bei denen MIC₉₀*10-Werte > 25µg/ml lagen, wurden als irrelevant eingestuft, da diese Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und im Speichel in vivo nicht erreicht werden. Die Quellen, in denen MIC₉₀*10-Werte

$\leq 25\mu\text{g/ml}$ in vivo in den Zielgeweben gemessen wurden, wurden für die weitere Analyse herangezogen.

Die Literaturangaben, die relevante $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Werte $\leq 25\mu\text{g/ml}$ in vivo in den Zielgeweben gemessen hatten, wurden zur besseren Übersicht in den nachfolgenden Tabellen 18a-c für die einzelnen PA-Bakterien zusammengefasst.

Mit den in vitro $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Werten $\leq 25\mu\text{g/ml}$ erfüllten alle Antibiotika somit theoretisch die Voraussetzung entsprechende Wirkstoffkonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (bzw. im Speichel) in vivo erreichen zu können. Zusammengefasst ergeben sich folgende Spannen für die relevanten $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Werte (Tab. 19).

Tabelle 18a, 18b, 18c: Relevante $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Werte für in vivo erreichbare Konzentrationen der Antibiotika in diversen Zielgeweben – Darstellung aller $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Werte $\leq 25\mu\text{g/ml}$.

Legende Tab. 18a – 18c: MIC_{90} -Wert = minimale Hemmkonzentration, $\text{MIC}_{90} \cdot 10$ -Wert = minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, *E. c.* = *Eikenella corrodens*, *C. s.* = *Capnocytophaga species*, *C. r.* = *Campylobacter rectus*, *P. i.* = *Prevotella intermedia*, *P. m.* = *Parvimonas micra*, *F. n.* = *Fusobacterium nucleatum*, *T. d.* = *Treponema denticola*, *T. f.* = *Tannerella forsythia*, *P. g.* = *Porphyromonas gingivalis*, *A. a.* = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Tabelle 18a: Relevante MIC₉₀*10-Werte für in vivo erreichbare Konzentrationen der Antibiotika in diversen Zielgeweben – Darstellung aller MIC₉₀*10-Werte ≤/ = 25µg/ml.

E.c.	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Amoxicillin/Clavulansäure	2µg/ml	69	1297 europäische + amerikanische anaerobe Isolate	20µg/ml
	Amoxicillin	2µg/ml	69	1297 europäische + amerikanische anaerobe Isolate	20µg/ml
	Tetracyclin	2µg/ml	44, 45	Isolate aus Bisswunden	20µg/ml
	Ampicillin	1µg/ml	14	90 klinische E.c. - Isolate	10µg/ml
	Mino cyclin	1µg/ml	44	Isolate aus Bisswunden	10µg/ml
	Ciprofloxacin	0,25µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	2,5µg/ml
	Moxifloxacin	0,125µg/ml	44, 46	151 klinische E.c. - Isolate, Isolate aus Bisswunden	1,25µg/ml
C.s.					
	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Tetracyclin	2µg/ml	127	345 Isolate von 30 Bakterienstämmen	20µg/ml
	Amoxicillin	2µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	20µg/ml
	Ciprofloxacin	2µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	20µg/ml
	Ampicillin	1µg/ml	104	118 klinische Isolate + 2 Referenzstämme	10µg/ml
	Clindamycin	1µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	10µg/ml
	Amoxicillin/Clavulansäure	0,5µg/ml	104	118 klinische Isolate + 3 Referenzstämme	5µg/ml
	Azithromycin	0,39µg/ml	65	<i>Capnocytophaga gingivalis</i> , ATCC33624	3,9µg/ml
	Erythromycin	0,39µg/ml	65	<i>Capnocytophaga sputigena</i> , ATCC33612	3,9µg/ml
	Clarithromycin	0,2µg/ml	65	<i>Capnocytophaga gingivalis</i> , ATCC33624	2µg/ml
C.r.					
	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Doxycyclin	2µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	20µg/ml
	Amoxicillin	1µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	10µg/ml
	Ciprofloxacin	1µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	10µg/ml
	Azithromycin	0,78µg/ml	65	C.r. ATCC33238	7,8µg/ml
	Erythromycin	0,12-0,5µg/ml	80	158 klinische Isolate	1,2-5µg/ml
	Minocyclin	0,1µg/ml	65	C.r. ATCC33238	1µg/ml
	Clarithromycin	0,1µg/ml	65	C.r. ATCC33238	1µg/ml
	Moxifloxacin	0,06-0,12µg/ml	80	158 klinische Isolate	0,6-1,2µg/ml
	Amoxicillin/Clavulansäure	</ = 0,03-0,12µg/ml	80	158 klinische Isolate	</ = 0,3-1,2µg/ml

Tabelle 18b: Relevante MIC₉₀*10-Werte für in vivo erreichbare Konzentrationen der Antibiotika in diversen Zielgeweben – Darstellung aller MIC₉₀*10-Werte ≤ 25µg/ml.

P.i.	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Amoxicillin/Clavulansäure	2µg/ml	63	Isolate aus Endoläsionen, Penicillin G empfindlich	20µg/ml
	Moxifloxacin	2µg/ml	26		20µg/ml
	Azithromycin	1,5µg/ml	122	Isolate PA-Patienten Spanien, reines <i>P.i.</i>	15µg/ml
	Ciprofloxacin	1,5µg/ml	82	<i>P.i.</i> ATCC49046	15µg/ml
	Erythromycin	1µg/ml	63	Isolate aus Endoläsionen, Penicillin G empfindlich	10µg/ml
	Ampicillin	0,25µg/ml	82	<i>P.i.</i> ATCC49046	2,5µg/ml
	Minocyclin	0,12µg/ml	63	Isolate aus Endoläsionen, Penicillin G empfindlich	1,2µg/ml
	Spiramycin	0,1µg/ml	63	Isolate aus Endoläsionen, Penicillin G empfindlich	1µg/ml
	Clarithromycin	0,06µg/ml	115	reines <i>P.i.</i>	0,6µg/ml
	Doxycyclin	0,05µg/ml	113	<i>P.i.</i> ATCC49046, <i>P.i.</i> ATCC15032	0,5µg/ml
P.m.					
	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Azithromycin	2µg/ml	122, 123	reines <i>P.m.</i>	20µg/ml
	Spiramycin	2µg/ml	63	Isolate aus Endoläsion, <i>Peptostreptococcus species</i>	20µg/ml
	Clindamycin	1,5µg/ml	124	27 <i>P.m.</i> -Isolate	15µg/ml
	Clarithromycin	1µg/ml	115	25 <i>P.m.</i> -Isolate	10µg/ml
	Doxycyclin	1µg/ml	124	27 <i>P.m.</i> -Isolate	10µg/ml
	Moxifloxacin	0,38µg/ml	124	27 <i>P.m.</i> -Isolate	3,8µg/ml
	Ciprofloxacin	0,38µg/ml	122	Isolate PA-Patienten Spanien + Niederlande	3,8µg/ml
	Tetracyclin	0,25µg/ml	122	Isolate PA-Patienten Spanien + Niederlande	2,5µg/ml
	Amoxicillin/Clavulansäure	0,12µg/ml	130	579 klinische anaerobe Isolate, reines <i>P.m.</i>	1,2µg/ml
	Amoxicillin	0,047µg/ml	122, 123	Isolate PA-Patienten Spanien + Niederlande	0,47µg/ml
F.n.					
	Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
	Amoxicillin/Clavulansäure	2µg/ml	63	Isolate aus Endoläsion, Penicillin G empfindlich	20µg/ml
	Minocyclin	1µg/ml	63	Isolate aus Endoläsion, Penicillin G empfindlich	10µg/ml
	Doxycyclin	0,125µg/ml	44	Isolate aus Bisswunden	1,25µg/ml

Tabelle 18c: Relevante MIC₉₀*10-Werte für in vivo erreichbare Konzentrationen der Antibiotika in diversen Zielgeweben – Darstellung aller MIC₉₀*10-Werte ≤/ = 25µg/ml.

T.d.	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
Antibiotikum Metronidazol	0,23µg/ml	7		2,3µg/ml
T.f.				
Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
Metronidazol	<0,02-0,27µg/ml	8	Isolate von 23 Patienten mit aggressiver PA	<0,2-2,7µg/ml
Moxifloxacin	0,06-0,12µg/ml	80	158 klinische Isolate	0,6-1,2µg/ml
Amoxicillin/Clavulansäure	<0,02-0,11µg/ml	8	Isolate von 23 Patienten mit aggressiver PA	<0,2-1,1µg/ml
Tetracyclin	<0,02-0,11µg/ml	8	Isolate von 23 Patienten mit aggressiver PA	<0,2-1,1µg/ml
P.g.				
Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
Erythromycin	1,5µg/ml	64	<i>P.g.</i> in 20 Wurzelkanälen	15µg/ml
Clindamycin	1µg/ml	27, 123	Isolate PA-Patienten Deutschland	10µg/ml
Ciprofloxacin	1µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	10µg/ml
Metronidazol	0,5µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	5µg/ml
Moxifloxacin	0,5µg/ml	80	158 klinische Isolate	5µg/ml
Clarithromycin	0,39µg/ml	65	<i>P.g.</i> FD381	3,9µg/ml
Amoxicillin	</= 0,25µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	</= 2,5µg/ml
Spiramycin	0,2µg/ml	63	Penicillin G empfindlich	2µg/ml
Amoxicillin/Clavulansäure	0,12µg/ml	130	579 klinische anaerobe Isolate	1,2µg/ml
Minocyclin	0,1µg/ml	65	<i>P.g.</i> FD381, <i>P.g.</i> ATCC33277	1µg/ml
A.a.				
Antibiotikum	höchster MIC90-Wert	Artikelnummer	Herkunft	MIC90 * 10-Wert
Amoxicillin/Clavulansäure	2µg/ml	71	klinische Isolate Schweiz	20µg/ml
Minocyclin	2µg/ml	87	<i>A.a.</i> NCTC10979	20µg/ml
Clarithromycin	2µg/ml	94	87 klinische Isolate	20µg/ml
Ciprofloxacin	0,25µg/ml	27	Isolate PA-Patienten Deutschland	2,5µg/ml
Moxifloxacin	0,25µg/ml	29	<i>A.a.</i> Y4	2,5µg/ml

Tabelle 19: In der Literatur beschriebene relevante Werte für MIC₉₀*10 (Angaben in µg/ml) in vivo für die einzelnen PA-Bakterien

Bakterium	Minimum	Maximum
<i>E.c.</i>	1,25	20
<i>C.s.</i>	2	20
<i>C.r.</i>	<0,3	20
<i>P.i.</i>	0,5	20
<i>P.m.</i>	0,47	20
<i>F.n.</i>	1,25	20
<i>T.d.</i>	2,3	2,3
<i>T.f.</i>	<0,2	2,7
<i>P.g.</i>	1	15
<i>A.a.</i>	2,5	20

3.7 In vivo Antibiotika-Konzentrationen in den oralen Zielgeweben bei systemischer oraler Applikation

Die maximalen Antibiotikakonzentrationen für die 14 selektierten Antibiotika unter in vivo Bedingungen in verschiedenen Zielgeweben, Zellen und Kompartimenten (Gingivalflüssigkeit, Speichel, Blut, Plasma, Serum, intrazelluläre Konzentrationen, polymorphkernige Leukozyten, gesunde Gingiva, pathologisch veränderte Gingiva, periimplantäre-Sulkusflüssigkeit, Alveolarknochen und Urin) wurden im Rahmen der Literaturrecherche aufgelistet. In Tabelle 20 sind die maximalen Antibiotikakonzentrationen für die Gingivalflüssigkeit und den Speichel zusammengefasst.

Tabelle 20: Maximale Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und im Speichel (Angaben in µg/ml)

Stoffklasse	Vertreter	Gingival-Flüssigkeit (µg/ml)	Speichel (µg/ml)
Makrolid-antibiotika	Erythromycin	1,3 ± 0,8	0,35
	Clarithromycin	*	2,72 ± 0,87
	Spiramycin	8,16	1/10 der GCF-Konzentration
	Azithromycin	8,82 ± 1,25	2,48 ± 0,37
Aminopenicilline	Amoxicillin	14,05	0,67 ± 0,93
	Ampicillin	0,6 ± 0,5	0,06
	Amoxicillin / Clavulansäure	14,05 / 0,40	
Tetracycline	Tetracyclin	5,6 ± 18,6	0,09
	Minocyclin	15,89 ± 3,12	0,269 ± 0,099
	Doxycyclin	3–10	0,47
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	3,9 ± 0,45	1,45
	Moxifloxacin	*	*
Lincosamide	Clindamycin	2,2 ± 1,1	0,8
Nitroimidazole	Metronidazol	21,78	15,15

* keine Angaben in der Literatur

In der Gruppe der **Makrolidantibiotika** erwies sich Azithromycin als vielversprechendstes Antibiotikum mit den höchsten Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (8,82µg/ml +/- 1,25µg/ml) und im Speichel (2,48µg/ml +/- 0,37µg/ml). Weiterhin zeigte Spiramycin in der Kombination mit Metronidazol eine gute Anreicherung in der Gingivalflüssigkeit (8,16µg/ml). Allerdings fehlten in der Studie genaue Angaben zu der Konzentration im Speichel (1/10 der Gingivalflüssigkeit-Konzentration). Für Clarithromycin wurde in der Literatur keine Konzentrationsangabe für die Gingivalflüssigkeit gefunden; das Antibiotikum erreichte im Speichel aber gute Werte (2,72µg/ml +/- 0,8µg/ml). Erythromycin reicherte sich sowohl in der Gingivalflüssigkeit (1,3µg/ml +/- 0,8µg/ml) als auch im Speichel (0,35µg/ml) weniger gut an.

In der Wirkstoffklasse der **Aminopenicilline** zeigten die maximalen Konzentrationen der untersuchten Antibiotika deutliche Unterschiede. Amoxicillin führte die Gruppe sowohl als Monopräparat als auch in der Wirkstoffkombination mit Clavulansäure an (Gingivalflüssigkeit: 14,05µg/ml, Speichel: 0,67µg/ml +/- 0,93µg/ml). Ampicillin erreichte dagegen nur Konzentrationen von 0,6µg/ml +/- 0,5µg/ml (Gingivalflüssigkeit) bzw. 0,06µg/ml (Speichel).

In der Wirkstoffgruppe der **Tetracycline** erreichte Minocyclin die höchsten Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (15,89 µg/ml +/- 3,12 µg/ml) und die zweithöchsten Werte im Speichel (0,269 µg/ml +/- 0,099 µg/ml). Tetracyclin erzielte ähnlich gute Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (5,6 µg/ml – 18,6 µg/ml) nicht aber im Speichel (0,09µg/ml). Die schlechteste Anreicherung in der Gingivalflüssigkeit wurde für Doxycyclin beschrieben (3 µg/ml – 10 µg/ml). Dagegen reicherte sich dieses Tetracyclin-Antibiotikum im Speichel am besten an (0,47 µg/ml).

In der Literatur fehlten in vivo Konzentrationsangaben für Moxifloxacin. Die erreichbaren Konzentrationen von Ciprofloxacin in der Gingivalflüssigkeit (3,9µg/ml +/- 0,45 µg/ml) und im Speichel (1,45 µg/ml) wären für die adjuvante PA-Therapie vielversprechend. Allerdings entfallen beide Antibiotika aus der Analyse, da **Fluorchinolone** bis auf Weiteres als Reserveantibiotika klassifiziert wurden.

