

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>		<b>Seite</b>
<b>Teil I</b>	<b>Orale Mikrobiologie</b>	<b>1</b>
1.	Notwendige Basiskennnisse zu Bakterien, Pilzen und Viren	2
1.1	Bakterien	2
1.2	Pilze	3
1.3	Viren	3
2.	Mikroorganismen als „Nützlige“	4
3.	Mikroorganismen als „Schädlinge“	4
<b>Teil II</b>	<b>Parodontitis: Ursachenkomplex und gezielte Therapie</b>	<b>5</b>
1.	Die aktuelle PAR-Nomenklatur	5
2.	Wo spielen welche Keime eine bedeutsame Rolle?	5
2.1	Nichtmikrobielle Einflussfaktoren der Parodontalerkrankungen	5
2.2	Bakterielle Ursachen der Parodontalerkrankungen	6
2.3	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	7
2.4	Anaerobe Erreger	8
2.5	Bakterien mit nachrangiger oder wenig erforschter ätiologischer Bedeutung	9
2.6	Zusammenfassung	9
3.	Wie versucht der Mensch Keime abzuwehren?	10
4.	Methoden der mikrobiologischen Diagnostik: Von der Kultur zum Genchip	11
4.1	Mikroskopische Methoden	11
4.2	Kulturverfahren	12
4.3	Enzymtests	12
4.4	Immunoassays	13
4.5	DNS-Sonden	14
4.5.1	Genomische DNS-Sonden und Plasmidsonden	14
4.5.2	Oligodeoxynukleotid-Sonden	15
4.5.3	Polymerase-Kettenreaktion	16
4.5.4	Microarray-Technik (Genchip)	17
4.6	Serologische Verfahren	17
4.7	Vergleich der Testverfahren	17
4.8	Zusammenfassung	18
5.	Die gezielte Therapie	19
5.1	Voraussetzungen für den Einsatz von Antibiotika	19
5.2	Die Vorbehandlung	19
5.3	Lokale (topische) Antibiotika	20
5.4	Systemische Antibiotikatherapie	20
5.5	Alternativpräparate	22
5.5	Chlorhexidindigluconat	22
<b>Teil III</b>	<b>Rationaler und verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika</b>	<b>23</b>
1.	Grundlagen der Wirkung von Anti-Infektiva	23
1.1	Antibiotika	23
1.2	Wirkungsweise von Antibiotika	24
2	Lokaler oder systemischer Einsatz?	27
2.1	Tetrazyklin-Fasern	28
2.2	Doxyzyklin-Gel und Minozyklin-Pulver	29
2.3	Metronidazol-Gel	29
2.4	Chlorhexidin-Chip und -Gel	29
3	Allgemeine Betrachtungen	30
3.1	Vergleichende Studien	30
3.2	Unerwünschte Nebenwirkungen	30

3.3	Zusammenfassung	30
4.	Resistenz-Entwicklung: Was bedeutet das für den Zahnarzt?	31
4.1	Resistenz (Allgemeine Betrachtung)	32
4.2	Faktoren die Resistenz bedingen	34
4.3	Folgen von Resistenzen	35
4.4	Resistenzen überwinden	36
4.5	Patienten und die allgemeine Bevölkerung	36
4.6	Die richtige Entsorgung von Antibiotika	37
<b>Teil IV</b>	<b>Ursachenkomplex der Karies: Vom Wissen über die Risikofaktoren zur verbesserten Volksgesundheit</b>	<b>38</b>
1.	Welche Faktoren sind für die Kariogenese entscheidend?	38
1.1	Infektionserkrankung Karies	38
1.2	Hauptfaktor Glucosyltransferase	38
2.	Wie kann man dem Patienten Kariesprophylaxe-Maßnahmen näher bringen?	39
3.	Welche Ansätze gibt es zur Eliminierung von Karieserregern?	39
3.1	Wie erreicht man Immunität gegen Karies?	39
3.2	Passive Karies-Immunisierung	40
3.3	Aktive Karies-Immunisierung	40
3.4	Erreger-Agglutination und –Elimination mittels Probiotika	40
<b>Teil V</b>	<b>Hygiene in der Zahnarztpraxis</b>	<b>41</b>
1.	Die belebte Umwelt: Keine Angst vor „kleinen Tieren“	41
2.	Sichere Vermeidung der schlimmsten „hygienischen Sünden“	41
2.1	HIV und Aids	42
2.2	Hepatitis	42
2.3	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	43
2.4	<i>Pseudomonas</i> und <i>Legionella</i> – Gefahren von wasserführenden Systemen	44
2.5	Beispiele für die Übertragung von Infektions-Erregern	44
2.6	Vermeidung von Infektionen in der zahnärztlichen Praxis	45
<b>ANHANG A:</b>	<b>1999er Nomenklatur des <i>International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions</i></b>	<b>46</b>
<b>ANHANG B:</b>	<b>Die Vielfalt der designierten pathogenen Bakterien bei Parodontitis und Periimplantitis in der Reihenfolge ihrer Bedeutung</b>	<b>50</b>
<b>ANHANG C:</b>	<b>Die wichtigsten kommerziellen Anbieter einer Parodontitis-Labordiagnostik</b>	<b>51</b>
<b>ANHANG D:</b>	<b>Hygienerichtlinien und Hygieneplan (Bezugsadressen)</b>	<b>52</b>
<b>ANHANG E:</b>	<b>Umfassendes Wissen zu Hepatitis B</b>	<b>55</b>

Haben Sie Fragen, Anregungen oder gar Fehler entdeckt? Kontaktieren Sie den Autor, Herrn Univ.-Prof. Dr. Georg Conrads, unter [gconrads@ukaachen.de](mailto:gconrads@ukaachen.de) (für jeden Fehlerhinweis eines Studenten ist eine Prämie von 1 bis 10 € ausgesetzt).

Dieses Skriptum richtet sich an Absolventen sowie an Studenten der Studiengänge Zahnmedizin und Medizin der RWTH-Aachen. Es liegt in der Version 3.0 (04/2013) vor und wird ständig aktualisiert, wobei die Leser aufgefordert sind an der Verbesserung mit Hinweisen und Ideen beizutragen. Wegen der Möglichkeit eines Irrtums innerhalb des Textes, speziell auch was die Verwendung und Verschreibung von Antibiotika sowie die Durchführung diagnostischer Tests und Hygienemaßnahmen anbelangt, wird der Leser dringend gebeten, die Referenztexte und Beipackzettel der Hersteller zu konsultieren.

## Teil I            Orale Mikrobiologie

Es wird geschätzt, dass der menschliche Körper aus  $10^{14}$  Zellen besteht, wobei es sich dabei nur zu zehn Prozent auch wirklich um menschliche (Säugetier-) Zellen handelt. Die Übrigen sind Mikroorganismen, die als Standort-Flora von Darm, Haut und Mundhöhle den Menschen besiedeln. Diese Standort-Flora (insgesamt  $9 \times 10^{13}$  Mikroorganismen-Zellen) besitzt keine passive Rolle, sondern hat vielmehr gravierende Auswirkungen auf den Wirt (Mensch) und trägt direkt oder indirekt zu einer normalen Entwicklung, zu einer gesunden Ernährung und Verdauung und zur natürlichen Reifung des Abwehrsystems bei.

Die mikrobielle Kolonisation aller der Umgebung ausgesetzten Oberflächen des menschlichen Körpers (externe und interne) beginnt bereits mit der Geburt. Solche Oberflächen sind prinzipiell einem weiten Spektrum von Mikroorganismen ausgesetzt, die sich aus der Umgebung oder von anderen Menschen rekrutieren. Dabei sind einzelne Oberflächen (z.B. Mundschleimhäute) -aufgrund besonderer physiologischer und biologischer Eigenschaften- aber nur nutzbar durch eine relativ kleine Gruppe von Mikroorganismen. Nach tausenden Jahren der Ko-Evolution werden nur solche Mikroorganismen zur dauerhaften Besiedlung (residente Flora) akzeptiert, die in Harmonie mit Ihrem Wirt (Mensch) leben, so dass beide Parteien profitieren (Symbiose).

Die residenten Mikroorganismen der Mundhöhle leben in einer Art Symbiose mit ihrem Wirt. Dieses harmonische Zusammenleben kann aber unter bestimmten Umständen gestört werden:

- a) Durch exogene Noxen, wie zum Beispiel eine Antibiotika Behandlung oder die häufige Aufnahme von fermentierbaren, niedermolaren Kohlenhydraten, die das mikrobielle Gleichgewicht zerstören.
- b) Durch das Eindringen (Invasion) von Bakterien in Bereiche, wo sie normalerweise nicht hingehören, möglich z.B. nach Zahnextraktion Traumata, aber auch nach gewöhnlichem Zähneputzen, wenn Bakterien in Gewebe oder in das Blutgefäßsystem gelangen können und von dort unter Umständen in den gesamten Körper disseminieren (endogene Infektion).

Bakterien die bei solchen Gelegenheiten pathogene Wirkung entfalten, werden auch "**opportunistische Pathogene**" genannt.

Tatsächlich leiden beinahe alle Individuen zu bestimmten Zeiten unter meist lokalisierten Episoden von Entzündungen/Infektionen der Mundhöhle, die auf ein gestörtes Gleichgewicht oder Invasion der residenten Mikroflora zurückzuführen ist.

Die häufigsten klinischen Manifestationen einer Balancestörung sind die **Karies** sowie **parodontale Erkrankungen**, zwei Infektionserkrankungen mit hoher Prävalenz in industrialisierten Gesellschaften und auf dem Vormarsch begriffen in Schwellen- und Entwicklungsländern.

Die Karies ist auf eine Demineralisation des Zahnes aufgrund bakterieller Säuren, produziert in fest anhaftender und wasserunlöslicher Zahnplaque, zurückzuführen. Die subgingivale Zahnplaque mit ihren bakteriellen Kollagenasen ist assoziiert mit der Entstehung sowie dem Fortschreiten der parodontalen Erkrankungen.

Sowohl die Gesundheit der Mundhöhle, als auch die wichtigsten Erkrankungen die ein Zahnarzt in seinem Alltag zu behandeln hat, werden wesentlich durch mikrobielle Faktoren bestimmt.

Dieses Skriptum ist daher konzipiert worden, um den StudentenInnen der Zahnmedizin, dem Zahnarzt/der Zahnärztin, aber auch zahnmedizinischen AssistentenInnen, einen Überblick über die Mikroorganismen der Mundhöhle, ihre physiologische und pathologische Bedeutung, zu verschaffen.

Es beinhaltet zudem Prophylaxe-, Diagnose- und Behandlungskonzepte, um eine ausgeglichene Mundflora zu bewahren bzw. wiederherzustellen.

## 1. Notwendige Basiskenntnisse zu Bakterien, Pilzen und Viren\*

\*Quelle: Kayser et al., Medizinische Mikrobiologie, Thieme, ISBN 3-13-444809-2

### 1.1 Bakterien

Bakterienzellen (Domänen **Bacteria** und **Archaea**) sind zwischen 0,3 und 5 µm klein. Drei morphologische Grundformen kommen vor: Kokken, gerade Stäbchen und einfache oder spiralig gekrümmte Stäbchen. Als **Prokaryoten** besitzen sie nur ein Kernäquivalent (Nukleoid), das aus einem nicht von einer Membran umgebenen, zirkulären, sehr dünnen und langen DNA-Molekülfaden besteht, der an einer Stelle mit der Zellwand verbunden ist. Fakultativ vorkommende genetische Strukturen sind die **Plasmide** (extragenomische DNA, häufig Träger von Resistenz- oder Virulenzgenen, als „Vektor“ in der Gentechnik genutzt). In die Zytoplasmamembran sind zahlreiche Proteine wie Permeasen, Zellwandsynthese-Enzyme, Sekretionsproteine, und, nur bei aeroben also atmenden Bakterien, Enzyme der Atmungskette eingelagert. Auf diese Membran folgt nach außen die Zellwand, deren wichtigstes Bauelement das **Murein**-Stützkorsett ist. Es werden nach *Gram* (dänischer Bakteriologe, 1853-1938) zwei Gruppen (von *Bacteria*) unterschieden. Bei **gram-negativen Bakterien** (färben sich rot in der von *Gram* entwickelten Differentialfärbung) findet sich als zusätzlicher, äußerer Bestandteil dieser Wand eine mit Poren durchsetzte zweite Membran, in die das für die Pathogenese gram-negativer Infektionen wichtige **Lipopolysaccharid** (LPS, Endotoxin, immunogen, verantwortlich für septisch-toxischen Schock) eingebaut ist. Die Zellwand der **gram-positiven Bakterien** (färben sich blau nach *Gram*) weist hingegen keine äußere Membran auf. Die Mureinschicht ist hier dicker (20-80nm gegenüber ≤ 10nm) und enthält Lipoteichonsäuren sowie wandassoziierte Proteine, die in der Pathogenese gram-positiver Infektionen eine wichtige Rolle spielen. Achtung: *Archaea* sind eine eigenständige Entwicklung (Domäne) innerhalb der Prokaryoten mit zurzeit heftig diskutierter Relevanz als neue Infektionserreger.

Viele Bakterien besitzen zusätzlich eine aus Polysacchariden aufgebaute **Kapsel**, die sie vor der **Phagozytose** durch Granulozyten und Makrophagen schützt. Die Adhärenz der Bakterien an eine Wirtszelle (z.B. des Gingivaepithels) wird durch **Haftfimbrien**, Pili oder allgemein Epitope, ermöglicht. Bewegliche Bakterien besitzen **Geißeln**. Fremdkörper-assoziierte Infektionen sowie die Zahnkaries werden durch Bakterien hervorgerufen, die sich an anorganische Oberflächen direkt oder indirekt (über z.B. Glykoproteine einer Pellikel) anheften und einen **Biofilm** ausbilden können. Einige Bakterien bilden **Sporen**, die als Überdauerungs-Formen gegenüber chemischen und physikalischen Noxen hohe Resistenz aufweisen.

## 1.2 Pilze

Pilze sind **eukaryotische** Mikroorganismen (Domän **Eukarya**), besitzen also einen echten Zellkern. Weniger als 300 der 50.000 bekannten Pilzarten wurden bisher als Krankheitserreger des Menschen beschrieben. Unter den pathogenen Arten verursachen wiederum weniger als ein Dutzend weit über 90% aller Infekte.

Morphologisches Grundelement filamentöser Pilze ist die **Hyphe**. Ein Geflecht von Hyphen wird **Myzel** genannt. Die Grundform der einzelligen Pilze ist dagegen die **Hefe**. Dimorphe Pilze (Hefeform und Myzelform möglich) kommen im parasitären (invasiv, pathogen) Stadium zumeist als Hefe, im saprophytischen Stadium (nicht-invasiv, nur Besiedlung ohne Beeinträchtigung des Wirtes) in der Myzelform vor. Die Zellwand der Pilze besteht zu fast 90% aus Kohlenhydraten (Chitin, Glucane, Mannane). Pilzmembranen sind reich an Sterolen (z.B. Ergosterol), die in anderen biologischen Membranen nicht gefunden werden. Filamentöse Pilze vermehren sich asexuell (**Mitose**) durch Wachstum und Verzweigung von Hyphen oder mit Hilfe asexueller Sporen. Hefen vermehren sich hingegen asexuell durch **Sprossung**. Bei der seltener gefundenen sexuellen Vermehrung der Pilze entstehen Sexualsporen über **Meiose**. Pilze, bei denen sexuelle Strukturen (Fruchtkörper) bislang nicht bekannt sind oder überhaupt nicht existieren, werden **Fungi imperfecti** genannt. Für die Zahnmedizin ist im Prinzip nur die Art *Candida albicans* und verwandte Arten (*Candida* spp.) von Bedeutung sowie im weiteren Sinne noch **Dermatophyten** (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton). Für die Hygiene spielen zusätzlich noch **Schimmelpilze** wie *Aspergillus*- und *Penicillium*-Arten eine große Rolle.

## 1.3 Viren

Viren (Einzahl: das Virus) sind eigenständige infektiöse Einheiten, die sich in einer Reihe von Eigenschaften grundlegend von den übrigen Mikroorganismen unterscheiden: Sie besitzen keine Zellstruktur, sondern sind lediglich aus Proteinen und Nukleinsäuren (DNA oder RNA) aufgebaut. Seit 1992 sind jedoch auch Riesenviren (Mimi-, Marseille-Viridae) bekannt, die in Zell- und Genomgröße fast die Bakterien erreichen und daher als vierte Domäne echten Lebens diskutiert werden.

Klassische Viren haben jedoch keinen eigenen Stoffwechsel, sondern sind für ihre Vermehrung auf die Syntheseleistung einer lebenden Wirtszelle angewiesen. Die Viren greifen dabei in den Zellstoffwechsel ein, indem sie ihre eigene genetische Information in die Wirtszelle hineinbringen. Diese akzeptiert die Nukleinsäure, liest die darin festgehaltene Information ab und stellt in der lytischen Phase neue Viren her. Ruhephasen (Lysogenie) sind ebenfalls möglich. Viren kommen bei Bakterien (**Bakteriophagen**), Pflanzen, Tieren und beim Menschen vor. Für die Zahnmedizin sind insbesondere das Cytomegalie- (**CMV**), das Human Immunodeficiency- (**HIV**), das Hepatitis B und C- (**HBV**, **HCV**) sowie das Herpes simplex 1- (**HSV Typ1**) Virus von großer Bedeutung. Die oralen Herpesviridae (darunter HSV Typ1, CMV, Epstein-Barr-Virus, Varizella-Zoster-Virus, humane Herpesviren Typen 6-8) stehen im Verdacht für die lokalisierte, vertikale Ausprägung von einigen Parodontitiden mitverantwortlich zu sein. Sie werden vermutlich durch Gärungsprodukte (Buttersäure) anaerober Bakterien (z.B. *Tannerella*, *Porphyromonas*) lokal aktiviert und zerstören nach Übergang in die lytische Phase das parodontale Gewebe.

## 2. Mikroorganismen als „Nützlingle“

Die Einstellung des Menschen zu seiner mikrobiell besiedelten Umgebung kann man als äußerst gespalten betrachten. Zum einen liebt er die Vorstellung von der Anwesenheit von Mikroorganismen in bestimmten Lebensmitteln. Beispiele dafür sind z.B. Hefeweizen-Bier, luftgetrocknete und mit Edelkulturen fermentierte Salami, Blauschimmelkäse, Camembert oder auch -seit den Werbekampagnen der letzten Jahre- probiotische Joghurts. Hier hat offensichtlich die Erinnerung an schmackhafte Erlebnisse den Ur-Ekel gegenüber Schimmel und Bakterien verdrängt. Im Allgemeinen bevorzugt der Mensch in industrialisierten Ländern aber den Luxus einer "hygienischen Umwelt". Nur so ist der Milliarden-Umsatz durch Reinigungs-, Desinfektions- und Waschmittel sowie Hygieneartikel aller Art zu erklären. Nach Umfragen halten 90% der Bevölkerung, und das jeglichen Bildungsstandards, an/in ihrem Körper nur Fäzes für mikrobiell besiedelt. Den Rest ihres Körpers betrachtet der überwiegende Anteil der Bevölkerung als mehr oder weniger keimfrei. Es soll sogar schon Gynäkologen gegeben haben, die bei Betrachtung eines Scheidenausstriches entsetzt Bakterien festgestellt haben und diese zwingend als Symptom einer Infektion einstufen.

Bereits Louis Pasteur (1822-1895) hat Thesen aufgestellt, nach denen die normale Bakterien-Flora sehr essentiell für das Leben ist. Studien mit keimfrei aufgezogenen Tieren zeigen uns welche Veränderungen der ausbleibende Kontakt mit Mikroorganismen anrichten kann: enorm vergrößerter Darm, stark eingeschränkte Peristaltik, ausbleibende Erneuerung der Darmepithelien, stark geschwächtes Immunsystem, kein Säureschutzmantel auf Haut und Schleimhaut, keine schützenden mikrobiell erzeugten Polypeptide, so genannte **Defensine**, die gefährliche Pathogene abwehren würden. Jedoch leben diese keimfreien Labortiere in ihrer künstlichen Umgebung fast doppelt so lange wie konventionell lebende. Diese Ergebnisse zeigen eindringlich, dass uns die Mikroorganismen in unserer Prägung positiv beeinflussen, uns quasi stärken, aber auch zu einer Verkürzung der Lebenszeit aufgrund von Infektionen führen. Sie sind zugleich Freund und Feind.

## 3. Mikroorganismen als „Schädlinge“

In Afrika und Südostasien sterben jährlich 13% aller Kinder und jungen Erwachsenen an AIDS, 6% an Malaria, 4% an Tuberkulose, 9% an bakteriell bedingten Durchfallerkrankungen (z.B. Cholera), 5% an Masern, 9% an Infektionen des Respirationstraktes und 11% an Problemen unter der Geburt, wobei auch hier häufig Infektionen beteiligt sind (WHO-Bericht, für Updates siehe [www.who.int](http://www.who.int)). Insgesamt stirbt also ungefähr die Hälfte der Bevölkerung in Entwicklungsländern an den Folgen von Infektionserkrankungen. In den **entwickelten Ländern** scheint die Schuld der Mikroorganismen am Tode oder der Krankheit des Menschen wesentlich geringer; hier sind es neben Unfällen vor allem Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall und Krebs, die zum Tode führen. Wenigen ist bewusst, dass die letztgenannten ebenfalls, allerdings sekundär und zeitverzögert, von Mikroorganismen zumindest mitverursacht werden. Für einen Teil der Krebsarten sind von Viren abstammende Onkogene verantwortlich und chronische, von Mikroorganismen unterstützte Entzündungen (einschließlich Parodontitis!), verstärken das Risiko einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls.

## Teil II Parodontitis: Ursachenkomplex und gezielte Therapie

### 1. Die aktuelle PAR-Nomenklatur

Redet und schreibt man über Parodontitis, so werden leider nebeneinander noch stets drei unterschiedliche Nomenklaturen verwendet. Maßgeblich ist aber die 1999er Nomenklatur des *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions* (siehe **ANHANG A**).

### 2. Wo spielen welche Keime eine bedeutsame Rolle?\*

\***Quelle:** G. Conrads: Mikrobiologie und Mikrobiologische Diagnostik bei Parodontalerkrankungen. In: G. Hetz (Hrsg.): Aktueller Stand der Parodontologie; Spitta Fachbuchreihe, Balingen (ISBN 3-921883-17-2), August 2009.

Die Entstehung der Parodontopathien ist ein extrem multifaktorielles Geschehen. Die Ausprägung der Erkrankung resultiert aus dem Verlauf von Interaktionen zwischen menschlichem Wirtsgewebe (einschließlich Immun- und Hormonsystem) und hauptsächlich bakteriellen Erregern, wobei eine Reihe von wirtsspezifischen, umgebungsbedingten und klinischen Faktoren modulierend wirken.