Metronidazol als Vertreter der **Nitroimidazole** erreichte von allen 14 untersuchten Antibiotika die höchsten Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (21,78 µg/ml) und im Speichel (15,15 µg/ml).

Das **Lincosamid** Clindamycin erzielte nur geringe Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (2,2 µg/ml +/- 1,1 µg/ml) und im Speichel (0,8 µg/ml).

3.8 Nicht berücksichtigte Antibiotika für die Selektion adjuvanter antibiotischer Therapien

Aus der Gruppe der Makrolidantibiotika wurden Erythromycin, Spiramycin und Azithromycin aufgrund eines zu schmal gefassten Wirkspektrums exkludiert.

Mit einer Maximalkonzentration von 1,3µg/ml +/- 0,8µg/ml (Gingivalflüssigkeit) und 0,35µg/ml (Speichel) zeigte **Erythromycin** nur beim PA-Bakterium *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex, MIC₉₀*10-Wert 1,2 µg/ml-5 µg/ml) eine therapeutische Wirkung.

In der festen Wirkstoffkombination **Spiramycin**/Metronidazol war Spiramycin mit Maximalkonzentrationen von 8,16 µg/ml (Gingivalflüssigkeit) und einer 10-fach geringeren Konzentration im Speichel nur gegen *P.g.* (roter Komplex, MIC₉₀*10-Wert 2 µg/ml) und *P.i.* (orangener Komplex, MIC₉₀*10-Wert 1µg/ml) therapeutisch wirksam.

Auch **Azithromycin** erreichte mit Maximalkonzentrationen von 8,82 µg/ml +/- 1,25 µg/ml (Gingivalflüssigkeit) und 2,48 µg/ml +/- 0,37 µg/ml (Speichel) therapeutisch wirk-

same Konzentrationen nur für die PA-Bakterien *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex, MIC₉₀*10-Wert 7,8 µg/ml) und *C.s.* (grüner Komplex, MIC₉₀*10-Wert 3,9 µg/ml).

Clindamycin und **Ampicillin** erzielten bei keinem der zehn untersuchten PA-Bakterien eine therapeutische Wirkung. Alle in der Literatur recherchierten MIC₉₀*10-Werte der PA-Bakterien lagen weit oberhalb der möglichen in vivo Gewebekonzentrationen (Clindamycin: Gingivalflüssigkeit: 2,2 µg/ml +/- 1,1 µg/ml, Speichel: 0,8 µg/ml / Ampicillin: Gingivalflüssigkeit: 0,6 µg/ml +/- 0,5µg/ml, Speichel: 0,06 µg/ml).

Moxifloxacin und **Ciprofloxacin** waren *per definitionem* als Antibiotika auf EU-Ebene nicht mehr für die PA-Therapie zugelassen und entfielen somit für die weitere Analyse. Der Beschluss wurde am 08. April 2019 durch einen „Rote-Hand-Brief“ öffentlich gemacht und schließt alle oralen Fluorchinolone im Fachgebiet Zahnmedizin ein. Der Vollständigkeit halber bleibt zu erwähnen, dass Ciprofloxacin mit Maximalkonzentrationen von 3,9 µg/ml +/- 0,45 µg/ml (Gingivalflüssigkeit) und 1,45 µg/ml (Speichel) therapeutisch wirksam gegenüber *E.c.* (grüner Komplex, MIC₉₀*10-Wert 2,5µg/ml), *P.m.* (orangener Komplex, MIC₉₀*10-Wert 3,8µg/ml) und *A.a.* (violetter Komplex, MIC₉₀*10-Wert 2,5 µg/ml) ist. Besonders hervorzuheben ist die gute Wirksamkeit von Ciprofloxacin gegenüber *A.a.*.

Zusammenfassend wurden sieben der 14 untersuchten systemisch wirkenden Antibiotika für die PA-Therapie als nicht nützlich erachtet und aus der weiteren Betrachtung herausgenommen. Es fällt auf, dass es sich bei den antibiotischen Wirkstoffen, bei denen der MIC₉₀*10-Wert größer der recherchierten in vivo Gewebekonzentrationen war, vornehmlich um bakteriostatisch wirkende Antibiotika handelte.

3.9 „Relevante“ Antibiotika zur adjuvanten Antibiose

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Literatur-Recherche für die als „relevant“ klassifizierten Antibiotika im Einzelnen besprochen.

Tabelle 21 zeigt die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen im Speichel, das Dosierungsregime von **Clarithromycin** und vergleicht dieses mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien.

Tabelle 21: Clarithromycin-Dosierungsregime – erzielbare in vivo Antibiotikakonzentrationen im Speichel und Vergleich mit MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien

Antibiotikum	A.a. P.g.	P.i.	F.n. C.r.	P.m. T.d. E.c. C.s.	T.f.
1. Clarithromycin	MIC90 = 0,39 µg/ml	MIC90 = 0,06 µg/ml	-	MIC90 = 0,1 µg/ml	-
	Artikelnummer: 65	Artikelnummer: 115	-	Artikelnummer: 65	-
	MIC90*10 = 3,9 µg/ml	MIC90*10 = 0,6 µg/ml	-	MIC90*10 = 1 µg/ml	-
	GCF: kein Wert in Literatur	GCF: kein Wert in Literatur	-	GCF: kein Wert in Literatur	-
	Speichel: 2,72 µg/ml +/- 0,87 µg/ml	Speichel: 2,72 µg/ml +/- 0,87 µg/ml	-	Speichel: 2,72 µg/ml +/- 0,87 µg/ml	-
	Antibiose: 1*500mg	Antibiose: 1*500mg	-	Antibiose: 1*500mg	-
	Zeit: 2h nach einmaliger Gabe	Zeit: 2h nach einmaliger Gabe	-	Zeit: 2h nach einmaliger Gabe	-
	Speichel: 1,21 µg/ml +/- 0,34 µg/ml	Speichel: 1,21 µg/ml +/- 0,34 µg/ml	-	Speichel: 1,21 µg/ml +/- 0,34 µg/ml	-
	Antibiose: 1*500mg	Antibiose: 1*500mg	-	Antibiose: 1*500mg	-
	Zeit: 7h nach einmaliger Gabe	Zeit: 7h nach einmaliger Gabe	-	Zeit: 7h nach einmaliger Gabe	-
	Speichel: 0,73 µg/ml +/- 0,35 µg/ml	Speichel: 0,73 µg/ml +/- 0,35 µg/ml	-	Speichel: 0,73 µg/ml +/- 0,35 µg/ml	-
	Antibiose: 1*500mg	Antibiose: 1*500mg	-	Antibiose: 1*500mg	-
Zeit: 12h nach einmaliger Gabe	Zeit: 12h nach einmaliger Gabe	-	Zeit: 12h nach einmaliger Gabe	-	
Artikelnummer: 136	Artikelnummer: 136	-	Artikelnummer: 136	-	
Cmax Speichel: 0,31 µg/ml +/- 0,15 µg/ml	Cmax Speichel: 0,31 µg/ml +/- 0,15 µg/ml	-	Cmax Speichel: 0,31 µg/ml +/- 0,15 µg/ml	-	
Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	-	Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	-	
Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	-	Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	-	
Cmax Speichel: 0,29 µg/ml +/- 0,07 µg/ml	Cmax Speichel: 0,29 µg/ml +/- 0,07 µg/ml	-	Cmax Speichel: 0,29 µg/ml +/- 0,07 µg/ml	-	
Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	-	Antibiose: 2*250mg, 5 Tage	-	
Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	-	Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	-	
Cmax Speichel: 0,89 µg/ml +/- 0,32 µg/ml	Cmax Speichel: 0,89 µg/ml +/- 0,32 µg/ml	-	Cmax Speichel: 0,89 µg/ml +/- 0,32 µg/ml	-	
Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	-	Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	-	
Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	-	Zeit: Tag 1 nach erster Antibiose	-	
Cmax Speichel: 1,06 µg/ml +/- 0,38 µg/ml	Cmax Speichel: 1,06 µg/ml +/- 0,38 µg/ml	-	Cmax Speichel: 1,06 µg/ml +/- 0,38 µg/ml	-	
Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	-	Antibiose: 1*500mg, 5 Tage	-	
Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	-	Zeit: Tag 5 nach erster Antibiose	-	
Artikelnummer: 67	Artikelnummer: 67	-	Artikelnummer: 67	-	

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C_#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen im Speichel, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das Bakterium *P.i.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 0,6µg/ml.

Für das Bakterium *C.r.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1µg/ml.

Für das Bakterium *C.s.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 2µg/ml.

In vivo gemessene Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit waren für Clarithromycin in der Literatur nicht hinterlegt. Alternativ wurden die Konzentrationen im Speichel für *C.s.*, *C.r.* und *P.i.* folgend dargestellt:

- ° nach einmaliger oraler Applikation von 500mg beträgt die Maximalkonzentration nach 2 Stunden 2,72 µg/ml +/- 0,87 µg/ml.

In vivo gemessene Konzentrationen im Speichel lassen sich für *P.i.* und *C.r.* zusätzlich durch folgendes Dosierungsregime darstellen:

- ° nach mehrfacher oraler Applikation von 500mg/ Tag beträgt die Maximalkonzentration an Tag 5 1,06 µg/ml +/- 0,38 µg/ml.

Somit erlangte Clarithromycin für *C.s.*, *C.r.* und *P.i.* volle therapeutisch inhibierende Wirkung. Für das Pathogen *P.g.* liegt der MIC₉₀*10-Wert bei 3,9µg/ml. Es gelten die identischen in vivo Konzentrationen im Speichel wie für *C.s.*, *C.r.* und *P.i.* Der MIC₉₀*10-Wert für *P.g.* liegt somit nahe an der erreichten maximalen in vivo Gewebekonzentration von Clarithromycin im Speichel, 2 Stunden nach einmaliger oraler Applikation von 500mg.

Clarithromycin kann 2 Stunden nach oraler Einmalgabe von 500mg sicher das Bakterienwachstum von *C.s.* (grüner Komplex), *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex) und *P.i.* (orangener Komplex) im Speichel hemmen.

Interessant ist, dass für die Inhibition der beiden fakultativen gram (-) Anaerobier (*C.s.* und *C.r.*) höhere Gewebekonzentrationen im Speichel erforderlich sind, als für den gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.*

Die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, und das Dosierungsregime von **Amoxicillin** wird in Tabelle 22 gezeigt und diese mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien verglichen.

Tabelle 22: Amoxicillin-Dosierungsregime – erzielbare in vivo Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und Vergleich mit MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien

Antibiotikum	A.o. P.g.	P.i. F.n. Cr.	P.m.	T.d. E.c.	C.s.	T.f.
2. Amoxicillin	-	-	MIC90 = 0,25 µg/ml Artikelnummer: 27	-	MIC90 = 2 µg/ml Artikelnummer: 27, 69	-
			MIC90*10 = 2,5 µg/ml	MIC90 = 0,047 µg/ml Artikelnummer: 122, 123	MIC90*10 = 20 µg/ml	MIC90*10 = 20 µg/ml
			GCF: 14,05 µg/ml	GCF: 14,05 µg/ml	GCF: 14,05 µg/ml	GCF: 14,05 µg/ml
			Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg
			Zeit: 1h nach erster Tablette	Zeit: 1h nach erster Tablette	Zeit: 1h nach erster Tablette	Zeit: 1h nach erster Tablette
			"Augmentin"	"Augmentin"	"Augmentin"	"Augmentin"
			GCF: 13,93 µg/ml	GCF: 13,93 µg/ml	GCF: 13,93 µg/ml	GCF: 13,93 µg/ml
			Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg	Antibiose: 10* 500mg
			Zeit: 1h nach letzter Tablette	Zeit: 1h nach letzter Tablette	Zeit: 1h nach letzter Tablette	Zeit: 1h nach letzter Tablette
			"Augmentin"	"Augmentin"	"Augmentin"	"Augmentin"
		(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	
		Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C_#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen im Speichel, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das Bakterium *P.g.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 2,5µg/ml.

Für das Bakterium *C.r.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 10µg/ml.

Für das Bakterium *P.m.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 0,47µg/ml.

In der Literatur wurden folgende maximale in vivo Amoxicillin-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- nach mehrfacher oraler Applikation von 3*500mg pro Tag über 3 Tage bleibt die Maximalkonzentration weitgehend konstant (13,93µg/ml – 14,05µg/ml).

Damit erreichte Amoxicillin für *C.r.*, *P.m.* und *P.g.* volle therapeutisch inhibierende Wirkung. Für die Pathogene *E.c.* und *C.s.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 20µg/ml. Es galten die identischen in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit wie für *C.r.*, *P.m.* und *P.g.* Die MIC₉₀*10-Werte für *E.c.* und *C.s.* lagen somit nahe an der erreichten in vivo Gewebekonzentration von Amoxicillin in der Gingivalflüssigkeit.

Amoxicillin kann eine Stunde nach oraler Applikation von 500mg per os sicher das Bakterienwachstum von *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex), *P.m.* (orangefarbener Komplex) und *P.g.* (roter Komplex) in der Gingivalflüssigkeit hemmen. Ähnlich wie Clarithromycin hemmt Amoxicillin den fakultativen gram (-) Anaerobier (*C.r.*) nur in höheren Dosen. Für die beiden obligaten Anaerobier *P.m.* und *P.g.* reichen 4-20-fach geringere Konzentrationen. Das Gram-Verhalten der obligaten Anaerobier scheint für die Empfindlichkeit gegenüber dem antibiotischen Wirkstoff eine Rolle zu spielen. *P.m.* als gram (+) obligater Anaerobier wird durch 5-fach niedrigere Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit gehemmt als *P.g.* (gram (-) obligater Anaerobier).

Tabelle 23 zeigt die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen im Speichel, das Dosierungsregime von der **Kombination Amoxicillin/Clavulansäure** und vergleicht dieses mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien.

Tabelle 23: Amoxicillin/Clavulansäure-Dosierungsregime – erzielbare in vivo Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und Vergleich mit MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien

Antibiotikum	A.g.	P.g.	P.l.	F.n.	C.r.	P.m.	T.d.	É.c.	C.s.	T.f.
3. Amoxicillin/ Clavulansäure	MIC90 = 2µg/ml Artikelnummer: 134	MIC90 = 0,12µg/ml Artikelnummer: 63	MIC90 = 2µg/ml Artikelnummer: 63	MIC90 = 2µg/ml Artikelnummer: 63	MIC90 = </= 0,03-0,12µg/ml Artikelnummer: 80	MIC90 = 0,12µg/ml Artikelnummer: 130	-	MIC90 = 2µg/ml Artikelnummer: 69	MIC90 = 0,5µg/ml Artikelnummer: 104	MIC90 = <0,02-0,11µg/ml Artikelnummer: 8
	MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = </= 0,3-1,2µg/ml	MIC90*10 = 1,2µg/ml		MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = 5µg/ml	MIC90*10 = <0,2-1,1µg/ml
	Amoxicillin: GCF: 14,05µg/ml		Amoxicillin: GCF: 14,05µg/ml	Amoxicillin: GCF: 14,05µg/ml	Amoxicillin: GCF: 14,05µg/ml					
	Clavulansäure: GCF: 0,40µg/ml		Clavulansäure: GCF: 0,40µg/ml	Clavulansäure: GCF: 0,40µg/ml	Clavulansäure: GCF: 0,40µg/ml					
	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach erster Tablette "Augmentin"		Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach erster Tablette "Augmentin"	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach erster Tablette "Augmentin"	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach erster Tablette "Augmentin"					
	Amoxicillin: GCF: 13,93µg/ml		Amoxicillin: GCF: 13,93µg/ml	Amoxicillin: GCF: 13,93µg/ml	Amoxicillin: GCF: 13,93µg/ml					
	Clavulansäure: GCF: 0,37µg/ml		Clavulansäure: GCF: 0,37µg/ml	Clavulansäure: GCF: 0,37µg/ml	Clavulansäure: GCF: 0,37µg/ml					
	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach letzter Tablette "Augmentin"		Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach letzter Tablette "Augmentin"	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach letzter Tablette "Augmentin"	Antibiose: 10*500mg Zeit: 1h nach letzter Tablette "Augmentin"					
	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)		(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)	(3 pro Tag, Messung an Tag 3)					
	Artikelnummer: 116		Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116	Artikelnummer: 116					

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C_#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen im Speichel, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das Bakterium *P.g.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1,2µg/ml.

Für das Bakterium *C.r.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei <= 0,3-1,2µg/ml.

Für das Bakterium *P.m.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1,2µg/ml.

Für das Bakterium *C.s.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 5,0µg/ml.

Für das Bakterium *T.f.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei <0,2-1,1µg/ml.

In der Literatur wurden folgende maximale in vivo Amoxicillin/Clavulansäure-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- ° nach mehrfacher oraler Applikation von 3*500mg pro Tag über 3 Tage lagen die Maximalkonzentrationen konstant bei 13,93µg/ml – 14,05µg/ml (Amoxicillin) und 0,37µg/ml – 0,4µg/ml (Clavulansäure).

Somit erreichte die feste Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure für *C.s.*, *C.r.*, *P.m.*, *P.g.* und *T.f.* volle therapeutisch inhibierende Wirkung. Für die Pathogene *E.c.*, *P.i.*, *F.n.* und *A.a.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 20µg/ml. Es galten die identischen in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit wie für *C.s.*, *C.r.*, *P.m.*, *P.g.* und *T.f.*. Die MIC₉₀*10-Werte für *E.c.*, *F.n.*, *P.i.* und *A.a.* lagen somit nahe an der erreichten in vivo Gewebekonzentration von Amoxicillin/Clavulansäure in der Gingivalflüssigkeit.

Amoxicillin/Clavulansäure kann eine Stunde nach Applikation von 500mg per os sicher das Bakterienwachstum von *C.s.* (grüner Komplex), *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex), *P.m.* (orangener Komplex), *P.g.* und *T.f.* (roter Komplex) in der Gingivalflüssigkeit hemmen. Zusammen mit dem Antibiotikum Minocyclin zeigt Amoxicillin/Clavulansäure das breiteste Wirkspektrum gegenüber den zehn PA-Bakterien. Anders als bei den Antibiotika Clarithromycin und Amoxicillin werden zur Hemmung der fakultativen gram (-) Anaerobier *C.s.* und *C.r.* keine höheren Amoxicillin/Clavulansäure Gewebekonzentrationen benötigt. Für *C.r.* reichen geringere Konzentrationen als für den gram (+) obligaten Anaerobier *P.m.* und fast identische Konzentrationen wie für den gram (-) obligaten Anaerobier *T.f.* aus. Für den gram (+) obligaten Anaerobier *P.m.* und die gram (-) obligaten Anaerobier *P.g.* und *T.f.* werden vergleichbare Gewebekonzentrationen benötigt. Damit zeigt Amoxicillin/Clavulansäure keine bessere Wirksamkeit bei gram (+) obligaten Anaerobiern im Vergleich zu gram (-) obligaten Anaerobiern und gram (-) fakultativen Anaerobiern.

Tabelle 24 zeigt die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen im Speichel, das Dosierungsregime von **Tetracyclin** und vergleicht dieses mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien.

Tabelle 24: Tetracyclin-Dosierungsregime – erzielbare in vivo Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und Vergleich mit MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien

Antibiotikum	A.a.	P.g.	P.i.	F.n.	C.r.	P.m.	T.d.	E.c.	C.s.	T.f.
4. Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	MIC90 = 2µg/ml	MIC90 = 2µg/ml	MIC90 = <0,02-0,11µg/ml
								Artikelnummer: 44, 45	Artikelnummer: 127	Artikelnummer: 8
								MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = 20µg/ml	MIC90*10 = <0,2-1,1µg/ml
								1. Cmax GCF: 5,6µg/ml - 18,6µg/ml	1. Cmax GCF: 5,6µg/ml - 18,6µg/ml	1. C# GCF: 3µg/ml - 10µg/ml
								Zeit: 5-6h nach Einmalgabe	Zeit: 5-6h nach Einmalgabe	Zeit: 48h nach 1ter Applikation
								2. Cmax GCF: 2,0µg/ml	2. Cmax GCF: 2,0µg/ml	2. C# GCF: 7,5µg/ml +/- 0,9µg/ml
								Zeit: 16h nach Einmalgabe	Zeit: 16h nach Einmalgabe	Zeit: 48h-105h nach erster
								Antibiose: 1*500mg, oral	Antibiose: 1*500mg, oral	Applikation 250mg, oral
								Artikelnummer: 49	Artikelnummer: 49	Antibiose: 4*250mg, 5 Tage
										Artikelnummer: 92
										Zeit: 5-6h nach Einmalgabe
										2. Cmax GCF: 2,0µg/ml
										Zeit: 16h nach Einmalgabe
										Antibiose: 1*500mg, oral
										Artikelnummer: 49
										C# GCF: 4µg/ml - 8µg/ml
										Zeit: 48h nach 1ter Applikation
										Antibiose: 4*250mg, 5 Tage
										C# GCF: 2µg/ml - 4µg/ml
										Zeit: 48h nach 1ter Applikation
										Antibiose: 2*250mg, 5 Tage
										Artikelnummer: 50

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das Bakterium *P.m.* liegt der MIC₉₀*10-Wert bei 2,5µg/ml.

Für das Bakterium *T.f.* liegt der MIC₉₀*10-Wert im Bereich von <0,2-1,1µg/ml.

In der Literatur werden folgende maximale in vivo Tetracyclin-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- nach einmaliger oraler Applikation von 500mg beträgt die Maximalkonzentration nach 5-6 Stunden 5,6µg/ml – 18,6µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 4*250mg pro Tag über 5 Tage beträgt die Maximalkonzentration 48 Stunden nach Ersteinnahme 4µg/ml - 8µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 2*250mg pro Tag über 5 Tage beträgt die Maximalkonzentration 48 Stunden nach Ersteinnahme 2µg/ml - 4µg/ml.

Damit erreicht Tetracyclin für *P.m.* und *T.f.* volle therapeutisch inhibierende Wirkung. Für die Pathogene *E.c.* und *C.s.* liegt der MIC₉₀*10-Wert bei 20µg/ml. Es gelten die identischen in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit wie für *P.m.* und *T.f.*. Die MIC₉₀*10-Werte für *E.c.* und *C.s.* liegen somit nahe an der erreichten in vivo Gewebekonzentration von Tetracyclin in der Gingivalflüssigkeit.

Von allen als relevant eingestuften Antibiotika, besitzt Tetracyclin das schmalste Wirkungsspektrum gegen die zehn PA-Bakterien. Es hemmt nur zwei der zehn PA-Bakterien effektiv. Vergleichbar mit der Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure benötigt Tetracyclin für die Wachstumshemmung des gram (+) obligaten Anaerobiers *P.m.* höhere Gewebekonzentrationen als für den gram (-) obligaten Anaerobier *T.f.*.

Tabelle 25 zeigt die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit der Dosierungsregime von **Minocyclin** und vergleicht diese mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien.

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C_#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für die PA Bakterien *P.g.* und *C.r.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1µg/ml.

Für die PA-Bakterien *F.n.* und *E.c.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 10µg/ml.

Für das Bakterium *P.i.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1,2µg/ml.

In der Literatur wurden folgende maximale in vivo Minocyclin-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- nach mehrfacher oraler Applikation von 1*150 mg/ Tag über 8 Tage betrug die Maximalkonzentration 5 Tage nach Ersteinnahme 15,89 µg/ml +/- 3,12 µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 2*100 mg/ Tag über 8 Tage betrug die Maximalkonzentration 8 Tage nach Ersteinnahme 15,5 µg/ml +/- 2,63 µg/ml.

In der Literatur waren folgende Dosierungsregime für in vivo gemessene Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit für *P.g.*, *P.i.* und *C.r.* umsetzbar:

- nach einmaliger oraler Applikation von 100 mg betrug die Maximalkonzentration 2 Stunden nach Einnahme 1,49 µg/ml +/- 1,59 µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 1*200 mg/Tag über 7 Tage beträgt die Maximalkonzentration am letzten Tag der Antibiose 8,03 µg/ml +/- 1,64 µg/ml.

Somit erreichte Minocyclin für *E.c.*, *C.r.*, *F.n.*, *P.i.* und *P.g.* die volle therapeutisch inhi-
bierende Wirkung. Für das Pathogen *A.a.* liegt der MIC₉₀*10-Wert bei 20µg/ml.

Es gelten die identischen in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit wie für *E.c.*,
C.r., *F.n.*, *P.i.* und *P.g.*. Der MIC₉₀*10-Wert für *A.a.* liegt somit nahe an der erreichten
in vivo Gewebekonzentration von Minocyclin in der Gingivalflüssigkeit.

Minocyclin kann 5 Tage nach Applikation von 150 mg/Tag per os sicher das Bakteri-
enwachstum von *E.c.* (grüner Komplex), *C.r.* (orange-assoziiertes Komplex), *P.i.*
(orangener Komplex), *F.n.* (orangener Komplex) und *P.g.* (roter Komplex) in der
Gingivalflüssigkeit hemmen. Zahlenmäßig besitzt Minocyclin mit Amoxicil-
lin/Clavulansäure, das breiteste Wirkspektrum und kann fünf der zehn untersuchten
PA-Bakterienspezies in ihrem Wachstum hemmen. Die benötigten Gewebekonzentra-
tionen sind für fakultative und obligate Anaerobier vergleichbar. Das fakultativ anaero-
be gram (-) Bakterium *C.r.* und die beiden gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.* und *F.n.*
können durch niedrigere Konzentrationen gehemmt werden als das gram (-) fakultativ
anaerobe *E.c.* und das gram (-) obligat anaerobe *P.g.*.

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C_#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das PA-Bakterium *P.i.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 0,5 µg/ml.

Für das PA-Bakterium *F.n.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 1,25 µg/ml.

Für das PA-Bakterium *P.m.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 10 µg/ml.

In der Literatur wurden folgende maximale in vivo Doxycyclin-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- nach oraler Erstapplikation eines Bolus von 2*100 mg an Tag 1 und mehrfacher oraler Applikation von 1*100 mg für weitere 4 Tage beträgt die Maximalkonzentration 48 Stunden nach Antibiosebeginn 3 µg/ml – 10 µg/ml.

In vivo gemessene Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit ließen sich für *P.i.* und *F.n.* zusätzlich durch folgende Dosierungsregime darstellen:

- nach einmaliger oraler Applikation von 100mg betrug die Maximalkonzentration 2 Stunden nach Einnahme 1,49 µg/ml +/- 1,59 µg/ml.
- nach oraler Erstapplikation eines Bolus von 2*100 mg an Tag 1 und mehrfacher oraler Applikation von 1*100 mg für weitere 6 Tage betrug die Maximalkonzentration 12 Stunden nach Antibiosebeginn 2,53 µg/ml.

Somit erreicht Doxycyclin für *P.m.*, *F.n.* und *P.i.* volle therapeutisch inhibierende Wirkung.

Doxycyclin konnte 48 Stunden nach oraler Erstapplikation eines Bolus von 2*100mg an Tag 1 und mehrfacher oraler Applikation von 1*100mg für weitere 4 Tage, sicher das Bakterienwachstum von *P.i.* (orangener Komplex), *F.n.* (orangener Komplex) und *P.m.* (orangener Komplex) in der Gingivalflüssigkeit hemmen.

Interessanterweise hemmt Doxycyclin effektiv das Wachstum aller drei Bakterien des orangenen Komplexes. Alle drei Bakterien sind obligate Anaerobier. Die gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.* und *F.n.* werden durch geringere Konzentrationen gehemmt als das gram (+) obligat anaerobe *P.m.*. Letzteres gilt auch für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure und Tetracyclin.

Tabelle 27 zeigt die in vivo erreichbaren Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit der Dosierungsregime von **Metronidazol** und vergleicht diese mit den MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien.

Tabelle 27: Metronidazol-Dosierungsregime – erzielbare in vivo Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit und Vergleich mit MIC₉₀*10-Werten der PA-Bakterien

Antibiotikum	A.a. P.g.	P.i. F.n. Cr. P.m. T.d.	E.c. C.s. T.f.
8. Metronidazol	MIC90 = 0,5µg/ml	MIC90 = 0,23µg/ml	MIC90 = <0,02-0,27 µg/ml
	Artikelnummer: 27	Artikelnummer: 7	Artikelnummer: 8
	MIC90*10 = 5µg/ml	MIC90*10 = 2,3µg/ml	MIC90*10 = <0,2µg/ml - 2,7µg/ml
	GCF: Agar Diffusion, kapillär	GCF: Agar Diffusion, kapillär	GCF: Agar Diffusion, kapillär
	1ter Proband: 10,5µg/ml +/-1,9µg/ml	1ter Proband: 10,5µg/ml +/-1,9µg/ml	1ter Proband: 10,5µg/ml +/-1,9µg/ml
	2ter Proband: 15,3µg/ml +/-1,2µg/ml	2ter Proband: 15,3µg/ml +/-1,2µg/ml	2ter Proband: 15,3µg/ml +/-1,2µg/ml
	3ter Proband: 41,3µg/ml +/-1,2µg/ml	3ter Proband: 41,3µg/ml +/-1,2µg/ml	3ter Proband: 41,3µg/ml +/-1,2µg/ml
	4ter Proband: 20µg/ml +/-4,5µg/ml	4ter Proband: 20µg/ml +/-4,5µg/ml	4ter Proband: 20µg/ml +/-4,5µg/ml
	GCF Mittelwert: 21,78µg/ml	GCF Mittelwert: 21,78µg/ml	GCF Mittelwert: 21,78µg/ml
	Antibiose: 1*750mg	Antibiose: 1*750mg	Antibiose: 1*750mg
Zeit: baseline, alle 2h die ersten 12h, nach 16h, nach 24-25h	Zeit: baseline, alle 2h die ersten 12h, nach 16h, nach 24-25h	Zeit: baseline, alle 2h die ersten 12h, nach 16h, nach 24-25h	
nach Einmalgabe; genauer	nach Einmalgabe; genauer	nach Einmalgabe; genauer	
Zeitpunkt nicht genannt	Zeitpunkt nicht genannt	Zeitpunkt nicht genannt	
Artikelnummer: 121	Artikelnummer: 121	Artikelnummer: 121	
C# GCF: 12,86µg/ml +/- 7,99µg/ml	C# GCF: 12,86µg/ml +/- 7,99µg/ml	C# GCF: 12,86µg/ml +/- 7,99µg/ml	
Antibiose: 2*3*500mg/Tag	Antibiose: 2*3*500mg/Tag	Antibiose: 2*3*500mg/Tag	
5 Patienten: 3*500mg/Tag	5 Patienten: 3*500mg/Tag	5 Patienten: 3*500mg/Tag	
6 Patienten: 2*500mg/Tag	6 Patienten: 2*500mg/Tag	6 Patienten: 2*500mg/Tag	
Antibiose wenigstens 2 Tage	Antibiose wenigstens 2 Tage	Antibiose wenigstens 2 Tage	
Zeit: 2h nach letzter Tablette	Zeit: 2h nach letzter Tablette	Zeit: 2h nach letzter Tablette	
Artikelnummer: 89	Artikelnummer: 89	Artikelnummer: 89	
C# GCF: 13,7µg/ml +/- 9,77µg/ml	C# GCF: 13,7µg/ml +/- 9,77µg/ml	C# GCF: 13,7µg/ml +/- 9,77µg/ml	
Antibiose: 250mg, 3*1, 5 Tage	Antibiose: 250mg, 3*1, 5 Tage	Antibiose: 250mg, 3*1, 5 Tage	
Zeit: 1-2h nach letzter oraler Einnahme Tablette	Zeit: 1-2h nach letzter oraler Einnahme Tablette	Zeit: 1-2h nach letzter oraler Einnahme Tablette	
Artikelnummer: 40	Artikelnummer: 40	Artikelnummer: 40	

Legende: MIC₉₀-Wert: minimale Hemmkonzentration, MIC₉₀*10-Wert: minimale Hemmkonzentration * Faktor 10, GCF: Gingivalflüssigkeit, C_{MAX}: Maximalkonzentration, C#: Durchschnittskonzentration, weiß-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert < Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, grau-hinterlegte Farbfelder: MIC₉₀*10-Wert > Antibiotikakonzentrationen im Speichel / geringe Abweichung

Für das Bakterium *P.g.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 5 µg/ml.