Im Folgenden wird ein kurzer Gesamtüberblick über die Einflussfaktoren auf Parodontopathien gegeben:

#### 2.1 Nichtmikrobielle Einflussfaktoren der Parodontalerkrankungen

##### *Wirtsspezifische Einflüsse*

- Geschlecht
- Alter
- ethnische Gruppe (Genpool, Gewebefaktoren)
- Konstitution des Immunsystems
- Genotyp
- Hormonstatus

##### *Umgebungsbedingte Einflüsse*

- Ernährung
- Mundhygiene
- Rauchen
- Stress
- sozioökonomische Faktoren

##### *Klinische Einflüsse*

- funktionelle Störungen des Kauapparates
- Immunsuppression
- Hauterkrankungen
- Medikamente

## 2.2 Bakterielle Ursachen der Parodontalerkrankungen

Als eine **Infektionserkrankung** werden fast alle Formen der Parodontopathien durch direkten oder indirekten Einfluss von Mikroorganismen hervorgerufen. Dabei spielen mit Abstand **bakterielle Erreger** und ihre Stoffwechselprodukte die Hauptrolle, obwohl auch **Hefen** der Gattung *Candida* und **Protozoen** wie *Entamoeba gingivalis* und *Trichomonas tenax* für entzündliche Parodontalerkrankungen mit verantwortlich gemacht werden.

Es besteht ein bereits 100jähriger Streit der Wissenschaftler darüber, ob Parodontitiden durch spezifische Bakterien („specific theory“) oder durch die Mundflora im Allgemeinen, wenn diese in der Plaque bei schlechter oraler Hygiene akkumuliert, entstehen und fortschreiten. Dieser Streit ist bis heute nicht beendet, aber bei den meisten der Erkrankungsformen, wie der NUG/NUP, Aggressiven und mittelschweren bis schweren chronischen Parodontitiden zeichnet sich durch die Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahre ein spezielles Spektrum einer anaeroben bis fakultativ anaeroben Mischflora von wenigen Gattungen und Spezies ab, die signifikant häufiger aus Zahnfleischtaschen bei klinisch gesicherter Parodontitis isoliert werden und eine Reihe von Pathogenitätsmechanismen besitzen.

Der **ANHANG B** gibt einen Überblick über die Vielfalt der Parodontitis- und Periimplantitis-Erreger in der Reihenfolge ihrer Bedeutung. Die Tabelle gibt daneben eine kurze Beschreibung jeder Art (Gramverhalten, Morphologie, O<sub>2</sub>-Ansprüche).

Ein Bakterium wird als „parodontopathogen“ beschrieben, wenn es die von Socransky (1979) in Abwandlung der Kochschen Postulate geforderten Kriterien erfüllt.

- 1) Das Bakterium sollte in hoher Zellzahl bei Erkrankungsprozessen zu isolieren, jedoch bei Gesunden abwesend sein oder in geringer Zellzahl vorliegen.
- 2) Eliminierung oder Unterdrückung der Mikroorganismen durch eine Therapie sollte einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben.
- 3) Der Wirtsorganismus sollte eine Immunantwort (humoral und/oder zellulär) auf den Erreger zeigen.
- 4) Im Tiermodell sollten nach Beimpfung mit dem Keim einige der beim Menschen zu beobachtenden Krankheitssymptome (Entzündung, Bindegewebsdestruktion, Knochenabbau) ausgelöst werden.
- 5) Die Erreger sollten Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren besitzen.

Die wichtigsten Erreger und die wissenschaftlichen Evidenzen zu ihrer Bedeutung für verschiedene Parodontitisformen werden im Folgenden näher betrachtet.



### 2.3 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Bei *Aggregatibacter* (früher *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* (A.a.) und der (lokalisierten) aggressiven bzw. auch refraktären Parodontitis ist der Zusammenhang zwischen Keim und Krankheitsbild besonders deutlich. In z.B. 96,5 Prozent der Fälle von lokalisierter aggressiver Parodontitis bei Jugendlichen (früher: LJP), ermittelt aus Zusammenfassung mehrerer Studien, wird A.a. in hoher Zellzahl nachgewiesen, während er in nur zirka 5-10 Prozent der gesunden Jugendlichen nachzuweisen ist.

Daneben findet man A.a. auch in erhöhtem Maße bei Erwachsenen mit Parodontitis. Die prozentuale Steigerung des qualitativen Bakteriennachweises (Prävalenz) gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe liegt nach älteren Studien hier zwischen 4 Prozent (Bodinka 1996) und 14 Prozent (Slots 1980), während kürzlich veröffentlichte Studien aus Deutschland, Spanien und den Niederlanden zu höheren bis deutlich höheren Werten gelangen, wobei die untersuchte ethnische Gruppe, aber interessanterweise auch die Nachweismethode (z.B. Kultur versus genetische Verfahren) eine nicht unerhebliche Rolle spielt. Wenn auch die A.a.-Prävalenz zwischen parodontal Gesunden und Erkrankten nicht dramatisch unterschiedlich ist, so ist die Zellzahl beim Erkrankungsprozess um 4-5 Zehnerpotenzen deutlich erhöht.

Für A.a. sind neben der erhöhten Prävalenz und stark erhöhten Zellzahl bei der Erkrankung auch alle weiteren Socranskyschen Forderungen erfüllt:

- Der Erfolg bei der Behandlung der lokalisierten Parodontitis mit Tetrazyklin (z.B. Doxyzyklin, Minozyklin) zeigt, dass eine positive Korrelation zwischen Eliminierung von A.a. und dem Rückgang der Symptome besteht.
- 69 bis 90 Prozent der Patienten mit lokalisierter Parodontitis zeigen sowohl erhöhte Serum-Immunglobulintiter (IgG, IgM) gegen A.a., als auch höhere Konzentrationen von spezifischem IgG, IgM und IgA im Speichel und in der Sulkusflüssigkeit.
- Im Mausmodell erzeugt die Injektion von A.a. unter das Fell der Mäuse lokale Abszesse.
- A.a. besitzt eine Reihe von charakteristischen Pathogenitätsmechanismen: Geweheadhäsion über gebündelte Fimbrien, Gewebeanvasion, Leukotoxin (lysiert Leukozyten, speziell auch die „Fresszellen“ Granulozyten), Superantigen (T-Zell-Apoptosis), Chemotaxis-Inhibitionsfaktor, Lymphozytensuppressor, Resistenzfaktor gegenüber komplementvermittelter Lyse, Katalase, LPS, Säuren, alkalische Phosphatase, Knochenabbau-Induktionsfaktor, Kollagenase, Fibroblasten-Inhibitionsfaktor und Epitheliotoxin.

Einen Übersichtsartikel hierzu findet man bei Henderson (2002). Die Leukotoxin-Produktion, der wichtigste Pathogenitätsfaktor, ist unter den A.a.-Stämmen jedoch sehr unterschiedlich. Hochtoxische und damit obligat hoch-parodontopathogene Stämme sind in der kaukasischen Population, also auch im deutschsprachigen Bereich, sicherlich eine Rarität und werden fast ausschließlich bei Erwachsenen mit afrikanischer Herkunft nachgewiesen. In den meisten Teilen der Welt und so auch in Europa nimmt A.a. daher eher die Rolle eines opportunistischen Pathogens ein.

## 2.4 Anaerobe Erreger

Gut erforscht ist zudem die Korrelation zwischen Parodontitiden und dem vermehrten Auftreten von strikt anaerob-lebenden gramnegativen Bakterien, speziell die durch Hämatinderivate schwarz pigmentierten Arten *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) und *Prevotella intermedia* (P.i.), aber auch ihr unpigmentierter Verwandter *Tannerella forsythensis* (respektive *T. forsythia*, alte Nomenklatur: *Bacteroides forsythus*). Im Falle von P.i. war die Korrelation zur Erkrankung zwar lange umstritten, nach Abspaltung des früheren Genotyps II (reklassifiziert als *Prevotella nigrescens*) ist bei dem verbleibenden Genotyp I (sensu stricto) die ätiologische Bedeutung nun weitestgehend gesichert.

Weiterhin sind bei der NUG/NUP, der schweren chronischen P und der aggressiven P die Spirochäten der Gattung *Treponema* verstärkt nachzuweisen. Ob die Art *Treponema denticola* (bei kommerziellen Testsystemen häufig im Spektrum enthalten) unter den Spirochäten die herausragende Bedeutung für die Initiation und Progression der Parodontitis spielt, ist nach wie vor umstritten. Die Ätiologie und Taxonomie der schwer kultivierbaren Spirochäten ist bei Weitem nicht abgeschlossen und es ist in Zukunft mit weiteren Entdeckungen unter den Parodontitis-Spirochäten zu rechnen.

Die Kriterien von Socransky sind für die genannten Bakteriengruppen erfüllt:

- Lokale oder systemische Gabe von Metronidazol unterdrückt die Anzahl dieser anaeroben Mikroorganismen, und als Konsequenz verbessern sich auch die klinischen Parameter.
- P.g. und P.i. erzeugen eine Immunantwort, wobei IgG und speziell IgG2 dominiert. Die gebildeten Antikörper zeigen aber beim Patienten eine unterschiedlich protektive Aktivität, während im Mausmodell oder Affenmodell eine Immunisierung möglich ist. Eine Immunantwort auf orale Spirochäten, speziell *Treponema denticola* wird von einigen Autoren gefunden, während andere dies nicht bestätigen konnten, bzw. zeigten, dass Spirochäten immunsupprimierend wirken und dadurch zelluläre und humorale Abwehrsysteme inhibieren.
- In verschiedenen Tiermodellen zeigte sich P.g. äußerst virulent. Für P.i. zeigte sich ein solcher Effekt in Mischkultur, z.B. mit A.a. oder mit Streptokokken. Bei Ratten wurde ein Abbau des Alveolarknochens nach P.i.-Monoinfektion beobachtet (Yoshida Minami 1997).

– Alle vier Bakterienarten besitzen eine Reihe von Pathogenitätsfaktoren und Pathogenitätsmechanismen:

*P. gingivalis*: Verschiedenste trypsinartig wirkende Proteasen (Abbau von IgG, IgM, IgA, C3, C5, Albumin und Antithrombin), Glycokalyx (Polysaccharidkapsel), Heparinase, LPS, Kollagenase, Gingivain, Hämagglutinin, LPS.

*P. intermedia*: Proteasen und speziell Kollagenasen, Lipase, Esterase, LPS.

*T. forsythensis*: trypsinartige Protease, Sialidase, LPS.

*T. denticola* und andere orale Spirochäten: Gewebeinvasion, trypsin- bzw. chymotrypsinähnliche Enzyme und Peptidasen sowie LPS.

Die Beschreibung neuer Arten oraler Spirochäten und deren Assoziation mit Parodontopathien ist Gegenstand aktueller Forschung. Nach Wyss et al. (1999) könnte z.B. *Treponema lecithinolyticum* eine herausragende Rolle spielen.

Es bleibt festzuhalten, dass *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* und *Treponema denticola* die drei wichtigsten anaeroben Leitkeime der schweren chronischen und vor allem der aggressiven Parodontitiden darstellen und nach Socransky (1998) eng korreliert auftreten und mit fortschreitender Destruktions-Symptomatik assoziiert sind. Sie werden auch als „**roter Komplex**“ bezeichnet. Subgingivale Bakterien anderer farbiger Komplexe (genannt: orange, grün, gelb) sind Initiatoren oder aber haben nachrangige Bedeutung für das Krankheitsgeschehen.