Für das Bakterium *T.d.* lag der MIC₉₀*10-Wert bei 2,3 µg/ml.

Für das Bakterium *T.f.* lag der MIC₉₀*10-Wert <0,2 µg/ml - 2,7 µg/ml.

In der Literatur wurden folgende maximale in vivo Metronidazol-Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit angegeben:

- nach einmaliger oraler Applikation von 750 mg beträgt die Maximalkonzentration (ohne genaue Nennung des Messzeitpunktes) als errechneter Durchschnittswert 21,78 µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 2-3* 500 mg pro Tag, über mindestens zwei Tage beträgt die Maximalkonzentration 2 Stunden nach Abschlusseinnahme 12,86 µg/ml +/- 7,99 µg/ml.
- nach mehrfacher oraler Applikation von 3*500mg pro Tag über 5 Tage betrug die Maximalkonzentration 1-2 Stunden nach Abschlusseinnahme 13,7 µg/ml +/- 9,77 µg/ml.

Somit erreichte Metronidazol für *P.g.*, *T.d.* und *T.f.* die volle therapeutisch inhibierende Wirkung.

Metronidazol konnte 1-2 Stunden nach der letzten oralen Einnahme von 3*250 mg über einen Zeitraum von fünf Tagen sicher das Bakterienwachstum von *P.g.* (roter Komplex), *T.d.* (roter Komplex) und *T.f.* (roter Komplex) in der Gingivalflüssigkeit hemmen. Damit inhibierte Metronidazol alle PA-Bakterien des roten Komplexes. Die drei Bakterien sind alle gram (-) obligate Anaerobier und zeigen vergleichbare MIC₉₀*10-Werte. Die benötigten Konzentrationen für eine adäquate bakterielle Wachstumshemmung unterscheiden sich um maximal 2,7 µg/ml – 5 µg/ml.

Zur vereinfachten Darstellung der Antibiotika mit Gewebekonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (behelfsweise im Speichel) \geq der $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte für die zehn PA-Bakterien wurde eine schematische Übersichtstabelle erstellt. Die grau hinterlegten Werte kennzeichnen wiederum die in vivo Gewebekonzentrationen kurz unterhalb der $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte (Tab. 28).

Tabelle 28: Wirkspektrum relevanter Antibiotika für die 10 PA-Bakterien

Antibiotikum	<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>	<i>T.f.</i>	<i>T.d.</i>	<i>P.i.</i>	<i>P.m.</i>	<i>F.n.</i>	<i>C.r.</i>	<i>E.c.</i>	<i>C.s.</i>
Tetracyclin	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
Amoxicillin/Clavulansäure	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Metronidazol	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Minocyclin	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-
Clarithromycin	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
Doxycyclin	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Amoxicillin	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+

Tabelle 28 fasst die Ergebnisse zum Wirkspektrum der relevanten Antibiotika gegenüber den zehn untersuchten PA-Bakterien zusammen und ist folgendermaßen zu interpretieren:

- ° „weiß“ hinterlegte Felder mit (+): Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (im Speichel bei Clarithromycin) \geq $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte des PA-Bakteriums:

Antibiotikum besitzt therapeutische Relevanz.

- ° „weiß“ hinterlegte Felder mit (-): Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (im Speichel bei Clarithromycin) $<$ $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte des PA-Bakteriums:

Antibiotikum besitzt keine therapeutische Relevanz.

- ° „grau“ hinterlegte Felder mit (+): Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (im Speichel bei Clarithromycin) \approx $MIC_{90} \cdot 10$ -Werte des PA-Bakteriums:

Antibiotikum verbleibt als nachrückende Option

3.10 Empfohlenes Antibiotika-Regime

Durch die Zusammenführung der Daten aus den Tabellen 9 und 10 sowie Tabelle 28 konnten für jede der 19 Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ die wirksamen Antibiotika zur PA-Therapie identifiziert werden. Zur übersichtlicheren Darstellung in Tabelle 22 wurde die schematische Auswertung aus der Tabelle 9 übernommen. Hinter jede Bakterienkonstellation mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ wurde die Antibiotikaempfehlung eingefügt.

Die Antibiotikaregime wurden so gewählt, dass sie alle PA-Bakterien innerhalb einer Bakterienkonstellation inhibieren können:

- **adjuvante Antibiotikatherapie mit Monopräparat:**

Amoxicillin/Clavulansäure wäre bei 5.416/ 50.739 Patientenproben (10,67%) therapeutisch wirksam.

- **adjuvante Antibiotikatherapie mit einer Kombination aus zwei Präparaten:**

Amoxicillin/Clavulansäure+ Metronidazol wären bei 45.323/ 50.739 Patientenproben (89,33%) therapeutisch wirksam.

Tabelle 22: Adjuvante Antibiotikaregime für die 19 Bakterienkonstellationen mit einer Häufigkeit \geq 1%

Anzahl von Gesamt	Prozent	A.a.	P.g.	T.f.	T.d.	P.i.	P.m.	F.n.	C.r.	E.c.	C.s.	adjuvante Antibiotika
12028	17,25%		x	x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
9981	14,31%		x	x		x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
5947	8,53%			x		x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
3451	4,95%			x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
3373	4,84%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
2207	3,16%	x	x	x		x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
1305	1,87%		x	x		x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
1292	1,85%		x	x	x		x	x		x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
1251	1,79%	x		x	x		x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
1218	1,75%			x	x		x	x		x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
1193	1,71%			x			x	x		x	x	Amoxicillin/Clavulansäure
1168	1,67%		x	x			x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure
1122	1,61%						x	x		x	x	Amoxicillin/Clavulansäure
1115	1,60%			x			x	x		x	x	Amoxicillin/Clavulansäure
943	1,35%	x		x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
904	1,30%		x	x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
818	1,17%			x			x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure
727	1,04%		x	x	x		x	x	x	x		Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
696	1,00%		x	x	x	x	x	x	x	x	x	Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol
19 Bakterienkonstellationen \geq 1% Häufigkeitswahrscheinlichkeit bei 69.740 klinischen Isolaten												
72,75% aller Patientenproben innerhalb 19 Bakterienkonstellationen												
50.739 aller Patientenproben innerhalb 19 Bakterienkonstellationen von 69.740 Patientenproben												

4. Diskussion

4.1 Fragestellung

Aufgrund der Einflussnahme auf das gesamte humane Mikrobiom, des Zuwachses an Antibiotikaresistenzen und der medikamenteninduzierten unerwünschten Nebenwirkungen wird der Einsatz adjuvanter Antibiotika in der systematischen PA-Therapie kontrovers diskutiert. Die Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ (Bundesministerium für Gesundheit 2015, Bundesministerium für Ernährung 2015, Bundesministerium für Bildung und Forschung 2015) schreibt zu diesem Thema: „Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen ist ein natürlicher Vorgang, der seit Therapiebeginn in den 1940er Jahren stetig zugenommen hat. Ein übermäßiger oder unsachgemäßer Gebrauch beschleunigt den Anstieg der Resistenzlage. Resistenzraten für gram (-) Erreger steigen europaweit deutlich. Deutschland hat im europäischen Vergleich einen mittleren bis geringen Antibiotikaverbrauch, im ambulanten Sektor ist dieser seit 2007 stabil. Es werden aber gerade im ambulanten Bereich häufiger Reserve-/ und Breitspektruman-tibiotika genutzt.“

2004 stellten Beikler et al. erstmals die Frage nach Auswahlstrategien, die es dem Kliniker ermöglichen, spezifische Antibiotika in der PA-Therapie einzusetzen und somit eine empirische Antibiotikaauswahl zu vermeiden. Dazu bestimmten die Autoren die Erreger in den PA-Taschen. In den Poolproben von 774 PA-Patienten mit unterschiedlichen PA-Erkrankungen analysierten sie die Häufigkeit des Auftretens der Hauptpathogene *E.c.*, *T.f.*, *P.i.*, *P.n.*, *P.g.* und *A.a.* in spezifischen Bakterienprofilen. Sie identifizierten bei einem Cut-Off-Wert von 3% neun Major- (Häufigkeit \geq 3%) und 38 Minor-komplexe (Häufigkeit $<$ 3%). Zehn orale Antibiotikaregime erwiesen sich bei 46 möglichen Bakterienkonstellationen als wirksam (Beikler et al. 2004).

2012 analysierten Veloo et al. die Entwicklung der MIC₉₀-Werte von PA-Bakterien gegenüber in der Zahnmedizin gängigen Antibiotika in den Niederlande in einem Zeitraum von sieben Jahren (Van Winkelhoff et al. 2005). Deutlich wurde, dass die MIC₉₀-Werte von klinischen *A.a.*-Isolaten gegenüber den Wirkstoffen Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin und Metronidazol um 150-300% zugenommen hatten (Veloo et al. 2012). Diese Daten belegen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Erhebung der Sensitivität und Resistenzentwicklung gegenüber häufig verordneten, oralen Antibiotika in der Parodontologie.

4.2 Methodisches Vorgehen

4.2.1 Literaturrecherche

Für die Recherche nach verwertbaren Daten wurden die medizinischen Datenbanken „Cochrane oral Health Group“, „MEDLINE“ und „EMBASE“ verwendet. Die Suche fand mit Hilfe zweier MeSH-Terms statt und wurde durch eine händische Recherche unterstützt. Ein Nachteil der Schlagwortsuche ist die mögliche Exklusion relevanter Literatur. Aktuell ist die Datenlage zu den in vivo Antibiotikakonzentrationen in parodontalen und oralen Geweben überschaubar.

4.2.2 Klinische Probenentnahme

Für die Erstellung der Datenbank wurden 69.740 Erstanalysen ausgewertet. Die Probenentnahme (Poolprobe) erfolgte *alio loco* durch (zahn)-ärztliches Personal oder zahnmedizinische Fachangestellte. Ein möglicher Fehler bei der Probengewinnung ist die fehlende Einführung der Papierspitzen bis zum Sulkusboden der Zahnfleischtasche. Eine mögliche Folge ist eine geringere Zahl an PA-Hauptpathogenen in der Probe und von der tatsächlichen bakteriellen Zusammensetzung abweichende Messwerte.

4.2.3 Erregerdiagnostik der Patientenproben

Das zur Erregerdiagnostik in den Patientenproben verwendete Testsystem „micro-IDent[®] plus 11“ (Hain-Lifescience GmbH) beruht auf einem semiquantitativen Reverse-Hybridisierungsverfahren mit vorgeschalteter PCR. Die Auswertung erfolgt qualitativ und semi-quantitativ. Da keine quantitative real-time Polymerase-Kettenreaktion (qrt-PCR) als Analyseverfahren genutzt wird, können bakterielle Belastungen nicht exakt bestimmt werden. Vielmehr werden Logarithmusstufen dargestellt, bei denen der bakterielle Shift nach erfolgter PA-Therapie gut zwischen Erst- und Kontrollanalyse dargestellt werden kann. Bei Durchführung einer qrt-PCR wird neben der PCR auch die gesamte gewonnene Bakterienmenge weitestgehend exakt ausgezählt. Dadurch erfolgt die Auswertung qualitativ und quantitativ. Aussagekräftige und vergleichbare Ergebnisse können jedoch nur analysiert werden, wenn die Ausgangsmenge des Probenmaterials vorher genau kalibriert wird. Als Probenentnahmematerial eignen sich Papierspitzen dafür nicht. Zusammenfassend können, wegen der Schnelligkeit ihrer Abarbeitung und hoher Sensitivitäts- wie Spezifitätsraten, kommerzielle PCR-Systeme für orale mikrobiologische Diagnostik empfohlen werden (Gamboa et al. 2014).

PA-Erkrankungen sind Mischinfektionen mit vornehmlich anaeroben Pathogenen. Die Kultivierung von Anaerobiern ist fehleranfällig, da eine inkorrekte Probenentnahme und ein ungeeigneter Transport die Anzahl an vitalen Keimen im Probenmaterial reduziert (Schwenzer und Ehrenfeld 2009). Die Bakterien müssen unter Ausschluss von Sauerstoff in einem geeigneten Transportmedium und ohne Zeitverzögerung dem Labor übermittelt werden. Ein standardisierter Einsatz in der zahnärztlichen Praxis ist aufgrund der hohen Arbeitsintensivität und Kosten kaum möglich.

4.2.4 Multiplikation MIC₉₀-Werte um Faktor 10

Die Literaturdaten zu den MIC₉₀-Werten der 14 häufig in der Zahnmedizin verwendeten systemischen Antibiotika für die zehn zu untersuchenden PA-Bakterien wurden mit dem Faktor 10 multipliziert. Dieses Vorgehen basiert auf dem Befund, dass in vitro erhobene MIC₉₀-Werte nicht auf die in vivo Situation übertragbar sind (Eick et al. 1999, Eick et al. 2004, Müller et al. 2011, Poulet et al. 1999). Aufgrund der hohen Spezies-Diversität innerhalb von Biofilmen und der komplexen Natur bakterieller Plaque ist die Effizienz von Antibiotika in vivo deutlich reduziert (Eick et al. 1999, Eick et al. 2004). Zudem können MIC₉₀-Werte von planktonischen Bakterien ohne Quantifizierung der Bakterienmenge nicht auf bakterielle Pathogene im Biofilm transferiert werden.

Larsen (2002) untersuchte den Einfluss der dreidimensionalen Anordnung und des quantitativen Vorkommens von Bakterien auf MIC₉₀-Werte anhand von Strukturvarianten von *P.g.*. Niedrig konzentrierte planktonische *P.g.*-Isolate zeigten signifikant geringere MIC₉₀-Werte als planktonische *P.g.*-Isolate in einer Konzentration entsprechend dem Biofilm-Modell. Der Unterschied zu den MIC₉₀-Werten von *P.g.* im Unispezies-Biofilm (über 48 Stunden gewachsen) war noch deutlicher. Die räumliche Struktur der *P.g.*-Isolate (planktonisch vs. Biofilm) hatte bei gleicher Bakteriendichte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der MIC₉₀-Werte; die MIC₉₀-Werte von *P.g.* im Unispezies-Biofilm lagen maximal um den Faktor 4 über den MIC₉₀-Werten von hoch konzentrierten, planktonischen *P.g.*-Isolaten.

Nutzt man diese Erkenntnisse, scheint die Multiplikation der MIC₉₀-Werte um den Faktor 10 als angemessen, um eine in vivo Situation zu simulieren.

4.3 Analyse der Ergebnisse

4.3.1 Abgleich der in vitro MIC₉₀*10-Werte relevanter Antibiotika mit in vivo Antibiotikakonzentrationen in oralen Zielgeweben

Als primäres orales Zielgewebe wurde Gingivalflüssigkeit ausgewählt, da dieses Kompartiment den Hauptort der bakteriellen Kolonisation darstellt. Zudem fungiert Gingi-

valflüssigkeit als Schnittstelle in der Kommunikation zwischen der supragingivalen und der subgingivalen Bakterienflora in der Mundhöhle.

Mit Ausnahme von Clarithromycin wurden für alle Antibiotika Angaben zu den vivo Maximalkonzentrationen für Gingivalflüssigkeit gefunden: 1,3µg/ml +/- 0,8µg/ml für Erythromycin (Stephen et al. 1980); 8,16µg/ml für Spiramycin (Rotzetter et al. 1994); 8,82µg/ml +/- 1,25µg/ml für Azithromycin (Lai et al. 2011); 14,05µg/ml für Amoxicillin (Tenenbaum et al. 1997); 0,6µg/ml +/- 0,5µg/ml für Ampicillin (Stephen et al. 1980); 14,05µg/ml für Amoxicillin/Clavulansäure (Tenenbaum et al. 1997); 5,6µg/ml – 18,6µg/ml für Tetracyclin (Gordon et al. 1980); 15,89µg/ml +/- 3,12µg/ml für Minocyclin (Ciancio et al. 1980); 3µg/ml - 10µg/ml für Doxycyclin (Pascale et al. 1986); 3,9µg/ml +/- 0,45µg/ml für Ciprofloxacin (Tezel et al. 2005); keine in vivo Angaben in oralen Zielgeweben für Moxifloxacin; 2,2µg/ml +/- 1,1µg/ml für Clindamycin (Sakellari et al. 2000) und 21,78µg/ml für Metronidazol (Van Oosten et al. 1986). Für Clarithromycin fehlten entsprechende Angaben in der Gingivalflüssigkeit; alternativ wurden daher die im Speichel (2,72µg/ml +/- 0,87µg/ml) verwendet (Wüst und Hardegger 1993).

Die ermittelten Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (bzw. Speichel) für die 14 untersuchten Antibiotika lagen alle unter 22µg/ml. Auf dieser Basis konnten relevante Antibiotika identifiziert werden. Um die untersuchten Bakterien effizient zu hemmen waren MIC₉₀*10-Werte im Bereich von > 0,1µg/ml bis < 22µg/ml erforderlich.

4.3.2 Exkludierte antibiotische Wirkstoffe

Die Klassifizierung eines antibiotischen Wirkstoffs als therapeutisch relevant, basiert in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich auf Literaturwerten. Durch die im in vitro Biofilm nicht darstellbare Immunantwort des Wirts, kann ein additiver Effekt zwischen Immunreaktion und systemischer Antibiose nicht ausgeschlossen werden (Beli-basakis und Thurnheer 2004). Der rationale Umgang mit Antibiotika fußt auf den drei Parametern definierte Indikation, Wirksamkeit gegen das zu therapierende Erregerspektrum und mögliche Nebeneffekte (Isla et al. 2005).

Sieben Wirkstoffe wurden aufgrund ihres eingeschränkten Indikationsspektrums oder ihres ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles als mögliche adjuvante Antibiotika exkludiert:

- **Erythromycin** erreicht eine therapeutische Relevanz nur für das Bakterium *C.r.* bei in vitro MIC₉₀*10-Werten von 1,2µg/ml - 5µg/ml und in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit von 1,3µg/ml +/- 0,8µg/ml.
- Die feste Wirkstoffkombination **Spiramycin/ Metronidazol** erreicht eine therapeutische Relevanz für die Bakterien *P.g.* und *P.i.* mit in vitro MIC₉₀*10-Werten

von 2µg/ml und 1µg/ml. Die in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit liegen bei 8,16µg/ml.

- **Azithromycin** erreicht eine therapeutische Wirkung für die Bakterien *C.r.* und *C.s.* mit in vitro MIC₉₀*10-Werten von 7,8µg/ml und 3,9µg/ml. In vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit betragen 8,82µg/ml +/- 1,25µg/ml.
- **Ampicillin und Clindamycin** erzielen in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit oder in anderen oralen Zielgeweben, die bei keinem der zehn PA-Bakterien therapeutisch wirksam wären.
- **Ciprofloxacin und Moxifloxacin** sind Vertreter der Fluorchinolone und unterliegen den am 08.04.2019 veröffentlichten „Rote-Hand-Brief“ mit Informationen zur Nutzen-Risikoabwägung, Indikationseinschränkung und Handlungsempfehlungen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019).

4.3.3 Therapierelevante systemische Antibiotika bei PA-Erkrankungen

Makrolidantibiotika

Von vier in der vorliegenden Dissertation untersuchten Makrolidantibiotika wurde nur **Clarithromycin** als relevant für eine adjuvante Antibiose im Rahmen einer PA-Therapie identifiziert. Die erreichbaren in vivo Konzentrationen im Speichel (Daten für Gingivalflüssigkeit liegen in der Literatur nicht vor) erwiesen sich für die PA-Hauptpathogene *C.s.*, *C.r.* und *P.i.* als ausreichend. Für *P.g.* liegen die in der Literatur gefundenen in vivo Konzentrationen im Speichel knapp unterhalb den in vitro MIC₉₀*10-Werten. Clarithromycin wird ein breites antimikrobielles Wirkspektrum attestiert (Burell und Walters 2008). Die vorliegenden Daten bestätigen die Literaturbefunde, dass es sowohl gegen die gram (-) fakultativen Anaerobier *C.s.* und *C.r.* als auch gegen das gram (-) obligat anaerobe Pathogen *P.i.* therapeutisch wirksam ist.

Aminopenicilline

Amoxicillin erweist sich als wirksam für die PA-Hauptpathogene *C.r.*, *P.m.* und *P.g.*. Für die Bakterien *E.c.* und *C.s.* liegen die Literaturdaten zu in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit knapp unterhalb den MIC₉₀*10-Werten. Ein Charakteristikum von Amoxicillin ist seine Instabilität gegenüber bakteriellen β-Laktamasen (Fricker et al. 1979). Als mögliche Konsequenz sollte vor der Behandlung mit einem β-Laktam Antibiotikum ohne β-Laktamaseinhibitor geprüft werden, ob die beteiligten Bakterien β-Laktamasen bilden (Eick et al. 1999).

Amoxicillin/Clavulansäure erweist sich für die PA-Hauptpathogene *C.s.*, *C.r.*, *P.m.*, *T.f.* und *P.g.* als wirksam. Für die Bakterien *E.c.*, *P.i.*, *F.n.* und *A.a.* liegen die Litera-

turdaten zu den in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit knapp unterhalb den in vitro MIC₉₀*10-Werten. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse, dass das Wirkspektrum von Amoxicillin/Clavulansäure obligate und fakultative Anaerobier beinhaltet und ein effektives Medikament in der antimikrobiellen Therapie wie Prophylaxe vieler anaerober Infektionen darstellt (Koeth et al. 2004). *T.d.* ist laut den vorliegenden Befunden das einzige der untersuchten PA-Bakterien, das nicht durch die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure inhibiert werden kann. Damit zeigt Amoxicillin/Clavulansäure im vorliegenden Setting die größte therapeutische Breite.

Laut Sedlacek und Walker (2007) reduziert sich die Zellanzahl in unterschiedlichen Wachstumsstadien von Biofilmen unter Amoxicillin/Clavulansäure und Amoxicillin/Metronidazol. Dagegen fanden Winkel et al. (1999) bei adjuvanter Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure bei 21 chronischen PA-Patienten (Augmentan® 500mg/125mg, 1-1-1, oral, über 10 Tage) nach mechanischem Debridement keinen zusätzlichen klinischen und/oder mikrobiologischen Effekt. Interessant ist, dass die adjuvante Antibiose erst 6 Wochen nach geschlossenem Debridement erfolgte. Zu Beginn der Einnahme des Antibiotikums oder des Placebos erfolgte ein Scaling und Root Planing nur bei blutenden Zahnfleischtaschen oder Taschentiefen \geq 3mm. Damit fehlt eine vergleichbare Ausgangssituation bei den Probanden. Möglicherweise hat sich bei den Patienten in den nicht behandelten Zahnfleischtaschen subgingival ein Biofilm etabliert, der den Effekt von Augmentan® reduziert haben könnte. Zudem kann das Antibiotikum im individuellen Therapieerfolg gescheitert sein, weil durch fehlende Erregerdiagnostik ein möglicherweise suboptimales Antibiotikum verabreicht wurde (Beikler et al. 2004).

Tetracycline

Tetracyclin erweist sich für die PA-Hauptpathogene *P.m.* und *T.f.* als wirksam. Für die Bakterien *E.c.* und *C.s.* liegen die Literaturdaten zu den in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit knapp unterhalb den in vitro MIC₉₀*10-Werten. Tetracyclin zeigt von den untersuchten relevanten Antibiotika das schmalste Wirkspektrum. Resistenzverhalten für das Antibiotikum wird in der Literatur zwischen 8 - 17,8% beschrieben (Goldstein et al. 2002). Die fehlende Aktivität gegen einen Großteil der PA-Bakterien scheint das hohe Resistenzauftreten zu bestätigen.

Minocyclin erweist sich für die PA-Hauptpathogene *E.c.*, *C.r.*, *P.i.*, *F.n.* und *P.g.* als wirksam. Für das Bakterium *A.a.* liegen die in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit laut Literatur knapp unterhalb dem in vitro MIC₉₀*10-Wert. Minocyclin

erweist sich hinsichtlich seiner pharmakokinetischen Eigenschaften Tetracyclin und Doxycyclin als überlegen (Ciancio et al. 1980). Dazu passt der Befund der vorliegenden Arbeit, dass Minocyclin unter den Tetracyclinen das breiteste Wirkspektrum ähnlich dem von Amoxicillin/Clavulansäure aufweist. Sowohl die gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.*, *F.n.* und *P.g.* als auch die gram (-) fakultativen anaeroben Bakterien *E.c.* und *C.r.* reagieren sensitiv auf Minocyclin. Zudem stellt Minocyclin eine Behandlungsoption in der adjuvanten systematischen PA-Therapie für das Bakterium *A.a.* dar.

Doxycyclin erweist sich als wirksam gegen alle Vertreter des orangenen Komplexes (*P.i.*, *P.m.* und *F.n.*). Interessanterweise liegen die MIC₉₀*10-Werte für beide gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.* und *F.n.* deutlich unterhalb des MIC₉₀*10-Wertes für das gram (+) obligat anaerobe PA-Bakterium *P.m.*.

Nitroimidazole:

Metronidazol erweist sich als wirksam gegen die Vertreter des roten Komplexes *T.f.*, *T.d.* und *P.g.*. Zahlreiche Studien belegen die exzellente Aktivität von Metronidazol gegen obligate Anaerobier (Buchmann et al. 2003, Isla et al. 2005, Poulet et al. 1999, Sedlacek und Walker 2007, Van Oosten et al. 1986). Interessanterweise besitzt Metronidazol keinen therapeutischen Effekt gegen das gram (+) obligat anaerobe PA-Bakterium *P.m.*, noch gegen die beiden gram (-) obligaten Anaerobier *P.i.* und *F.n.*. Die drei PA-Bakterien gehören nach Einteilung von Socransky dem orangenen Komplex an.

Betont werden sollte, dass Metronidazol das einzige in dieser Dissertation untersuchte Antibiotikum ist, das *T.d.* adäquat inhibieren kann. Diverse Autoren beschreiben die ausbleibende oder reduzierte Wirkung von Metronidazol auf fakultative Anaerobier und capnophile Bakterien (Chan und Chan 2003, Giedrys-Leeper et al. 1985, Koeth et al. 2004, Sedlacek und Walker 2007). In der vorliegenden Studie bestätigt sich die fehlende Therapieeffizienz von Metronidazol gegen die gram (-) fakultativen Anaerobier *E.c.*, *C.s.*, *C.r.* und *A.a.*. Die Behandlung eines 10-Spezies Biofilms mit 15µg/ml Metronidazol über 24 Stunden zeigte in einer Studie keinen signifikanten Effekt auf die absolute Bakterienmenge oder spezifische Biofilmkomposition (Belibasakis und Thurnherr 2014).

4.3.4 Major- und Minorkomplexe

Die Hypothese einer hohen Diversität der Bakterienkonstellationen vor allem im unteren Häufigkeitsbereich wird durch die vorliegende Auswertung der klinischen Datenbank bestätigt. Nach der Elimination von suspekten Daten (systematische Fehlersuche) verbleiben 69.740 klinische Patientenproben für die Datenanalyse. Zur Differenzierung von Major- und Minorkomplexen wurde der Häufigkeitsgrenzwert des Auftretens einer Bakterienkonstellation bei 1% festgelegt. 19 Bakterienkonstellationen mit insgesamt 50.739 Patientenproben (72,75%) wurden als Majorkomplexe (Häufigkeit \geq 1%) identifiziert. Der extrem kleine Wert an Komplexvarianten für ein Patientenkollektiv von fast 51.000 Patientenproben lässt die Existenz von Paarungsmustern vermuten. Die untersuchten Hauptpathogene scheinen in einer hohen Frequenz in definierten bakteriellen Zusammensetzungen vorzukommen. In den Minorkomplexen (Häufigkeit $<$ 1%) traten bei 19.001 Patientenproben (27,25%) dagegen 468 Bakterienkonstellationen auf. Damit überschreitet die Anzahl der Minorkomplexe die der Majorkomplexe um 2463%.