## 2.5 Bakterien mit nachrangiger oder wenig erforschter ätiologischer Bedeutung

Bei den weiteren im **ANHANG B** beschriebenen Bakterien (*Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* [vor 2007 *Peptostreptococcus micros*] und *Eubacterium* spp.) sind die Kenntnisse über Therapieerfolge nach spezifischer Behandlung, Tierversuchsmodelle, Immunogenität und Pathogenitätsmechanismen wesentlich geringer. Lediglich die positive Korrelation ihres vermehrten Auftretens mit dem Formenkreis der Parodontopathien war bisher Gegenstand der Forschung. Weiterhin gewinnen Streptokokken der Milleri-Gruppe (*S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. anginosus*), als typische Leitkeime anaerober Mischinfektionen und Abszesse, wieder an Bedeutung in der Parodontalforschung (Conrads et al. 2001, Beikler et al. 2001).

## 2.6 Zusammenfassung

Die Hauptursache der meisten Parodontopathien ist eine übermäßige Besiedlung (»Infektion«) des Sulcus gingivae bzw. der parodontalen Zahnfleischtasche mit spezifischen (Marker- oder Leit-) Bakterienarten. Die Störung der mikrobiellen Homöostase wird durch viele Faktoren mitbedingt. Eine gezielte Diagnostik der Parodontopathien sollte mindestens vier bis fünf bakterielle Taxa erfassen: *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, zwei bis drei Spezies des roten Komplexes wie *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* und ggf. *Treponema denticola* sowie mindestens einen Frühmarker (aus dem orangenen Komplex), wobei sich hier *Prevotella intermedia* (alternativ *Fusobacterium nucleatum*) anbietet.

Damit werden nur die (ca. 5%) Fälle nicht erreicht, in denen *Campylobacter*-Arten, *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Eubacterium nodatum*, *Parvimonas micra* oder auch mal ein klassischer Pathogen wie *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* sp. oder *E.coli*-Verwandte OHNE Mitbeteiligung der Hauptleitkeime eine Parodontitis initiieren und vorantreiben.

Die Forschung im Bereich der oralen Mikrobiologie und mikrobiellen Ätiologie oraler Infektionen ist noch lange nicht abgeschlossen. Mit der Entdeckung nicht nur neuer Subspezies oder Spezies, sondern sogar neuer Prokaryoten-Divisionen und -Domänen (*Synergistes*, methanogene *Archaea*) in Parodontitis-Prozessen wird das Gesamtbild noch komplexer.

Die Grundaussage, dass eine deutliche Veränderung der Bakterienzusammensetzung im oral-mikrobiellen Ökosystem vom Gesunden hin zum Erkrankten stattfindet, ist aber zweifelsfrei bewiesen (**ökologische Plaquehypothese**). Wenn auch das Gesamtbild noch lückenhaft ist, so hat es sich doch als hilfreich herausgestellt bei aggressiven und/oder refraktären Fällen von Parodontitiden eine Diagnostik der subgingivalen Flora in den besonders betroffenen Bereichen (tiefsten Taschen) durchzuführen, um die geeignetste antiinfektive Therapie auszuwählen (siehe Kapitel 4).

### 3. Wie versucht der Mensch Keime abzuwehren?

Die Abwehr von mikrobiellen Eindringlingen erreicht der Mensch durch seine **Immunität**. Man unterscheidet **angeborene Immunität** (unspezifisch) von adaptiver oder **erworbener Immunität** (spezifisch). Auf einen bestimmten immunologischen Reiz hin, i.a. der Begegnung mit einem Stoff, der Antigen genannt wird (z.B. Bakterien, Viren, aber unter Umständen auch Pollen oder körpereigene Zellen), erfolgt eine Immunabwehr.

Zur rein **unspezifischen Immunabwehr** zählen zunächst physikalische (Haut, Schleimhaut), biochemische (z.B. Lysozym in Tränenflüssigkeit und Speichel, Laktoperoxidase und Laktoferrin im Speichel) oder auch biologische Barrieren (Normalflora). Weiterhin zählen die Fresszellen (Granulozyten, Makrophagen, präsentieren Antigene nach Verdau der Eindringlinge) und natürliche Killerzellen (erkennen entartete bzw. keimbefallene Zellen und töten diese durch Einleitung der Apoptose) zur unspezifischen Abwehr.

Die **spezifische Immunität** wird demgegenüber von einem komplexen System aus Immunzellen getragen. T-Helferzellen sind dabei die Koordinatoren. Nachdem sie von antigen-präsentierenden Zellen der unspezifischen Immunantwort über den T-Zellrezeptor ein Signal aufgenommen haben, locken sie B-Zellen an und aktivieren diese. Aktivierte B-Zellen schütten massiv Antikörper aus, um freie Erreger zu binden und unschädlich zu machen. Aktivierte zytotoxische T-Zellen spüren zudem infizierte Zellen auf und töten sie. Sowohl B- als auch T-Zellen bilden Gedächtniszellen. Diese werden bei einem wiederholten Kontakt mit dem Erreger aktiv und führen zu einer sehr raschen und effektiven Immunantwort. Darauf beruht die Wirkung von Impfungen.

Viele Komponenten, die bei der spezifischen Immunabwehr eine Rolle spielen, tragen auch zur unspezifischen Abwehr bei (Antikörper, Komplement, Interleukine, Interferone). Beide Systeme lassen sich also nicht getrennt betrachten, sondern sind eng vernetzt und komplementieren sich. Die spezifische, adaptive Immunität führt leider nicht nur zum Schutz (**Protektion**) des Menschen, sondern sie kann auch an der Pathogenese vieler Krankheiten beteiligt sein. Unter **Immunpathologie**,

**Autoimmunität** und **Allergie** versteht man eine Gruppe von Phänomenen bei denen die krankmachenden Folgen im Vordergrund stehen. Die Unterdrückung einer Immunantwort (gewollt oder ungewollt) bezeichnet man als **Immunsuppression**.

Bei der Abwehr von Bakterien, die aus der Mundhöhle in unseren Organismus eindringen wollen, stehen vor allem die Granulozyten und Makrophagen im Vordergrund. Die Bakterien sind dabei durch Komplementfaktoren, sekretorische IgA-Antikörper des Speichels und/oder IgG-Antikörper des Blutes, für die Fresszellen besser erkennbar gemacht (**Opsonisierung**). In Entzündungsbereichen werden erhöhte Mengen der verschiedensten Zytokine ausgeschieden, um auf einen bakteriellen Reiz hin die Immunantwort zu steigern. Bei Parodontitis-Hochrisikopatienten sind -genetisch bedingt- der Zytokinausstoß und die Immunglobulin-Produktion besonders hoch und nicht angepasst. Ihre Immunantwort ist für den pathologischen Prozess sogar mitverantwortlich (destruktive statt protektive Immunantwort). Es wird diskutiert, dass sich solche Risikopatienten einem engeren Recall und einer allgemein intensiveren (einschließlich antimikrobiellen) Therapie unterziehen sollten. Es gibt Routine-Tests diesen Risikotyp nachzuweisen (z.B. GenoType PST® plus, Hain Lifescience, Nehren).

Die hohe Konzentration an Zytokinen (z.B. Prostaglandinen, TNF-alpha) im Gefäßsystem von Parodontitispatienten fördert zudem auch koronare Herzerkrankungen und erhöht bei Schwangeren die Risiken für Früh- und Fehlgeburtlichkeit.

#### 4. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik: Von der Kultur zum Genchip

Zum Nachweis der parodontopathogenen Bakterien werden mikroskopische Methoden und Kulturverfahren angewendet sowie Immunfluoreszenz, Enzymtests und DNS-Techniken. Ein Ansatz zum serologischen Nachweis einer aggressiven Parodontitis über spezifische Antikörper im Patientenserum wird ebenfalls vorgestellt.

Die kommerziellen Anbieter der wichtigsten Nachweisverfahren werden im Überblick im **ANHANG C** dargestellt.

#### 4.1 Mikroskopische Methoden

Mit mikroskopischen Verfahren (Dunkelfeld-, Phasenkontrastmikroskopie) konnten die Veränderungen der Mikroflora beim Auftreten einer Parodontopathie bereits 1950 demonstriert werden. Mit Hilfe der mikroskopischen Plaquekontrolle wurden einige Morphotypen der parodontopathogenen Flora, wie z.B. Spirochäten, »bewegliche Stäbchen« bzw. »Vibrionen« und »Filamente« früh erkannt ohne schon die damit verbundenen Spezies zu kennen. Mit der Weiterentwicklung der Anaerobierkulturtechniken und der biochemischen Testverfahren ließ sich die Veränderung der Mikroflora auch in der Agarkultur bestätigen und eine Artdifferenzierung der teils sehr charakteristischen Morphotypen in *Treponema* spp., *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* etc. vornehmen.

Die mikroskopische Kontrolle erfordert jedoch einen hohen Arbeitsaufwand, ist subjektiv in der Auswertung, und es wird häufig nur ein kleiner Bereich des Mikroökosystems »subgingivale Plaque« mikroskopiert bzw. die Untersuchung nur an gepoolter Plaque vorgenommen, um den Aufwand zu verringern.

Es muss jedoch erwähnt werden, dass die mikroskopische Erfassung durch die Einbeziehung aller Spirochäten, die sich kulturell nur sehr schwer nachweisen lassen, den stärksten Unterschied zwischen gesunden und erkrankten Parodontien und behandelten bzw. nicht behandelten Fällen ersichtlich macht. Auf dieses Verfahren kann daher bis heute nicht verzichtet werden. Eine Renaissance könnte das Verfahren im Übrigen durch die mikroskopische Beurteilung von artspezifisch fluoreszierenden Zellen im quantitativen FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)-Verfahren bzw. in der Konfokalmikroskopie erleben.

## 4.2 Kulturverfahren

Bakteriologische Kulturverfahren werden in weiten Bereichen der mikrobiologischen Diagnostik und so auch zum Nachweis von Parodontopathogenen als Referenzmethode (Goldstandard) betrachtet, obwohl sie einige offensichtliche Nachteile besitzen. Sobald eine Probe subgingivaler Plaque aus der Zahnfleischtasche entnommen, transportiert und suspendiert wird, steigt das Redoxpotential in der Probe an, und ein Teil der obligat anaeroben Bakterien stirbt ab, wodurch sie einer kulturellen Anzucht entzogen sind.

Die überlebenden Bakterien bilden häufig nach anaerober Kultur bei 37°C (in zwei bis sechs Tagen) nur sehr langsam größere und charakteristische Kolonien aus. Nach der primären Anzucht müssen Subkultivierungen verdächtiger Bakterienkolonien für biochemische Differenzierungen vorgenommen werden. Ein endgültiges Ergebnis liegt also erst nach mindestens vier, meist aber erst nach 14 Tagen vor.

Um den Aufwand zu verringern, werden häufig Selektivmedien mit Antibiotika zur Anzucht bestimmter parodontopathogener Bakterien eingesetzt. Dies beinhaltet jedoch die Gefahr, dass auch der zu isolierende Keim in seinem Wachstum inhibiert wird und einige besonders sensible Stämme einer Art auf dem Selektivmedium nicht wachsen und so der Diagnostik entgehen. Die aufwändige Anzucht und Differenzierung rechtfertigt einen hohen Preis für diese Untersuchung.

Vorteilhaft ist die enorme Flexibilität des Verfahrens, da nicht nur die bereits gut beschriebenen Leitkeime (**ANHANG B**) nachzuweisen sind, sondern alle (kultivierbaren) Bakterienarten, die in auffällig hoher Proportion wachsen und so am Krankheitsgeschehen beteiligt sein können. Des Weiteren stehen die isolierten Bakterien auch für Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfungen zur Verfügung. Die Untersuchung wird z.B. durch die Firma LabOral Diagnostics (Houten, Niederlande) angeboten.