Aufgrund der Vielzahl der Bakterienkonstellationen in den Minorkomplexen wurde auf die Auflistung der Bakterienprofile verzichtet. Für den Vergleich der Major- und Minorkomplexe wurde der prozentuale Anteil der für ein bestimmtes PA-Bakterium positiven Proben an der Probenanzahl der Gruppen berechnet. Die Häufigkeit des Auftretens von *A.a.* (15,32% Majorkomplexe vs. 12,93% Minorkomplexe) und *F.n.* (100% Majorkomplexe vs. 98,91% Minorkomplexe) war in beiden Gruppen vergleichbar. Die anderen Bakterien kamen in den Majorkomplexen im Vergleich zu den Minorkomplexen deutlich häufiger vor (*E.c.*: 98,22% vs. 59,25% / *C.s.*: 97,20% vs. 69,44% / *C.r.*: 88,3% vs. 53,84% / *P.i.*: 42,17% vs. 20,35% / *P.m.*: 100% vs. 71,56% / *T.d.*: 89,33% vs. 57,54% / *T.f.*: 97,79% vs. 66,55% / *P.g.*: 68,58% vs. 38,07%).

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation mit den Resultaten der Studie von Beikler et al. (2004) wird durch unterschiedliche Studienparameter erschwert:

- ° Anzahl und Vertreter der untersuchten PA-Hauptpathogene (sechs PA-Bakterien bei Beikler et al.: *E.c.*, *P.i.*, *P.n.*, *T.f.*, *P.g.*, *A.a.* vs. zehn PA-Bakterien in der vorliegenden Dissertation: *E.c.*, *C.s.*, *C.r.*, *P.i.*, *P.m.*, *F.n.*, *T.d.*, *T.f.*, *P.g.*, *A.a.*),

- Häufigkeitsgrenzwert zur Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebenkplexen (3% Beikler et al. / 1% vorliegende Dissertation),
- Größe des Patientenkollektivs (774 Datensätze Beikler et al. / 69.740 Datensätze vorliegende Dissertation).

Interessant ist der fast identische Anteil der Datensätze, die den Major- und Minor-kplexen zugeordnet werden können. Bei Beikler et al. gehörten 73,4% der Proben zu neun Major-kplexen, in der vorliegenden Arbeit ließen sich 72,75% aller Proben 19 Major-kplexen zuordnen. Demnach zeigen in beiden Studien $\frac{3}{4}$ aller untersuchten Patientenproben wenige, oft wiederkehrende Bakterienkonstellationen. Bei Beikler et al. ließen sich 26,6% aller Patientenanalysen 38 bakteriellen Minor-kplexen (< 3% Häufigkeit) zuordnen (Beikler et al. 2004). In der vorliegenden Untersuchung bildeten 27,25% aller Proben 468 Minor-kplexe (< 1% Häufigkeit). Damit zeigten $\frac{1}{4}$ der Proben eine hohe Diversität an bakteriellen Paarungsmustern.

4.3.5 Adjuvante systemische Antibiotika für 19 Major-kplexe

Die zu Beginn der Studie formulierten ersten beiden Hypothesen können vollumfänglich bestätigt werden: Durch Abgleich mit der klinischen Datenbank sowie aus der Literatur bekannten MIC₉₀-Werten und Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit (für Clarithromycin alternativ im Speichel) konnten spezifische Antibiotikaregime identifiziert werden. Dabei wurde kein Antibiotikum/ Antibiotikaregime identifiziert, dass alle zehn PA-Hauptpathogene inhibieren könnte. Die 50.739 Patientenproben der 19 Major-kplexe (>/= 1% Häufigkeit) ließen sich jedoch durch zwei Antibiotikaregime hemmen.

Das Wachstum der Bakterien in jeder zehnten Patientenprobe der Major-kplexe (5.416 von 50.739 Proben) ließe sich durch die feste Kombination aus dem Aminopenicillin Amoxicillin und dem β -Laktamaseinhibitor Clavulansäure hemmen. Der Spirochät *T.d.* wurde in 89,33% aller Patientenproben der 19 Major-kplexe (45.323 von 50.739 Proben) nachgewiesen. *T.d.* ist der einzige PA-Erreger, dessen Wachstum ausschließlich durch das Antibiotikum Metronidazol inhibiert werden könnte. In neun von zehn Patientenproben (45.323 Proben) müssten daher die Wirkstoffe Metronidazol und Amoxicillin/Clavulansäure kombiniert werden, um jeden Erreger innerhalb eines Bakterienprofils effektiv therapieren zu können.

Sonderrolle *Treponema denticola* (*T.d.*)

Da zur Eliminierung von *T.d.* ein zusätzliches Antibiotikum erforderlich wäre, stellt sich die Frage nach der Bedeutung dieses PA-Bakteriums. Drei Mikrobiomanalysen aus

den Jahren 2016 (Diaz et al. 2016), 2017 (Tomas et al. 2017) und 2018 (Chen et al. 2018) beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen *T.d.* und PA. Diaz et al. verglichen subgingivale Mikrobiome von gesunden Probanden und PA-Patienten mittels Hochdurchsatz-16S-rRNA-Gensequenzierungen. Die Bakterienspezies wurden als „gesund-assoziiert“, „PA-assoziiert“ oder als „Kernbakterien“ klassifiziert. Als „Kernbakterien“ galten Spezies, deren quantitatives Vorkommen bei gesunden Probanden und PA-Patienten konstant bleibt. In dieser Studie bestand eine strenge Korrelation zwischen *T.d.* und schweren PA-Verlaufsformen (Diaz et al. 2016). Chen et al. untersuchten subgingivale Plaqueproben von 26 gesunden Probanden und 50 PA-Patienten mittels 16S-rRNA-Metagenom-Analyse. Durch mathematische Mustererkennung und künstliche Intelligenz unter Einsatz neuronaler Netze (deep learning / machine learning) sollte ein Prognosesystem für die PA-Vorhersagbarkeit entwickelt werden. Als Resultat wird der direkt proportionale Zusammenhang von Zunahme an Taschentiefe und klinischen Attachmentverlust (CAL) mit dem vermehrten Vorkommen von allen drei PA-Bakterien des roten Komplexes (*T.f.*, *T.d.*, *P.g.*) abgebildet. Interessanterweise war diese Assoziation für *T.d.* stärker als für *T.f.* (Chen et al. 2018). Die dritte Mikrobiomstudie identifizierte *T.d.* als Biomarker mit einer hohen Vorhersagekraft für eine PA (Tomas et al. 2017).

Frühere bakteriologische Studien belegen eine extrem unterschiedliche Bakterienkomposition in eubiotischen und dysbiotischen Zuständen. Eine mögliche Ursache ist das Auftreten neuer Spezies (PA-Pathogene) im PA-Verlauf, die im eubiotischen Zustand nicht oder kaum vorhanden sind. Alternativ können sich aber auch individuelle Bakterienzusammensetzungen verändern, die zu einer Dysbalance der eubiotischen Bakterienflora führen und somit das Entzündungsgeschehen initiieren und unterhalten (Hajishengallis et al. 2012).

In der Keystone-Pathogen-Hypothese wird *P.g.* als ein Schlüsselbakterium definiert. Allerdings ist dieses Bakterium trotz seiner Fähigkeit sterile Mäuse zu kolonisieren, alleine nicht in der Lage in diesem System eine PA zu initiieren. Folglich ist von einer obligatorischen Beteiligung der kommensalen Bakterienflora auszugehen (Hajishengallis et al. 2011). Keystone-Pathogene sind spezifische Pathogene, die trotz ihres geringen Anteils in PA-assoziierten Biofilmen stark mit der Klinik und dem Knochenverlust der PA-Patienten assoziiert sind. Die vorliegende Auswertung der klinischen Datenbank belegt einen deutlich höheren Anteil an Bakterien des roten Komplexes in den Majorkomplexen im Vergleich zu den Minorkomplexen. Der Unterschied beträgt für *P.g.* 30,51%, *T.f.* 31,24% und *T.d.* 31,79%. Die vorliegenden Befunde deuten an, dass

auch *T.d.* ein Keystone-Pathogen sein könnte. Da das bakterielle Wachstum nur über Metronidazol gehemmt werden kann, unterliegt *T.d.* einem günstigen Selektionsdruck. Möglicherweise können schwere klinische PA-Verlaufsformen als komplexe dysbiotische Erkrankung durch einen spezifischen Angriff auf Schlüsselbakterien therapiert werden, indem die eubiotische bakterielle Balance wiederhergestellt wird.

Adjuvante systemische Antibiotika bei Beikler et al. (2004)

In dieser Studie wurden die Bakterienzusammensetzungen aus 774 klinischen Patientenisolaten in neun Major- und 38 Minorkomplexe eingeteilt. Insgesamt ließen sich mit zehn Antibiotikaregimen 46 Bakterienkonstellationen therapieren: Metronidazol und Amoxicillin bei elf Bakterienprofilen (55% der Patienten), Metronidazol und Amoxicillin/Clavulansäure oder Metronidazol und Ciprofloxacin bei 13 Bakterienprofilen (18,9%), Amoxicillin bei vier Bakterienprofilen (8,3%), Doxycyclin bei zwei Bakterienprofilen (6,1%), Metronidazol bei acht Bakterienprofilen (4,1%), Amoxicillin/Clavulansäure bei drei Bakterienprofilen (2,9%), Clindamycin bei zwei Bakterienprofilen (1,5%), Ciprofloxacin bei zwei Bakterienprofilen (0,4%) und Tetracyclin für ein Bakterienprofil (0,3%) (Beikler et al. 2004).

Mehr als zehn Jahre nach Publikation der Studie von Beikler et al. hat sich die Datenlage bezüglich der Effektivität der Antibiotikaregime deutlich verändert:

- Clindamycin war 2004 bei 1,5% der 774 Patientenproben als Therapeutikum geeignet. In der vorliegenden Dissertation erreicht Clindamycin für keines der untersuchten PA-Pathogene in vivo Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit, die den benötigten MIC₉₀*10-Werten entsprechen.
- Ciprofloxacin erwies sich 2004 als Monopräparat für 0,4% und in Kombination mit Metronidazol für 18,9% der Proben als geeignet. Durch die aktuellen Zulassungsbeschränkungen besteht keine Indikation für den Einsatz von Ciprofloxacin in der Parodontologie.
- 2004 zeigte die feste Kombination Amoxicillin/Clavulansäure in 2,9% aller Patientenisolat eine spezifische Wirkung. In der vorliegenden Arbeit hemmt dieses Regime bei 10,67% der 50.739 Patientenproben der Majorkomplexe das Bakterienwachstum.
- Auch der Anteil der durch eine Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure mit Metronidazol behandelbaren Proben ist in der vorliegenden Arbeit um den Faktor 4,7 größer.

4.3.6 Dosierungsregime und Dosierungsintervalle selektierter Antibiotika

Das Dosierungsregime für die feste Kombination Amoxicillin/Clavulansäure, wurde einer 1997 in Straßburg durchgeführten Studie entnommen. 20 Patienten mit aggressiv verlaufender PA erhielten 10 orale Einzeldosen à 500mg/125mg Augmentin®, 1-1-1, für 3 Tage. Augmentin® besteht aus 500mg Amoxicillin und 125mg Clavulansäure. Eine Stunde nach der ersten oralen Applikation an Tag 0 lag die Konzentration in der Gingivalflüssigkeit für Amoxicillin bei 14,05µg/ml und für Clavulansäure bei 0,40µg/ml. Eine Stunde nach der zehnten oralen Einnahme an Tag 3 betrug die Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit 13,93µg/ml und für Clavulansäure 0,37µg/ml (Tenenbaum et al. 1997).

Legt man die ermittelten MIC₉₀*10-Werte für Amoxicillin/Clavulansäure der vorliegenden Dissertation zu Grunde, lässt sich 60 Minuten nach oraler Erstapplikation das Wachstum der Pathogene *C.s.*, *C.r.*, *P.m.* und *P.g.* effektiv hemmen. Bei MIC₉₀*10-Werten um 20µg/ml reichen die in der Gingivalflüssigkeit erzielbaren Konzentrationen für die Spezies *E.c.*, *P.i.*, *F.n.* und *A.a.* nicht gänzlich aus.

In der Dosierung 500mg/125mg ist das Präparat Amoxicillin/Clavulansäure für die Therapie von folgenden bakteriell verursachten Erkrankungen zugelassen: akute Sinusitis (nach adjuvanter Diagnosestellung), akute Otitis media, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie, Urozystitis, Pyelonephritis, Haut- und Weichteilinfektionen (insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten), Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion sowie Knochen- und Gelenkinfektionen (insbesondere bei Osteomyelitis). Absolut kontraindiziert ist die Einnahme des Medikamentes bei einer Überempfindlichkeit auf Amoxicillin/Clavulansäure oder Penicilline, schweren allergischen Sofortreaktionen gegen ein anderes β-Laktamantibiotikum in der Anamnese (Cephalosporin, Carbapenem, Monobactam), sowie Gelbsucht und/oder Leberfunktionsstörungen in der Anamnese, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurden (Rote Liste® Service GmbH 2019).

Für das Antibiotikum Metronidazol sind nach Literaturlauswertung zwei Dosierungsregime effizient in der Therapie der Bakterien des roten Komplexes (*T.d.*, *T.f.* und *P.g.*). Im Rahmen einer Kooperation von Universitäten in London und Washington erhielten elf Recall-Patienten 15 orale Einzeldosen à 250mg, 1-1-1 über 5 Tage. 1-2 Stunden nach der letzten oralen Applikation an Tag 5 betrug die Konzentrationen in der Gingivalflüssigkeit 13,97µg/ml +/- 9,77µg/ml (Giedrys-Leeper et al. 1985). 2005 erhielt

ten in einer estnischen Studie elf PA-Patienten mit schwerem generalisiertem chronischem Verlauf 500mg Metronidazol oral für minimal 2 Tage, je nach PA-Schweregrad zwei- bis dreimal täglich. Zwei Stunden nach der letzten oralen Applikation betrug die Konzentration in der Gingivalflüssigkeit 12,86µg/ml +/- 7,99µg/ml (Pählka et al. 2005).

Legt man die ermittelten MIC₉₀*10-Werte für Metronidazol der vorliegenden Dissertation zugrunde sind beide Dosierungsregime in der Lage das Wachstum von *T.d.*, *T.f.*, und *P.g.* effizient zu hemmen.

In der Dosierung **250mg per os**, darf Metronidazol ab einem Alter von sechs bei folgenden Indikationen eingenommen werden: Trichomoniasis, Vaginose, Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen des weiblichen Genitale, des Magen-Darm-Trakts sowie des Hals-Nasen-Ohren und Zahn-Mund-Kieferbereichs. In der Dosis von **500mg** erweitert sich das Indikationsspektrum von Metronidazol um folgende bakterielle Erkrankungen: Amöbiasis, Lambliasis, Infektionen mit *Helicobacter pylori* im oberen Magen-Darm-Bereich, Infektionen der Knochen, der Gelenke, der Haut, des Weichteilgewebes, des zentralen Nervensystems (einschließlich Hirnabszess, Meningitis, Sepsis und Endokarditis). Zudem dient es zur Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt. Absolute Kontraindikationen für beide Dosierungen sind Überempfindlichkeiten gegen Metronidazol oder anderer 5-Nitroimidazole, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Infektionen, bei denen andere Arzneimittel wirkungslos sind. Bei schweren Leberschäden, gestörter Blutbildung und Erkrankungen im Bereich des zentralen, sowie peripheren Nervensystems, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Applikation des Antibiotikums durchgeführt werden (Rote Liste® Service GmbH 2019).

4.4 Schlussfolgerung

Die aktuelle S3-Leitlinie „Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie“ betont den verifizierbaren Zusatznutzen einer adjuvanten systemischen Antibiotikagabe im Rahmen einer PA-Therapie (DG PARO und DGZMK 2018). Der von den Fachgesellschaften definierte Indikationsschlüssel für die zusätzliche Applikation eines Antibiotikums (s. Kap. 1.4) wird auf einen großen Pool von PA-Patienten zutreffen.

Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung einer Strategie, mit der es gelingt - bei der zu erwartenden Menge an zukünftig zu verschreibenden Antibioti-

ka/Antibiotikakombinationen - die Gefahr einer Falsch- und/oder Übertherapie zu reduzieren. Die Tatsache, dass PA zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Infektionskrankheiten gehört (Soares et al. 2005), verdeutlicht die Bedeutung der Untersuchung.

Auf der Basis der vorliegenden Datenanalyse wäre die empirische Gabe der Antibiotikakombination Amoxicillin/Clavulansäure und Metronidazol (für *T.d.*) eine mögliche Behandlungsstrategie. In 45.323 von 50.739 Patientenproben der Majorkomplexe hätten mit dieser Antibiose alle PA-Bakterien effektiv gehemmt werden können. 13.483 von 69.740 (5.416 ohne *T.d.* in den Majorkomplexen und 8.067 Patienten ohne *T.d.* in den Minorkomplexen) wären durch eine empirische Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure und Metronidazol übertherapiert worden. Dies entspricht mit 19,3% etwa jedem fünften Patienten.

Als Resultat der vorliegenden Untersuchung kann der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie für eine empirische Applikation von Amoxicillin und Metronidazol (s. Kap. 1.4) nicht entsprochen werden. Die Identifizierung der beteiligten Hauptpathogene und deren Klassifizierung in Bakterienkonstellationen ist klinisch nicht möglich. Für eine optimale und gezielte antimikrobielle Therapie müssen beteiligte Mikroorganismen isoliert und identifiziert werden (Isla et al. 2005). Patienten sollten - falls erforderlich – im Rahmen der systematischen PA-Therapie nach dem Grundsatz der personalisierten Medizin/ Zahnmedizin eine individuelle Antibiose erhalten. Die durch die Literaturauswertung identifizierten, bei den 19 verschiedenen Majorkomplexen potentiell wirksamen Antibiotikaregime müssen in klinischen Studien evaluiert werden. Dies gilt gleichermaßen für die Selektion eines spezifischen Antibiotikums/ einer Antibiotikakombination aus dem vereinfachten Therapieschema.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die aktuelle S3-Leitlinie „Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung“ betont einen verifizierbaren Zusatznutzen einer adjuvanten systemischen Antibiose im Rahmen einer nicht-chirurgischen PA-Therapie bei definierten Indikationen (DG PARO und DGZMK 2018). Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung einer Strategie, mit der es gelingt spezifische Antibiotika in der nicht-chirurgischen PA-Therapie einzusetzen und somit eine empirische Antibiotikagabe – mit der Gefahr einer Falsch- und/oder Übertherapie – zu vermeiden.

Methodik: Durch Abgleich von in einer klinischen Datenbank (69.740 Patientenproben) ermittelten Bakterienkonstellationen sowie aus der Literatur bekannten minimalen Hemmkonzentrationen (MIC_{90}) und Antibiotikakonzentrationen in parodontalen und oralen Zielgeweben konnten möglichst spezifische Antibiotikaregime identifiziert werden.

Ergebnisse: 72,75% (50.739/ 69.740) aller Patientenproben ließen sich 19 bakteriellen Majorkomplexen (Häufigkeit $\geq 1\%$) zuordnen. Die restlichen Patientenproben (27,25%) bildeten 468 Minorkomplexe (Häufigkeit $< 1\%$). Zwei Antibiotikaregime wären in der Lage, das Wachstum der Bakterien in den 19 Hauptkomplexen effektiv zu hemmen: Amoxicillin/Clavulansäure in fünf Majorkomplexen (10,67% aller Patientenproben $\geq 1\%$ Häufigkeit) und Amoxicillin/Clavulansäure mit Metronidazol in 14 Majorkomplexen (89,33% aller Patientenproben $\geq 1\%$ Häufigkeit).

Schlussfolgerung: Die zehn untersuchten PA-Hauptpathogene kommen in mindestens 487 Bakterienkonstellationen bei PA-Patienten vor. Patienten mit einer Major-konstellation lassen sich potentiell durch zwei Antibiotikaregime wirksam behandeln. Durch die hohe Diversität der Minorkomplexe ist die Anwendung eines einheitlichen Antibiotikaregimes nicht zielführend. Zusammenfassend kann empfohlen werden, Patienten individuell nach erfolgter Erregerdiagnostik mit einem spezifischen Antibiotikum/ bzw. einer Antibiotikakombination zu behandeln, falls dieses im Rahmen der systematischen PA-Therapie erforderlich scheint.

6 Summary

Introduction: The actual guideline „Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung“ emphasizes an additional benefit for an adjunctive antibiotic together with mechanical debridement, if clinically indicated (DG PARO and DGZMK 2018). Aim of the dissertation was to initiate a strategy to use specific antibiotics for non-surgical perio-treatment and to avoid empirical antibiotics – to reduce the risk of an overtreatment or a wrong therapy.

Methods: The comparison of possible bacteria constellations extracted from a clinical data base (69,740 patient samples) as well as published minimal inhibitory concentrations (MIC₉₀) and antibiotic concentrations in periodontal and oral tissues, could identify specific antibiotic regimens.

Results: 19 major pathogen complexes (each $\geq 1\%$ of all patients) could be identified in 72.75% of all patient samples. In addition to that, 468 minor pathogen complexes (each $<1\%$ of all patients) were detected in 27.25% of all patient samples. Two different antibiotic regimens were found to be specific for the 19 major pathogen complexes: for five major pathogen complexes amoxicillin/clavulanic acid (i.e. 10.67% of all major pathogen complexes) and for 14 major pathogen complexes amoxicillin/clavulanic acid and metronidazole (i.e. 83.33% of all major pathogen complexes).

Conclusion: The results of this study show that a minimum of 487 possible bacteria constellations (formed by the 10 pathogens) can be found in subjects with periodontitis. Two different antibiotic regimens target specifically 50,739/ 69,740 patient samples (each $\geq 1\%$ of all patients). Due to the high diversity of 468 minor pathogenic complexes (each $<1\%$ of all patients) an uniform antibiotic regimen cannot be specified. In summary it is recommended to treat subjects with periodontitis individually with a specific antibiotic specified by microbiological testing if clinically indicated.

7 Literaturverzeichnis

1. Abu Fanas SH, Drucker DB, Hull PS (1991) Amoxicillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. *J Dent.* 19:97-99.
2. Ardila CM, Lopez MA, Guzman IC (2010) High resistance against clindamycin, metronidazole and amoxicillin in *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolates of periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15(6):947-951.
3. Axellson A, Lindhe J (1981) The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 8(4):281-294.
4. Beikler T, Prior K, Ehmke B, Fleming TF (2004). Specific antibiotics in the treatment of periodontitis – a proposed strategy. *J Periodontol.* 75(1):169-175.
5. Belibasakis GN, Thurnheer T (2014) Validation of antibiotic efficacy on in vitro subgingival biofilms. *J Periodontol.* 85(2):343-348.
6. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S (1999) Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 70(9):960-966.
7. Britt MR, Pohlod DJ (1986) Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol.* 57(2):104-107.
8. Buchmann R, Müller RF, Van Dyke TE, Lange DE (2003) Change of antibiotic susceptibility following periodontal therapy. A pilot study in aggressive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 30(3):222-229.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019) Fluorchinolone. [Online im Internet.] URL: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Fluorchinolone/node.html;jsessionid=B1558F9B3A2189A7E6CFF77009BBCDF5.2-cid.35> [Stand: 01.06.2020, 18:35].
10. Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat (2016) Pressemitteilung: Mehr Asylanträge in Deutschland als jemals zuvor. [Online im Internet.] URL: <https://www.bmi.bund.de> [Stand: 20.07.2020, 19:20].
11. Bundesministerium für Gesundheit (2018) Antibiotika-Resistenzen. [Online im Internet.] URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/antibiotika-resistenzen.html> [Stand: 01.06.2020, 18:40].
12. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015) DART 2020. [Online im Internet.] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf

[Stand: 01.06.2020, 18:50].

13. Burell RC, Walters JD (2008) Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. *J Periodontol.* 79(9):1712-1718.
14. Cercenado E, Cercenado S, Bouza E (2003) In vitro activities of tigecycline (GAR-936) and 12 other antimicrobial agents against 90 *Eikenella corrodens* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(8):2644-2645.
15. Chan Y, Chan C-H (2003) Antibiotic resistance of pathogenic bacteria from odontogenic infections in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 36(2):105-110.
16. Chen W-P, Chang S-H, Tang C-Y, Liou M-L, Tsai S-JJ, Lin Y-W (2018) Composition analysis and feature selection of the oral microbiota associated with periodontal disease. *BioMed Res Int* 2018:3130607.
17. Ciancio SG, Mather ML, McMullen JA (1980) An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. *J Periodontol.* 51(9):530-534.
18. Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD (1982) The effect of short-term administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol.* 53(9):557-561.
19. Citron DM, Appleman MD (2001) Comparative in vitro activities of ABT-773 against 362 clinical isolates of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(1):345-348.
20. Conway TB, Beck FM, Walters JD (2000) Gingival fluid ciprofloxacin levels at healthy and inflamed human periodontal sites. *J Periodontol.* 71(9):1448-1452.
21. Daeschlein G, Hoehne C, Assadian O, Daxboeck F, Mehl C, Kramer A, Kekole AS (2006) In vitro activity of linezolid against clinical isolates of *Fusobacterium* spp.. *J Antimicrob Chemother.* 58(4):789-793.
22. DG PARO (2016) Offizielle Stellungnahme DG PARO zur fünften Mundgesundheitsstudie.
[Online im Internet.] URL: https://www.dgparo.de/presse/presse_detail/article-57baa224aa668
[Stand: 01.06.2020, 19:01].
23. DG PARO, DGZMK (2018) S3-Leitlinie: Systematische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie.
[Online im Internet.] URL: <https://www.dgparo.de/media/download-5be5ebd42e16d>
[Stand: 01.06.2020, 19:15].
24. DGZMK, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (2007) Positionspapier: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe* 1:243-250.
25. Diaz PI, Hoare A, Hong B-Y (2016) Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Disease. *J Calif Dent Assoc.* 44(7):421-435.
26. Ednie L, Shapiro S, Appelbaum PC (2007) Antianaerobe activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 58(1):133-136.

27. Eick S, Pfister W, Straube E (1999) Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents*. 12(1):41-46.
28. Eick S, Pfister W (2004) Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. *J Periodontol*. 75(10):1327-1334.
29. Eick S, Selmann T, Pfister W (2004) Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm – an in vitro study. *J Clin Periodontol*. 31(5):376-383.
30. Escalante MG, Eubank TD, Leblebicioglu B, Walters D (2015) Comparison of azithromycin and amoxicillin prior to dental implant placement: an exploratory study of bioavailability and resolution of postoperative inflammation. *J Periodontol*. 86(11):1190-1200.
31. European Federation of Periodontology (2018) Manifesto – Perio and General Health.
[Online im Internet.] URL: https://www.efp.org/efp-manifesto/EFP_manifesto_display_2018.pdf
[Stand:01.06.2020, 19:20].
32. Fassbender M, Lode H, Schiller C, Andro R, Goetschi B, Borner K, Koeppe P (1995) Comparative pharmacokinetics of macrolide antibiotics and concentrations achieved in polymorphonuclear leukocytes and saliva. *Clin Microbiol Infect*. 1(4):235-243.
33. Forlenza SW, Newman MG, Horikoshi AL, Blachman U (1981) Antimicrobial susceptibility of Capnocytophaga. *Antimicrob Agents Chemother*. 19(1):144-146.
34. Fosse T, Madinier I, Hitzig C, Charbit Y (1999) Prevalence of β -lactamase-producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunol*. 14(6):352-357.
35. Frias-Lopez J, Duran-Pinedo A (2012) Effect of periodontal pathogens on the metatranscriptome of a healthy multispecies biofilm model. *J Bacteriol*. 194(8):2082-2095.
36. Fricker U, Osborn JF, Wüst J (1979) Bestimmung der Serum- und Speichelkonzentrationen von Clindamycin (Dalacin C) und Amoxicillin (Clamoxyl). *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*. 89(8):738-747.
37. Gamboa F, Acosta A, Garcia DA, Velosa J, Araya N, Ledergerber R (2014) Occurrence of Porphyromonas gingivalis and its antibacterial susceptibility to metronidazole and tetracycline in patients with chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam*. 27(3):137-144.
38. Geerdes-Fenge HF, Goetschi B, Rau M, Borner K, Koeppe P, Wettich K, Lode H (1997) Comparative pharmacokinetics of dirithromycin and erythromycin in normal volunteers with special regard to accumulation in polymorphonuclear leukocytes and in saliva. *Eur J Clin Pharmacol* 53(2):127-133.
39. Ghorbia SE, Shah HN, Welsh SG (1989) The influence of peptides on the uptake of amino acids in Fusobacterium; predicted interactions with Porphyromonas gingivalis. *Curr Microbiol*. 19:231-235.

40. Giedrys-Leeper E, Selipski H, Williams BL (1985) Effects of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol.* 12(10):797-814.
41. Ginsburg CM, McCracken GH, Clahsen J, Zweighaft T (1981) Comparative pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin suspensions in infants and children. *Rev Infect Dis.* 3(1):117-120.
42. Goldstein EJC, Citron DM, Hudspeth M, Gerardo SH, Merriam CV (1998) Trovafloxacin compared with levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, azithromycin and clarithromycin against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite-wound pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 41(3):391-396.
43. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K (1999) Activities of telithromycin compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother.* 43(11):2801-2805.
44. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K (2000) Comparative in vitro activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 44(10):2747-2751.
45. Goldstein EJC, CITRON DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K (2000) Comparative in vitro activities of ABT-773 against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft-tissue animal and human bite wound infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 44(10):2525-2529.
46. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez H (2002) In vitro activities of a new des-fluoroquinolone, BMS 284756, and seven other antimicrobial agents against 151 isolates of *Eikenella corrodens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(4):1141-1143.
47. Goldstein EJC, Citron DM, Vagvolgyi AE, Gombert CKE (1986) Susceptibility of *Eikenella corrodens* to newer and older quinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 30(1):172-173.
48. Gonzalez MA, Uribe F, Moisen SD, Fuster AP, Selen A, Welling PG, Painter B (1984) Multiple-dose pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 26(5):741-744.
49. Gordon JM, Walker CB, Goodson JM, Socransky SS (1980) Sensitive assay for measuring tetracycline levels in gingival crevice fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 17(2):193-198.
50. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS (1981a) Tetracycline: levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. *J Periodontol.* 52(10):609-612.
51. Gordon JM, Walker CB, Murphy C, Goodson JM, Socransky SS (1981b) Concentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J Clin Periodontol.* 8(2):117-121.
52. Grenier D (1995) Characterization of the trypsin-like activity of *Bacteroides forsythius*. *Microbiology.* 141(4):921-926.
53. Hain Lifescience et al. (2015) Parodontitisbakterien.