### 4.3 Enzymtests

Ein schnelles Verfahren zum Nachweis einiger weniger Leitkeime für AP und CP ist der sogenannte »BANA-Test«. In diesem Test wird das Vorhandensein von trypsinähnlichen Proteasen, wie sie von den Parodontopathogenen *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythensis* gebildet werden, nachgewiesen. Diese Proteasen hydrolysieren das synthetische Trypsinsubstrat Benzoyl-DL-Arginin-b-Naphtylamid (BANA), was man durch eine Farbreaktion auf einem mit subgingivaler Plaque beimpften Papierstreifen sichtbar machen kann. Vergleichende Tests konnten zeigen, dass dieses Verfahren eine Sensitivität von 90 bis 96 Prozent und eine Spezifität von 83 bis 92 Prozent besitzt.

Ein großer Vorteil des Verfahrens ist, dass das Ergebnis im Gegensatz zu allen anderen Verfahren mit Ausnahme des als ungenauer zu bezeichnenden mikroskopischen Verfahrens bereits in derselben zahnärztlichen Sitzung (»chairside-diagnostic«) vorliegt. Nachteilig ist, dass mit Hilfe des »BANA-Tests« trypsinprotease-negative parodontopathogene Bakterien, wie speziell A.a., nicht erfasst werden, sodass er für die juvenilen und refraktären Erkrankungsformen keine Aussage bieten kann. Für wissenschaftliche Fragestellungen, in denen das gesamte Spektrum der parodontopathogenen Bakterien untersucht und quantifiziert werden soll, ist es zu ungenau. Dies mag auch der Grund dafür sein, dass kommerzielle Produkte („PerioScan“, „Periocheck“, „Dentcheck“) nach kurzer Zeit wieder vom Markt verschwunden sind. Enzyme aus der Gruppe der Metalloproteinasen (z.B. Kollagenasen) werden kommerziell über Antikörper nachgewiesen (siehe 4.4).

### 4.4 Immunoassays

Zum Nachweis der Bakterien wurden auch eine Reihe von polyklonalen (zum Beispiel Anti-A.a., Anti-T. denticola) und monoklonalen (beispielsweise Anti-A.a., Anti-P.g., Anti-P.i.) Antikörpern in Immunoassays ausprobiert. So lassen sich die Erreger prinzipiell mikroskopisch im direkten oder indirekten Immunfluoreszenztest unmittelbar in subgingivaler Plaque nachweisen. Diese Tests können auch quantitativ ausgewertet werden, was von großer Bedeutung ist, da oral-pathogene Keime regelmäßig in geringen Mengen auch physiologisch in subgingivaler Plaque sowie in der gesamten Mundhöhle vorkommen.

Nachteilig bei diesen Methoden ist, dass die Auszählung der »positiven«, fluoreszierenden Keime subjektiv (zum Beispiel unterschiedliche Wertung verschiedener Fluoreszenzstärken) und zudem bei großen Probenkollektiven zeitlich und personell aufwändig ist. Abhilfe könnte hier der Einsatz eines FACS (Fluorescence activated cell sorter) liefern.

Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass monoklonale Antikörper häufig unspezifisch reagieren und nicht alle Stämme einer Art erfassen, während die polyklonalen Antiseren durch Kreuzreaktionen zu falsch positiven Signalen neigen. Spezifische Antikörper lassen sich jedoch gut in automatisierbaren ELISA-Verfahren oder Immunoslot Blot-Verfahren einsetzen, was zu einem schnellen und auch sensitiven Nachweis der Erreger führen kann. Die Routinenutzung dieses Verfahrens

hat in der Vergangenheit wenig Verbreitung gefunden. Auf Basis von Antikörpern wurden jedoch mittlerweile Schnelltests zum Nachweis der Kollagen-abbauenden Metalloproteinasen des Typs  $\alpha$ MMP-8 marktfähig gemacht (Hersteller: dentognostics GmbH, Jena; PerioMarker von miradent).

## 4.5 DNS-Sonden

Seit Mitte der 80er Jahre wurde mit DNS-Sonden (= hochspezifische Nukleotidfolge + Marker zum Aufspüren des Anlagerungsortes der Gensonde) zum Nachweis parodontopathogener Keime experimentiert. Es handelt sich dabei um radioaktiv- oder enzymmarkierte gesamtgenomische DNS, rekombinante (plasmidgebundene) genomische DNS oder synthetische Oligodeoxynukleotide. Das Prinzip ist dabei immer gleich: Die Sonde geht unter exakt zu definierenden Bedingungen (Temperatur, Salzkonzentration, pH-Wert) eine feste Bindung ausschließlich mit ihrer Zielsequenz ein. Die Zielsequenz kann dabei der „genetische Fingerabdruck“ eines bestimmten Bakteriums, z.B. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sein. Die gelungene Bindung wird daraufhin durch den Marker reportiert, z.B. durch ein radioaktives Isotop oder eine enzymatisch gesteuerte Farb- oder Lichtreaktion.

### 4.5.1 Genomische DNS-Sonden und Plasmidsonden

French und Murray führten 1986 den ersten Nachweis von *Prevotella intermedia* und *Porphyromonas gingivalis* mit Hilfe gesamtgenomischer DNS und von *A. actinomycetemcomitans* mit Hilfe einer Plasmidsonde. In der Folge wurden diese Versuche von verschiedenen Autoren wiederholt und bei verschiedenen Fragestellungen (zum Beispiel HIV-Parodontitis, Korrelation der Mikroorganismen mit den klinischen Symptomen) angewendet, wobei das Spektrum der genomischen Sonden auf alle bislang bedeutsam erscheinenden Parodontopathogene ausgeweitet wurde. Im so genannten „checkerboard“ (Schachbrett)-Verfahren werden zum Beispiel 12 (old panel: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis*, *F. nucleatum*, *T. denticola*, *E. nodatum*, *P. micra*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *Veillonella parvula*, und *A. actinomycetemcomitans*), 15 (new panel, plus *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella tanneriae* und *Filifactor alocis*) oder auch mehr Bakteriensonden kreuzweise gegen eine hohe Anzahl Patientenproben hybridisiert, so dass man zu jeder Probe die Daten zu jedem Bakterium enthält. Dieses Verfahren wird bis heute von einigen Referenzstellen der oralen Mikrobiologie zu Forschungszwecken eingesetzt.

Ein auf genomischen Sonden basierendes kommerzielles Testverfahren wurde in den 90er Jahren von den ANAWA-Laboratorien AG (Wangen, Schweiz) zur Routineuntersuchung von Plaqueproben eingesetzt. Diese Tests wurden in Deutschland als meridol DNS-Sondentest (später GABA GmbH, DMDx/PathoTek, für 3 bzw. 8 Leitkeime) vertrieben. Dieses Verfahren wird jedoch nicht mehr eingesetzt und die GABA GmbH hat nach Kooperation mit der Carpegen GmbH (Münster) auf eine Untersuchung der meridol Paro-Diagnostik-Proben mittels Real-Time quantitativer PCR (siehe unten) umgestellt.



#### 4.5.2 Oligodeoxynukleotid-Sonden

Chuba in der Arbeitsgruppe von Göbel setzte 1988 als erster Oligodeoxynukleotid-Sonden (Oligo-DNS-Sonden), die sich gegen die 16S rRNS richteten (daher auch manchmal RNS-Sonden genannt), ein, um *P. gingivalis*, *P. intermedia* Genotyp II (reklassifiziert als *P. nigrescens*), *Prevotella asaccharolytica* und *A. actinomycetemcomitans* nachzuweisen. Die 16S rRNS (small subunit RNS) ist ein Teil der kleinen Untereinheit der bakteriellen Ribosome. Sie besitzt Signatursequenzen für die verschiedenen Taxa (z.B. Bakteriengattung oder Spezies), und der Sequenzvergleich dieser RNS dient in zunehmendem Maße der exakten taxonomischen Eingruppierung von Bakterienisolaten.

Die Spezifität der 16S-rRNS-gerichteten DNS-Sonden wurde mit 100 Prozent angegeben (unter optimalen Hybridisierungsverhältnissen), die Sensitivität der damals durchweg radioaktiv-markierten Sonden lag bei der der Nukleinsäuremenge von 1 bis  $5 \times 10^3$  Zellen. Dix und Moncla entwickelten 1990 artspezifische, gegen 16S rRNS gerichtete DNS-Sonden zur Erfassung von *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythensis*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *E. corrodens* und *A. actinomycetemcomitans*. Zudem zeigten sie, dass es mit diesen Sonden prinzipiell möglich ist, einzelne Bakterienarten in der extrem heterogenen Plaque spezifisch nachzuweisen. Die Spezifität und Sensitivität ihrer DNS-Sonden war vergleichbar mit den Werten der Göbel-Gruppe.

Schon seit den 90er Jahren werden Oligodeoxynukleotidsonden zur Detektion von Parodontopathogenen auch kommerziell eingesetzt. So benutzt die Firma IAI (Institut für Angewandte Immunologie, John O. Butler GmbH, Zuchwil, Schweiz) Oligonukleotidsonden zur Untersuchung der subgingivalen Plaque (IAI PadoTest 4.5<sup>®</sup>).

Oligonukleotidsonden zeichnen sich durch eine hohe Stabilität aus. Ihre Spezifität lässt sich im Gegensatz zu den genomischen Sonden nicht nur empirisch ermitteln, sondern auch durch 16S-rRNS/DNS-Sequenzvergleich mittels rasant wachsender Datenbanken (z.B. Ribosomal Database Project und GenBank, USA) absichern.

Ein Oligonukleotid-basierender Test neueren Datums ist auch der LCL<sup>®</sup>-Parodontitistest der Firma LCL biokey GmbH (Ausgründung der RWTH Aachen, Sitz: Herzogenrath). Die Sensitivität dieses 16S rRNS gerichteten DNS-Sondentests wird mit  $10^2$  bis  $10^3$  Zellen pro Probe angegeben. Die Spezifität der LCL-Sonden ist empirisch und durch Datenbankrecherchen validiert.

Synthetische Oligonukleotide, als Sonden oder auch als Primer (PCR, siehe unten) eingesetzt, besitzen zudem den Vorteil, dass die Verfahren leicht semi-automatisierbar sind, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verbessert. So ist auf dem amerikanischen Markt bereits ein semiautomatisierter »chairside«-Test verfügbar (Affirm<sup>™</sup> DP Test, MicroProbe Co., Bothell, WA), bei dem die wichtigsten Leitkeime über DNS-Hybridisierung bereits am Behandlungsstuhl sichtbar gemacht werden können. Durch die sehr hohe Nachweisgrenze von  $5 \times 10^5$  bis  $10^6$  Zellen werden jedoch nur sehr starke »Infektionen« erkannt.

### 4.5.3 Polymerase-Kettenreaktion

Für den qualitativen und auch quantitativen Nachweis von Parodontitis-Markerbakterien wird zunehmend die Polymerasekettenreaktion (PCR) angewendet. Dabei wird ein artspezifischer Genbereich durch die Auswahl von zwei flankierenden Primermolekülen in einer In-vitro-Amplifikation (enzymatisch katalysiert durch eine hitzestabile [Taq-]Polymerase) vermehrt und schließlich sichtbar gemacht. Bei dem für die jeweilige Spezies charakteristischen Genbereich wird ebenfalls meist das 16S rRNA Gen genutzt.

Es kommen aber auch andere Matrizen, wie z.B. das Leukotoxin-Gen von *A. actinomycetemcomitans* oder das Fimbriengen, Kollagenasegen bzw. Arg-Gingipaingen von *P. gingivalis* und das Bsp-Antigen von *T. forsythensis* infrage. Durch die allgemein sehr hohe Sensitivität ( $\leq 100$  Bakterienzellen) können auch noch deutlich positive Signale auf der Basis von z.B. fünf bis zehn *Porphyromonas-gingivalis*-Zellen in einer Plaqueprobe erzeugt werden, wobei die Frage gestellt werden muss, ob solche Ergebnisse klinisch überhaupt relevant sind. Das Verfahren hat aber mittlerweile aufgrund seiner Qualitäten in Automatisierbarkeit und Reproduzierbarkeit nicht nur in der Forschung, sondern auch im Routinebetrieb auf breiter Basis Einzug gehalten.

Die Firma Hain-Lifesciences GmbH (Nehren) nutzt z.B. die PCR-Reaktion in Kombination mit Reverser-Hybridisierung zum hochspezifischen Nachweis von parodontopathogenen Bakterien. Der Test (microDent® für 5 Leitkeime und microDent®plus für 11 Leitkeime) wird von niedergelassenen Laboratoriumsmedizinern und Mikrobiologen genutzt, um für die einsendenden Zahnärzte die Parodontitis-/Periimplantitis-Leitkeimdiagnostik durchzuführen.

Bei allen PCR-basierenden Verfahren mit Ausnahme der quantitativen qPCR bleibt kritisch zu hinterfragen, ob die ursprünglichen Prozentzahlen verschiedener Bakterienarten auch nach Amplifikation noch bestehen bleiben. Sehr häufig diskriminiert oder bevorzugt nämlich die PCR mit zunehmender Zykluszahl bestimmte Bakterienarten (bzw. ihren genetischen Abdruck) gegenüber anderen. Die Enzym-unabhängige Direkt Diagnostik mit DNS-Gensonden hat diesen Nachteil nicht.

In der Variante der Real-Time quantitativen PCR (RTQ-PCR) ist im Vergleich zur konventionellen PCR eine exakte Quantifizierung der Leitkeime prinzipiell möglich. Da die eingesetzten Primer aber stets um Bindungsstellen konkurrieren, muss hierbei auf jeden pathogenen Keim einzeln getestet werden, da sonst die empfindliche Real-Time Amplifikation gestört würde. Da die Bestimmung des Pathogenanteils an der Gesamtflora unter Verwendung von universellen (Breitspektrum) Primern durchgeführt wird, die mit sehr vielen unterschiedlichen Anlagerungsstellen konfrontiert werden, kann das Ergebnis hier nur eine grobe Abschätzung der tatsächlichen Verhältnisse sein. Interne Kontrollen sind zudem bei jeder Probe notwendig, um enzym-inhibierende Substanzen aufzudecken (in etwa 0,1-1 % der Proben), und um ihren Effekt durch gesonderte Aufreinigung zu eliminieren. Die genannten Vorsichtsmaßnahmen sind bei dem kommerziellen Verfahren (Real-Time-PCR-System meridol Paro Diagnostik) realisiert.

#### 4.5.4 Microarray-Technik (Genchip)

Ein weiterer Ansatz zur Diagnostik parodontopathogener Bakterien ist die Genchip- oder Microarray-Technik. Sie wurde von einer österreichischen Start-Up Firma (lambda) entwickelt und wird von der Firma Greiner bio-one im deutschsprachigen Raum vertrieben. Auch bei dieser Methodik kommt eine PCR zum Einsatz. Dadurch wird zunächst ein ca. 300 bp großes Fragment des 16S rRNA Gens amplifiziert und gleichzeitig fluoreszenzmarkiert. Die Spezifität und (Semi-)Quantifizierung wird erst in einem zweiten Schritt über die Hybridisierung des Amplifikates an eine Sondenmatrix mit bekannter Spezifität und Computer-gesteuerter Fluoreszenz-Messung und Auswertung erreicht.

Mit dem ParoCheck Kit 10 bzw. 20 Genchip ist es erstmals gelungen 10 bzw. 20 Leitkeime zu erfassen und zu (semi-)quantifizieren. Allerdings bedarf die Interpretation der Ergebnisse stets einer besonderen Fachkenntnis, da eine solch umfangreiche Diagnostik das Ergebnis leider nicht vereinfacht. Der Test wird nach Einsendung der Proben aus den Zahnarztpraxen über medizinische Laboratorien, bzw. Referenzstellen, wie das LCL biokey Labor in Herzogenrath, durchgeführt. Zu diesem Testverfahren liegen mehrere wissenschaftliche Studien aus unserem Labor vor (Vianna et al. 2005, Apel et al. 2009).

#### 4.6 Serologische Verfahren

Wittstock hat 1996 einen Immunoblotassay entwickelt, um spezifische IgA-Antikörper gegen die Kollagenase von *P. gingivalis* im Serum von Parodontitispatienten nachzuweisen. Die Sensitivität des Verfahrens liegt bei 94,7 Prozent, die Spezifität bei 90,9 Prozent. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde in ähnlicher Weise ein Immunoblotverfahren zur Detektion von Antikörpern gegen das sarkosylunlösliche Protein (Virulenzprotein) im Serum von A. a.-infizierten Patienten publiziert (Flemmig et al. 1996).

Die serologischen Ansätze sind zwar vielversprechend, die bislang ermittelten Spezifitäten (66 bis 91 Prozent) jedoch noch unbefriedigend.

#### 4.7 Vergleich der Testverfahren

Es gibt mittlerweile zahlreiche Studien in denen verschiedene kommerzielle Testverfahren miteinander verglichen werden, speziell wird gerne der Goldstandard „Kultur“ mit der Real-Time Quantitativen PCR verglichen. Alle Studien aufzuführen und die Einzelergebnisse zu analysieren würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen, aber es sollen einige Tendenzen aufgeführt werden.

Obwohl alle Testverfahren verschiedene Evaluationen durchlaufen und mit Reinkulturen der Referenzbakterien ausnahmslos gut arbeiten, so weichen die Ergebnisse bei der Analyse von Plaque doch teilweise erheblich voneinander ab, das heißt die Reproduzierbarkeit ist deutlich eingeschränkt. Dies gilt für den qualitativen

Nachweis der Parodontitis-Leitkeime, aber vor allem für den quantitativen Nachweis. Ursachen sind die teilweise unüberbrückbaren Unterschiede im Testansatz (z.B. Unkultivierbarkeit oder genetische Hypervariabilität einzelner Bakterienarten) und die Komplexität und Kohärenz der untersuchten Probe. Selbst wenn man die mit einer einzelnen Papierspitze entnommene Plaqueprobe (vertikal) spaltet, so könnten noch Bakterienaggregate asymmetrisch verteilt werden und die Analyse auch bei gleicher Methode zu unterschiedlichem Ergebnis kommen. Eine vollkommene und zugleich schonende Homogenisierung von Plaque ist bislang nicht möglich.

### **Was kann man nun dem praktisch tätigen Zahnarzt empfehlen?**

- Ein optimales Testverfahren gibt es zurzeit nicht, ein nicht-evaluiertes Testverfahren jedoch auch nicht. Daher kann der Zahnarzt sich bei der Auswahl des Verfahrens ruhig nach dem Preis und nach der von ihm eingeschätzten Praktikabilität richten.
- Gütesiegel sollten bei der Entscheidung über ein Testverfahren beachtet werden, z.B. die CE-Konformitätserklärung 98/79/EG, als die zukunftsweisende Richtlinie in der In-vitro-Diagnostik sowie die ISO Zertifizierung, aber selbst ein TÜV-Siegel befreit das Labor nicht von den Unwägbarkeiten und der Komplexität der oralen Mikroflora und der Plaque als Testsubstanz. Die Diagnostik aus Proben der Mundhöhle bleibt insofern eine Herausforderung!
- Weichen die Laborergebnisse von der zahnärztlichen Einschätzung oder der klinischen Situation erheblich nach unten ab, so ist eine Zweituntersuchung anzuraten mit dem gleichen oder einem anderen Testverfahren. Beim gleichen Testverfahren kann man mit dem Anbieter sicherlich über den Preis der Zweittestung verhandeln. Diese Vorgehensweise kompensiert die allermeisten der möglichen Fehlerquellen (Abnahme, Transport, Verarbeitung, speziell Homogenisierung der Probe) und gibt Arzt und Patient eine hohe zusätzliche Sicherheit. Kalkuliert man die Wahrscheinlichkeit eines therapielevanten Fehlers mit 5%, so ist nach Doppeltestung der Restfehler schon fast vertretbar, maximal liegt er bei 2,5%.

## **4.8 Zusammenfassung**

Dem Parodontologen steht eine Reihe von Nachweisverfahren für Parodontitis-Markerbakterien zur Verfügung. Eine genügend hohe Spezifität und Sensitivität in Verbindung mit Praktikabilität haben dabei bislang nur Tests zum Nachweis der Bakteriennukleinsäure über DNS-Sonden, Polymerasekettenreaktion oder Genchip. Eine Kombination von DNS-Tests (schnelle, kostengünstige Erfassung der Standardkeime) und Kulturverfahren (Erfassung der Gesamtflora und der „Exoten“, nur bei negativem DNS-Ergebnis, zeitaufwendig, kostenintensiv) könnte zusätzliche Sicherheit bieten. Wenn auch bei der Parodontitis und Periimplantitis die klinische Situation für die Diagnosestellung ausschlaggebend bleibt, so ist nach guter medizinischer Praxis vor jeder (systemischen) antimikrobiellen Therapie die mikrobiologische Untersuchung anzuraten. Eine Resistenztestung der verantwortlichen Bakterienarten erscheint nach der heutigen Situation im Allgemeinen nicht notwendig, da die Antibiotika-Empfindlichkeit dieser Bakterienarten noch gut vorhersagbar ist.

## 5. Die gezielte Therapie

Während verschiedene Formen der Parodontopathien (Gingivitis, Leichte bis Mittelschwere Chronische Parodontitis) zumeist wenig spezifische Ursachen haben und sie sich somit auch wenig gezielt therapieren lassen, liegen bei aggressiven Formen („JP“, „RPP“, „Refraktäre P“, Aggressive P nach neuer Nomenklatur) spezifische Ursachen und spezifische Erreger vor, die sich dementsprechend auch gezielt therapieren lassen. Dazu gibt es Richtlinien auf die hier eingegangen wird: Stellungnahmen der DGP und DGZMK: <http://www.dgzmk.de>. Einen umfassenden Überblick zur Antibiotikatherapie bei Parodontalerkrankungen kann Ihnen auch unser Übersichtsartikel geben (Horz & Conrads, Expert Review 2007; downloadbar von der Homepage des Lehr- und Forschungsgebietes Orale Mikrobiologie und Immunologie der RWTH Aachen)

### 5.1 Voraussetzungen für den Einsatz von Antibiotika

Nicht jede Parodontopathie (Überblick im **ANHANG A**) ist ein Kandidat für eine Antibiotikagabe. Im Folgenden werden die wichtigsten Indikationen genannt. Da sich der individuelle Fall aber schwerlich in einfache „Schubladen“ kategorisieren lässt, bleibt dem Zahnarzt ein Entscheidungsspielraum.