[Online im Internet.] URL: <https://www.micro-ident.de>
[Stand: 21.07.2020]

54. Haffajee AD, Socransky SS (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontol* 2000. 5:78-111.
55. Haffajee AD, Socransky SS (2009) Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol*. 36(2):89-99.
56. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, McIntosh ML, Alsam A, Kirkwood KL, Lambris JD, Darveau RP, Curtis MA (2011) Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 10(5):497-506.
57. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA (2012) The keystone pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 10(10):717-725.
58. Hajishengallis G (2014) Immuno-microbial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and the host response. *Trends Immunol*. 35(1):3-11.
59. Henry J, Turner P, Garland M, Esmieu F (1980) Plasma and salivary concentrations of erythromycin after administration of three different formulations. *Postgrad. Med J* 56(660):707-710.
60. Hill GB, Ayers OM, Kohan AP (1987) Characteristics and sites of infection of *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium timidum*, *Eubacterium brachy*, and other asaccharolytic eubacteria. *J Clin Microbiol*. 25(8):1540-1545.
61. Holt SC, Ebersole JL (2005) *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000. 38:72-122.
62. Institut Deutscher Zahnärzte (2016) DMS V
[Online im Internet.] URL:
https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_v.pdf
[Stand: 01.06.2020, 19:40].
63. Isla A, Canut A, Gascon AR, Labora A, Ardanza-Trevijano B, Solinis MA, Pedraz JL (2005) Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet*. 44(3):305-316.
64. Jacinto RC, Gomes BPFA, Shah HN, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ (2006) Incidence and antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* isolated from mixed endodontic infections. *Int Endod J*. 39(1):62-70.
65. Jain N, Lai PC, Walters JD (2012) Effect of gingivitis on azithromycin concentrations in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 83(9):1122-1128.
66. Kees F, Dehner W, Dittrich W, Raasch W, Grobecker H (1990) Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Doxycyclin. *Arzneim-Forsch/ Drug Res*. 9:1039-1043.
67. Kees F, Wellenhofer M, Grobecker H (1995) Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. *Infection*, 23(3):168-172.
68. Kleinfelder JW, Müller RF, Lange DE (1999) Antibiotic susceptibility of putative per-

- iodontal pathogens in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 26(6):347-351.
69. Koeth LM, Good CE, Appelbaum PC, Goldstein EJC, Rodloff AC, Claros M, Dubreueil LJ (2004) Surveillance of susceptibility patterns in 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 53(6):1039-1044.
 70. Kozjek F, Suturkova LJ, Antolic G, Grabnar I, Mrhar A (1999) Kinetics of 4-fluoroquinolones permeation into saliva. *Biopharm Drug Dispos.* 20(4):183-191.
 71. Kulik EM, Lenkeit K, Chenaux S, Meyer J (2008) Antimicrobial susceptibility of periodontopathogenic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 61(5):1087-1091.
 72. Lai P-C, Ho W, Jain N, Walters JD (2011) Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. *J Periodontol.* 82(11):1582-1586.
 73. Larsen T (2002) Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms on amoxicillin, doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiol Immunol.* 17(5):267-271.
 74. Macuch PJ, Tanner ACR (2000) *Campylobacter* species in health, gingivitis, and periodontitis. *J Dent Res.* 79(2):785-792.
 75. Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J (1997) *Porphyromonas gingivalis* infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infect Immun.* 65(10):3983-3990.
 76. Maezono H, Noiri Y, Asahi Y, Yamaguchi M, Yamamoto R, Izutani N, Azakami H, Ebisu S (2011) Antibiofilm effects of azithromycin and erythromycin on *Porphyromonas gingivalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(12):5887-5892.
 77. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca MR, Blandizzi C, Danesi R, Campa M, Del Tacca M (1997) Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol.* 68(12):1206-1209.
 78. Malizia T, Batoni G, Ghelardi E, Baschiera F, Graziani F, Blandizzi C, Gabriele M, Campa M, Del Tacca M, Senesi S (2001) Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. *J Periodontol.* 72(9):1151-1156.
 79. McCulloch CAG, Birek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkarni G (1990) Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol.* 17(9):616-622.
 80. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A (2002) Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 20(6):451-456.
 81. Milazzo I, Blandino G, Caccamo F, Musumeci R, Nicoletti G, Speciale A (2003) Faropenem, a new oral penem: antibacterial activity against selected anaerobic and fastidious periodontal isolates. *J Antimicrob Chemother.* 51(3):721-725.
 82. Moon JH, Jang EY, Shim KS, Lee JY (2015) In vitro effects of N-acetyl cysteine alone and in combination with antibiotics on *Prevotella intermedia*. *J Microbiol*

53(5):321-329.

83. Moore WEC, Holdeman LV, Cato EP, Smibert RM, Burmeister JA, Ranney RR (1983) Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans. *Infect Immun.* 42(2):510-515.
84. Moore WEC, Holdeman LV, Smibert RM, Hash DE, Burmeister JA, Ranney RR (1982) Bacteriology of severe periodontitis in young adults. *Infect Immun.* 38(3):1137-1145.
85. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U (2002) In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol.* 29(8):736-742.
86. Nakajima T, Okui T, Ito H, Nakajima M, Honda T, Shimada Y, Tabeta K, Akazawa K, Yamazaki K (2016) Microbiological and clinical effects of sitafloxacin and azithromycin in periodontitis patients receiving supportive periodontal therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 60(3):1779-1787.
87. O'Connor BC, Newman HN, Wilson M (1990) Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol.* 61(4):228-233.
88. Oettinger-Barak O, Dashper SG, Catmull DV, Adams GG, Sela MN, Machtei EE, Reynolds EC (2013) Antibiotic susceptibility of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* JP2 in a biofilm. *J Oral Microbiol.* 5:1-8.
89. Pählka ER, Koppel T, Pählka R (2005) Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 32(2):163-166.
90. Paine RT (1966) Food web complexity and species diversity. *AM Nat.* 100(910):65-75.
91. Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies-Somer H (1993) In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Scand J Dent Res.* 101(5):299-303.
92. Pascale D, Gordon J, Lamster I, Mann P, Seiger M, Arndt W (1986) Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol.* 13(9):841-844.
93. Piccolomini R, Bonaventura G, Catamo G, Picciani C, Paolotonio M (1997) In vitro antimicrobial susceptibility of periodontopathic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to roxithromycin and erythromycin. *Oral Microbiol Immunol.* 12(6):366-371.
94. Piccolomini R, Catamo G, Di Bonaventura G (1998) Bacteriostatic and bactericidal in vitro activities of clarithromycin and erythromycin against periodontopathic *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 42(11):3000-3001.
95. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JPH (1999) Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 26(4):261-263.
96. Power ME, Tilman D, Estes JA, Menge BA, Bond WJ, Mills LS, Daily G, Castilla JC, Lubchenco J, Paine RT (1996) Challenges in the quest for keystones. *Bioscience.* 46(8):609-620.

97. Ragazzi E, Fille M, Miglioli PA (2013) Saliva concentration of amoxicillin, erythromycin, and ciprofloxacin in outpatients: a comparison between the young and the elderly. *J Chemother.* 25(2):126-128.
98. Rams TE, Feik D, Slots J (1993) *Campylobacter rectus* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 8(4):230-235.
99. Robert-Koch-Institut (2014) Grundsätze der Antibiotikatherapie. [Online im Internet.] URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsätze-der-Therapie.html> [Stand: 01.06.2020, 20:02].
100. Rodvold KA (1999) Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 37(5):385-398.
101. Roscoe DL, Zemcov SJV, Thornber D, Wise R, Clarke AM (1992) Antimicrobial susceptibilities and β -Lactamase characterization of *Capnocytophaga* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 36(10):2197-2200.
102. Rote Liste® Service GmbH (2019) ROTE LISTE 2019, 59. Ausgabe. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/ Main, 349-350, 330-331.
103. Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G (1994) Kinetics of spiramycin/ metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *J Clin Periodontol.* 21(9):595-600.
104. Rummens J-L, Gordts B, Van Landuyt HW (1986) In vitro susceptibility of *Capnocytophaga* species to 29 Antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 30(5):739-742.
105. Sakellari D, Goodson JM, Socransky SS, Kolokotronis A, Konstantinidis A (2000) Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol.* 27(1):53-60.
106. Schwenzer N, Ehrenfeld M (2009) Zahnärztliche Chirurgie, 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 87.
107. Sedlacek MJ, Walker C (2007) Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol.* 22(5):333-339.
108. Simon C, Stille W (1989) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 7. Auflage. Schattauer Verlag, Stuttgart, 56.
109. Soares GM, Teles F, Starr JR, Feres M, Patel M, Martin L, Teles R (2015) Effects of azithromycin, metronidazole, amoxicillin, and metronidazole plus amoxicillin on an in vitro polymicrobial subgingival biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(5):2791-2798.
110. Socransky SS, Haffajee AD (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 25(2):134-144.
111. Stephen KW, McCrossan J, Mackenzie D (1980) Factors determining the passage of drugs from blood into saliva. *Br J Clin Pharmacol.* 9(1):1-55.

112. Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S, Harrold CQ, Garrett S (1998) The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol.* 69(10):1085-1091.
113. Takahashi N, Ishihara K, Kimizuka R, Okuda K, Kato T (2006) The effects of tetracycline, minocycline, doxycycline and ofloxacin on *Prevotella intermedia* biofilm. *Oral Microbiol* 21(6):366-371.
114. Tanner A, Maiden MF, Macuch PJ, Murray LL, Kent RL Jr. (1998) Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol.* 25(2):85-98.
115. Tanaka K, Kato N, Watanabe K (2000) In vitro activity of an evernimicin derivative, SCH27899, against anaerobic bacteria and *Propionibacterium acnes*. *J Antimicrob Chemother.* 46(3):465-469.
116. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M (1997) Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 24(4):804-807.
117. Tezel A, Yucel O, Orbak R, Kara C, Kavrut F, Yagiz H, Sahin T (2005) The gingival crevicular fluid ciprofloxacin level in subjects with gingivitis and periodontitis, and its effects on clinical parameters. *J Periodont Res.* 40(5):395-400.
118. Tözüm TF, Jildirim A, Caglayan F, Dincel A, Bozkurt A (2014) Serum and gingival crevicular fluid levels of ciprofloxacin in patients with periodontitis. *J AM Dent Assoc.* 135(12):1728-1732.
119. Tomas I, Tomas M, Alvarez 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 Microbiol Immunol.* 22(5):298-303.
120. Tomas I, Regueira-Iglesias A, Lopez M, Arias-Bujanda N, Novoa L, Balsa-Castro C, Tomas M (2017) Quantification by qPCR of pathobionts in chronic periodontitis: development of predictive models of disease severity at site-specific level. *Front Microbiol.* 8:1443.
121. Van Oosten MAC, Notten W, Mikx FHM (1986) Metronidazole concentrations in human plasma, saliva, and gingival crevice fluid after a single dose. *J Dent Res.* 65(12):1420-1423.
122. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M (2005) Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.*;32(8):893-898.
123. Veloo ACM, Seme K, Raangs E, Rurenga P, Singadji Z, Wekema-Mulder G, van Winkelhoff AJ (2012) Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *Int Antimicrob Agents.* 40(5):450-454.
124. Veloo ACM, Welling GW, Degener JE (2011) Antimicrobial susceptibility of clinically relevant gram-positive anaerobic cocci collected over a three-year period in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(3):1199-1203.
125. Wade WG (1996) The role of *Eubacterium* species in periodontal disease and other oral infections. *Microb Ecol Health and Dis.* 9(6):367-370.
126. Wade WG, Slayne MA, Aldred MY (1990) Comparison of identification methods for

asaccharolytical Eubacterium species. *J Med Microbiol.* 33(4):239-242.

127. Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socransky SS (1981) Tetracycline: levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol.* 52(10):613-616.
128. Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA, Murphy JC, Socransky SS (1981) Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 19(5):867-871.
129. Wexell CL, Ryberg H, Sjöberg Andersson W-A, Blomqvist S, Colin P, Bocxlaer JV, Dahlen G (2015) Antimicrobial effect of a single dose of amoxicillin on the oral microbiota. *Clin Implant Dent and Relat Res.* 18(4):699-706.
130. Wexler HM, Molitoris D, John SS, Vu A, Read EK, Finegold SM (2002) In vitro activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(11):3669-3675.
131. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden U (1998) Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 25(11 Pt 1):857-864.
132. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA, Timmerman MF, van der Velden U (1999) Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 26(7):461-468.
133. Yokuyama M, Hinode D, Yoshioka M, Fukui M, Tanabe S, Grenier D, Ito HO (2008) Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. *Oral Microbiol Immunol.* 23(1):55-59.
134. Yogev R, Shulman D, Shulman ST, Glogowski WG (1986) In vitro activity of antibiotics alone and in combination against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 29(1):179-181.
135. Yoshiaki A, Hitoshi N, Masamichi K, Tomomi S, Kenji K, Akira F, Toyoyuki T (1984) Concentrations of ampicillin and cefadroxil in human serum and mixed saliva following a single oral administration of talampicillin and cefadroxil, and relationships between serum and mixed saliva concentrations. *Gen Pharmacol.* 16(3):273-275.
136. Wüst J, Hardegger U (1993) Penetration of clarithromycin into human saliva. *Chemotherapy.* 39(5):293-296.
137. Yu L, Liu H, E L, Wu X, Wang D (2009) Uptake of metronidazole by human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 80(6):993-998.
138. Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika, Europäische Arzneimittelagentur, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019) Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika.
[Online im Internet.] URL:
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=3
[Stand: 01.06.2020, 20:33].

139. Dörfer C, Benz C, Aida J, Campard G (2017) The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *Int Dent J* 67(Suppl 2):14-18.
140. EFP Manifesto. Perio and general health. European Federation of Periodontology 2018;
https://www.efp.org/fileadmin/uploads/efp/Documents/Manifesto/EFP_manifesto_full_version_2018.pdf
141. Graetz C, El-Sayed KF, Sälzer S, Dörfer CE. S3-Leitlinie - Häusliches mechanisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis, DG PARO, Editor. 2018
142. Graetz C, El-Sayed KF, Sälzer S, Dörfer C: Häusliches chemisches Biofilmmangement in der Prävention parodontaler Erkrankungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 2019; 74:134–7
143. Kornman, KS, Page RC, Tonetti MS (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000. 14:33-53
144. Papapanou PN, Sanz M, Burduli N et al (2018) Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45(Suppl 20),162-70.
145. Papapanou PN, Sanz M, Burduli N et al (2018) Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 89 (Suppl 1), 173-182.

Danksagung

Mein gesonderter Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler, für das Überlassen dieses Dissertationsthemas und das mir gegenübergebrachte Vertrauen.

Großen Dank bin ich Frau Professorin Dr. Schmage und Frau Dr. Ulrike Peters verpflichtet.

Besonders hervorzuheben ist mein Ehemann, Tobias Hain, sein Glaube an meine berufliche Verwirklichung und meine Fähigkeiten haben mich während meines gesamten beruflichen Werdegangs begleitet und getragen. Ich liebe Dich.

Diese Arbeit ist Herrn MR Dr. Heinz Fink und Frau Dr. Barbara Porstendörfer gewidmet.

Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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:.....