- Aggressive Parodontitis
- früh beginnende Parodontitis (präpubertäre, juvenile, „rapid progressive“ Formen)
- schwere generalisierte chronische Parodontitis
- mittelschwere generalisierte chronische Parodontitis bei systemischer Erkrankung (Dysfunktion der Granulozyten, Diabetes mellitus, HIV)
- refraktäre Parodontitis
- Parodontalabszeß mit Tendenz zur Ausbreitung in die benachbarten Logen, Fieber und/oder ausgeprägter Lymphadenitis
- nekrotisierende ulzeröse Gingivitis (NUG)
- nekrotisierende ulzeröse Parodontitis (NUP)

### 5.2 Die Vorbehandlung

Das Entscheidende zu Beginn: *Plaque-Biofilm kann von Antibiotika kaum durchdrungen werden. Die Gabe von Anti-Infektiva OHNE vorhergehende möglichst quantitative und zeitnahe Reduktion des Biofilms kommt somit einem Kunstfehler gleich. Da Antibiotika auch Nebenwirkungen haben, würde nur der Mensch, nicht aber der Erreger belastet. Zeitnahe Reduktion bedeutet, dass zwischen Plaqueentfernung und Gabe des Antibiotikums nicht mehr als 24h vergehen sollten.*

- Die Penetration der Antibiotika in Plaque ist sehr eingeschränkt (Biofilm)
- Antibiotika nur adjuvant nach Abschluss des supra-/subgingivalen Scaling bzw. zur Lappenoperation verabreichen

### 5.3 Lokale (topische) Antibiotika

Trägersubstanz (Mikrosphären-Pulver, Gel, Gelatinechip) + Anti-Infektivum:  
Indikation: bei (mittel-)schweren Verlaufsformen und lokalisierten Symptomen (Anzahl der Sites: 1-10 [20]). Viel zusätzliche Information ist dem Kapitel III, Abschnitt 3 zu entnehmen sowie der Publikation Horz & Conrads, Expert Review 2007; downloadbar von der gleichen Homepage.

Beispiele:

- Doxyzyklin-Gel (14%, Ligosan)
- Minozyklin-Pulver (1 mg shots, Arestin)
- Chlorhexidin-Gel (ChloSite) und –Chips (PerioChip)
- Metronidazol-Gel (25%, Elyzol), nur noch eingeschränkt verfügbar
- Tetrazyklin-Fäden, nicht mehr in Deutschland verfügbar
- PVP-Jod (Polyvinylpyrrolidone-Jod-Komplex)
- Cupral (Kupfer-Calciumhydroxid), Gel oder Faden

### 5.4 Systemische Antibiotikatherapie

Zunächst ist eine Untersuchung der PAR-assoziierten Markerflora in einem Speziallabor anzuraten (**ANHANG C**). Diese Möglichkeit sollte man nutzen, bevor man sich bei einem Patienten endgültig für eine systemische Antibiotikatherapie entscheidet. Das Labor wird einem wichtige Erreger und ihre Aktivität mitteilen.

Die wichtigsten Konsequenzen aus den Laborergebnissen entnehmen Sie den nächsten beiden Seiten. Einen umfassenden Überblick zur Antibiotikatherapie bei Parodontalerkrankungen wird Ihnen unser Übersichtsartikel geben (Horz & Conrads, Expert Review 2007; downloadbar von der Homepage des Lehr- und Forschungsgebietes Orale Mikrobiologie und Immunologie der RWTH Aachen)

Bei der Laboruntersuchung wurde z.B. Folgendes nachgewiesen:

**Bsp.1: Anaerobes Leitkeimspektrum mit hoher Keimzahl (> 10<sup>4</sup>, bzw. ++), aber NICHT *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

Zu diesen anaeroben Leitkeimen zählen vor allem:

- *Tannerella forsythensis* (auch als *T. forsythia* bezeichnet)
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Prevotella intermedia*
- *Treponema denticola* (Spirochäten)
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Parvimonas micra* (alte Nomenklatur: *Peptostreptococcus micros*)

→ **Therapeutikum der ersten Wahl: METRONIDAZOL**

- Dosierung: 3x 400 mg/die über 7-8 Tage  
**oder**  
2x 500 mg/die über 10 Tage
- N2-Packungen notwendig
- Gegenanzeigen beachten z.B. Schwangerschaft+ Stillzeit, Alkohol, ZNS-Störungen.
- Nebenwirkungen (Auswahl) :
  - Exanthem
  - Kopfschmerz
  - Depression
  - Metallischer Geschmack
  - Gastrointestinale Störungen

**Bsp. 2: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*  
plus/minus anaerobes Leitkeimspektrum**

→ **Therapeutikum AMOXICILLIN plus METRONIDAZOL**

- Dosierung: 3x 500 mg/die Amoxicillin  
**plus**  
3x 400 mg/die Metronidazol
- über 8 Tage, N2-Packung
- Gegenanzeigen beachten: Penicillin-Allergie, Stillzeit

## 5.5 Alternativpräparate

- **Clindamycin:** statt Metronidazol bei anaerober Infektion und Metronidazol-Unverträglichkeit oder auch bei **starker Knochenbeteiligung**, gute Depotwirkung, Stimulierung der Fresszellen-Aktivität, aber erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (AAE, PME): 4 x 300mg/die (bzw. 2x 600 mg/die) über 7-10 Tage
- **Doxyzyklin:** bei Nachweis von A. a., Alternative zu 5.4.Bsp2 bei Penicillin-Unverträglichkeit oder geringerer Keimzahl, Depotwirkung, Wirkung weniger befriedigend als bei der Kombinationstherapie: 200mg am 1.Tag, dann 100mg/die über 20 Tage
- **Ciprofloxacin** (2x 250 mg/die) über 10 Tage als Monotherapie (Alternative zu Doxyzyklin) bzw. auch in Kombination mit Metronidazol (2x 500 mg/die), dann aber nur 7-8 Tage (Alternative zu der Amoxicillin/Metronidazol-Therapie), speziell bei Penicillin-Unverträglichkeit.
- **Tetrazyklin:** bei klassischer LJP, 4x 250 mg über 21 Tage.

## 5.6 Chlorhexidindigluconat

- Einfache Mundspülung: nur bedingt wirkungsvoll, begleitend zu anderen chemisch-mechanischen Behandlungen, speziell auch um die Re-Kolonisation der Taschen aus anderen Bereichen der Mundhöhle zu unterbinden bzw. zu verzögern.
- Supragingivale und subgingivale Irrigation: wirkungsvoll
- Als Gel oder Gelatinechip formuliert und direkt in die PAR-Tasche eingebracht (siehe Teil III, 2.4)



## Teil III      Rationaler und verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika

Nach den konkreten Empfehlungen zur Behandlung der Parodontitis-Infektion sollen im Folgenden erweitertes Grundlagenwissen sowie allgemeine Regeln zum Umgang mit Antibiotika vermittelt werden (siehe auch LIBRA-Initiative der Bayer AG; Simon und Stille, Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis, ISBN 3-7945-1970-1 sowie Wissenschaftlicher Info-Dienst des Freien Verbandes Deutscher Zahnärzte e.V.).

### 1.      Grundlagen der Wirkung von Anti-Infektiva

#### 1.1      Antibiotika

Eine Behandlung mit Antibiotika ist nur dann notwendig, wenn der Patient eine bakterielle Infektion hat und diese nicht durch die eigene Immunabwehr überwinden kann. Antibiotika sind nur zur Eliminierung von **Bakterien** bestimmt. Unglücklicherweise sind Bakterien wahre Überlebenskünstler und extrem anpassungsfähig. Deshalb ist das **Auftreten von Resistenzen** in Gegenwart von Antibiotika unvermeidlich und sogar natürlich. Antibiotika sollten folglich nur verschrieben werden, wenn es wirklich notwendig ist.

Bestimmte Mikroorganismen, z.B. Schimmelpilze, produzieren von Natur aus sekundäre Stoffwechselprodukte mit antibakterieller Wirkung, um ihre Konkurrenten im gleichen Lebensraum (z.B. Boden) in Schach zu halten. Mitte der 40er Jahre haben Wissenschaftler Wege gefunden, diese natürlichen Substanzen zu isolieren und in großen Mengen zu produzieren, um mit ihnen Infektionen zu behandeln. Seitdem wurden diese natürlichen Substanzen ständig weiterentwickelt durch Veränderung der Molekülstruktur, z.B. durch Anfügung von Seitenketten. Dadurch kann die Effektivität, das Einsatzspektrum und die Verträglichkeit verbessert und der Entwicklung von Resistenzen entgegengewirkt werden. Antibiotika können natürlicher, semi-synthetischer oder selbst vollständig synthetischer Art sein (z.B. Chinolone wie Ciprofloxacin). Die wichtigste Eigenschaft von Antibiotika ist ihre selektive Toxizität, was bedeutet, dass der Wirkstoff nur Bakterien (idealerweise nur die Krankheitserreger) hemmt oder tötet, ohne dem Patienten zu schaden. Sie sollten den infizierten Bereich des Körpers leicht erreichen sowie schnell und effektiv wirken.

Die Effektivität einer Behandlung hängt nicht nur von der antibakteriellen (*in-vitro*-getesteten-) Aktivität des Wirkstoffes ab, sondern auch von der **Dosierung** und **Dauer** der Verabreichung sowie der **Verfügbarkeit** (Substantivität) und **Gewebegängigkeit** des Wirkstoffes. Für die erfolgreiche Eliminierung von Krankheitserregern sind die Blut- oder Gewebekonzentration (Pharmakodynamik) sowie die Verweildauer eines Wirkstoffes im Körper (Halbwertszeit) wichtige Parameter, um zu gewährleisten, dass eine wirksame Konzentration über einen ausreichend langen Zeitraum erreicht wird. Deshalb müssen die verschiedenen

Wirkstoffe unterschiedlich verabreicht werden, beispielsweise einmal oder zweimal täglich oder als Kurz- bzw. Langzeittherapie, abhängig von ihrer Wirkungsweise und der Indikation. Die meisten Antibiotika sind in unterschiedlicher Dosierung zur oralen Einnahme erhältlich. Sie sind für die Behandlung von bakteriellen Infektionen in verschiedensten Körperregionen und für unterschiedlich empfindliche Krankheitserreger gemacht. Daher gibt es kein Antibiotikum, das gegen alle Indikationen eingesetzt und in den meisten Fällen einfach verordnet werden kann. Für gewöhnlich verschreiben (Zahn-)Ärzte bewährte Dosierungen, wie sie die Packungsbeilage vorsieht. Dosis und Behandlungsdauer können (sollen) aber auch vom Arzt, ggf. nach Rücksprache mit dem diagnostischen Labor, individuell an die jeweils vorliegenden Symptome und das Patientengewicht angepasst werden.

## 1.2 Wirkungsweise von Antibiotika

Antibiotika sind ausschließlich zur Eliminierung von Bakterien gemacht. Sie greifen in den Stoffwechsel und das Wachstum der Bakterien ein, indem sie die Synthese von Zellwand, Proteinen, RNA/DNA oder essentiellen Vitaminen hemmen. **Bakteriostatische Antibiotika** hemmen nur das Wachstum und die Vermehrung, während **bakterizide Antibiotika** die Bakterien abtöten. Einige Antibiotika bekämpfen eine Vielzahl von Bakterien (breites Spektrum, z.B. Tetrazykline), andere hingegen nur wenige Arten (schmales Spektrum, z.B. wirkt Metronidazol nur gegen Anaerobier). Hier einige Klassen von Antibiotika und ihre prominentesten Vertreter:

**Penicilline** (Amoxicillin, Penizillin V), Beta-Laktam-Antibiotika, gehören zur Gruppe der **bakteriziden** Antibiotika und können sowohl ein breites als auch ein schmales Spektrum an Bakterien abdecken. Sie können entweder oral oder -bei ernsteren Infektionen- auch durch Infusion verabreicht werden. Sie hemmen spezielle Enzyme im Bakterium (Transpeptidasen = Penicillin-bindende Proteine), die notwendig für die Synthese von Peptidoglykan (Murein), einem essentiellen Bestandteil der Zellwand, sind. Bei unstabiler Zellwand steigt der osmotische Druck und bringt das Bakterium quasi zum Zerplatzen. Einige Bakterien entwickeln Resistenzen, indem sie verschiedene Enzyme produzieren (Penicillinasen, Beta-Laktamasen), welche den Beta-Laktam-Ring spalten.

**Cephalosporine** (z.B. Cefepim) sind neuere Beta-Laktam-Antibiotika, die ursprünglich zur Behandlung von Penicillin-resistenten Infektionen entwickelt wurden. Auch sie binden sich an Penicillin-bindende Proteine und hemmen die Synthese der Zellwand des Bakteriums. Cephalosporine sind bakterizide Wirkstoffe, die sowohl gegen gram-positive als auch gegen gram-negative Bakterien wirksam sind. Sie werden gewöhnlich in drei (Innovations-)Generationen eingeteilt, entsprechend ihrem Wirkungsspektrum. Diese Antibiotika sind für die orale und auch intravenöse Therapie erhältlich. Viele Bakterien haben aber bereits gelernt, auch diese Antibiotika durch Enzyme - Cephalosporinasen - zu inaktivieren.

**Weitere Beta-Laktame** (Carbapeneme, z.B. Imipenem) und **Beta-Laktamase-Hemmer** (z. B. Clavulansäure [wie in Augmentan enthalten], Sulbactam) wurden anschließend entwickelt, um der Resistenz gegen Penicillin und Cephalosporinen

entgegenzutreten. Beta-Laktamase-Hemmer können mit verschiedenen Penicillinen und Cephalosporinen kombiniert werden.

**Glykopeptide** (z.B. Vancomycin) wurden für die Behandlung von Penicillin-resistenten Staphylokokken, speziell MRSA, entwickelt. Sie hemmen die Synthese von Peptidoglykanen in der Zellwand indem sie sich an deren Vorläufer in der Zellwand binden und die Vernetzung verhindern. Sie sind nur gegen aerobe und anaerobe gram-positive, aber nicht gegen gram-negative Bakterien wirksam, da sie die äußere Membran nicht passieren können. Hauptsächlich werden sie in Kombination mit anderen Antibiotika in Krankenhäusern bei meist schwerwiegenden Infektionen eingesetzt. Es gibt keine Indikation für das Patientenklintel der zahnärztlichen Praxis.

**Tetrazykline** (z.B. Doxyzyklin) sind Breitspektrum-Antibiotika, die in therapeutischer Konzentration **bakteriostatisch** wirken. Es gibt Derivate mit kurzer und mit langer Halbwertszeit. Nachdem sie durch einen energieabhängigen Prozess in die Zellwand der Bakterienzelle eingedrungen sind, binden sie sich reversibel an die 30S-Untereinheit des Ribosoms, verhindern die Anlagerung der Aminoacyl-t-RNA an der Akzeptorstelle und verhindern damit eine Verlängerung der Peptidkette. Sie verfügen über eine gute Gewebegängigkeit und sind sowohl gegen viele gram-positive und gram-negative Bakterien, als auch gegen Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien wirksam. In Folge der langen und intensiven Verwendung in der Human- und Tiermedizin haben viele Bakterien (plasmidcodierte, übertragbare) Resistenzen entwickelt. Sie werden bei *A. actinomycetemcomitans*-assoziierten Infektionen (aggressiv oder refraktär) empfohlen und werden gerne als Wirkstoff in Lokalthérapeutika wie Gele oder Mikrosphären-Pulver verwendet.

**Aminoglykoside** (z.B. Gentamicin) sind (in höherer Konzentration) **bakterizide** Antibiotika und werden für die Behandlung von entweder oberflächlichen (Auge, Haut) oder aber schweren Infektionen eingesetzt. Sie binden sich irreversibel an das Bakterien-Ribosom (kleine = 30S-Untereinheit), stören die Synthese von Proteinen und führen dadurch zum Zelltod. Bei oraler Einnahme werden sie nur schlecht resorbiert und daher topisch (Neomycin) oder aber intravenös (meist in Kombination mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum und nur bei schweren Infektionen) verabreicht. Sie sind ungebräuchlich in der zahnärztlichen Praxis.

**Makrolide** (z.B. Erythromycin) sind **bakteriostatische** Antibiotika. Sie binden reversibel an das Bakterien-Ribosom (große = 50S-Untereinheit) und hemmen dadurch die Protein-Synthese. Sie wirken gegen gram-negative, strikt anaerob wachsende Arten sowie gram-positive Kokken, ausgenommen Enterokokken. Der erste Wirkstoff dieser Gruppe, das Erythromycin, wird von dem Schimmelpilz *Streptomyces* produziert. Die neueren, semi-synthetischen Derivate (z.B. Roxi-, Azi-, oder Clari-thromycin) sind aufgrund ihrer verlängerten Halbwertszeit für Kurzzeit-Therapien geeignet. Makrolide können außerdem für die Behandlung von Infektionen mit sogenannten „**atypischen Erregern**“, wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen, verwendet werden.

**Lincosamide** (z.B. **Clindamycin**) hemmen ebenfalls die Proteinsynthese und sind je nach Ort der Infektion und dem Zielbakterium **entweder bakteriostatisch oder bakterizid** in der Wirkung. Beim Wirkungsspektrum gibt es zu den Makroliden große Ähnlichkeit, die Wirkung gegenüber Anaerobiern ist aber wesentlich besser. In der Zahnmedizin ist dieses Antibiotikum perioperativ und bei schweren, anaeroben Parodontitiden gebräuchlich. Die gute Knochengängigkeit, eine gewisse Depotwirkung, und die zusätzlich zur antibiotischen zu beobachtende stimulierende **Wirkung auf Granulozyten** stehen auf der Positivseite. Die -bei oraler Gabe nur sehr selten auftretende- Nebenwirkung der Antibiotika-assoziierten Enterokolitis (auch pseudomembranöse E.) ist auf der Risikoseite zu vermerken.

**Nitroimidazole** (z.B. Metronidazol) sind **bakterizide** Antibiotika. Sie haben eine radikale Wirkung auf Zellen mit **anaerobem Stoffwechsel**, was ihre breite Aktivität gegen anaerobe Bakterien (wie viele der PAR-Leitkeime, s.o.), aber auch Protozoen und pathogene Würmer erklärt. Diese Mittel können auf Versuchstiere karzinogen wirken, entsprechende Beobachtungen beim Menschen liegen aber nicht vor. Trotzdem sollten sie aus diesem Grunde nur streng indiziert verabreicht werden, wobei hier auch die Rücksprache (Empfehlung) eines diagnostischen Labors hilft. In Schwangerschaft und Stillzeit ist ihre Einnahme strikt kontraindiziert.

**Sulfonamide** waren die ersten wirksamen Anti-Infektiva (Pioniersubstanzen) und sind bereits seit 1930 im Einsatz. Sulfonamide stören die Folsäure-Synthese (ein Vitamin zum RNA/DNA-Aufbau) der Bakterien und wirken **bakteriostatisch**. **Trimethoprim**, das entweder allein oder in Kombination (Co-Trimoxazol) mit Sulfonamiden gegeben wird, greift an einem späteren enzymatischen Prozess im gleichen Stoffwechselweg ein. Diese Gruppe von Antibiotika ist zwar gegen eine große Vielfalt von gram-positiven und gram-negativen Bakterien sowie Toxoplasmen und Plasmodien aktiv, es gibt aber praktisch keine Indikation für das Patientenkontinuum der zahnärztlichen Praxis.

**Fluorchinolone** sind **bakterizide** Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum, die das Enzym **DNA-Gyrase hemmen**, eine DNA-Topoisomerase Typ II, die unersetzlich für die Verpackung, Replikation, Rekombination und Reparatur der bakteriellen DNA ist. Die Entwicklung dieser Antibiotika begann in den späten Siebziger Jahren, basierend auf der **Nalidixinsäure**, der „Muttersubstanz“ mit antibakterieller Wirkung im Urin. Ciprofloxacin und Ofloxacin sind Chinolone der 2. Generation, speziell für „Cipro“ gibt es Verwendung in der Parodontologie (siehe Teil II, 5.5). Die neuesten Gyrasehemmer (z.B. Moxi-, oder Levofloxacin) haben eine noch bessere Gewebegängigkeit und eine sehr gute Resorption nach oraler Gabe. Sie wirken effektiv gegen eine vergrößerte Bandbreite an Bakterien, darunter multi-resistente Infektionserreger wie gram-negative Pseudomonaden oder Enterobakterien, aber auch gegen gram-positive Bakterien, Anaerobier und selbst die sogenannten ‚atypischen‘ Keime wie Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Fluorchinolone sind **vollständig synthetisch** hergestellte Antibiotika, was zunächst Hoffnung auf verzögerte Resistenzentwicklung machte. Durch Rauspumpen (Efflux) der Antibiotika und/oder Punktmutationen am Anlagerungsort können sich Bakterien aber zunehmend der Wirkung erwehren. So hat unsere Arbeitsgruppe bereits im Jahr 2005 die ersten Fluorchinolone-resistenten Fusobakterien beschrieben.

## 2. Lokaler oder systemischer Einsatz?

Ist eine nennenswerte parodontale Entzündung auf wenige (1-10) Zähne beschränkt und liegt **keine** systemische Grunderkrankung vor, die für eine baldige Generalisierung spricht (z.B. Diabetes, AIDS, familiäre Häufung), so kann man sich für den lokalen Einsatz von Antibiotika entscheiden. Dieser belastet in jedem Fall den Gesamtorganismus weniger, als eine systemische Therapie.

Fortschritte im Verständnis der Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis haben zu effektiven lokalen pharmakologischen Interventionen bei der Behandlung der Parodontitis geführt. Sichere und wirksame Medikamente können tief in Zahnfleischtaschen eingebracht werden, um die pathogene Mikroflora zu unterdrücken, die entzündliche Reaktion zu stoppen und so die Gewebszerstörung zu begrenzen. Um dieses Ziel zu erreichen, muss die lokale Anwendung pharmakologischer Wirkstoffe aber unbedingt drei Kriterien erfüllen:

- a) Der Wirkstoff muss das Zentrum der Entzündung/Infektion erreichen.
- b) Er muss dort in adäquater Konzentration vorliegen.
- c) Er muss dort ausreichend lange verbleiben.

Pharmakologische Wirkstoffe, die lokal zur Behandlung der Parodontitis appliziert werden, zielen auf die keiminfiltrierte Weichgewebswand der Tasche, auf das beteiligte Zement sowie auf das exponierte Wurzeldentin. Nicht durch jede lokale Anwendung werden alle diese Bereiche erreicht. So gelangen die Agenzien in Mund-Spüllösungen und solche bei supragingivalen Spülungen nicht sicher über mehr als 5 mm in Taschen hinein. Dagegen können subgingivale Taschenspülungen, Gel- oder Pulver („Mikrosphären“)- Applikationen mittels Kanülen sowie Einbringen von Fäden oder Gelatinechips, den Fundus der Tasche erreichen. Das Erreichen des Fundus‘ durch die Trägersubstanz bedeutet aber nicht gleichzeitig, dass auch die enthaltenen Wirkstoffe die Zielorganismen erreichen. Ansammlungen adhärenter Biofilm-Bakterien beeinträchtigen die Diffusion des Wirkstoffes oder inaktivieren ihn sogar. Um anti-bakteriell wirksam zu sein, sind bei Biofilm-assoziierten Infektionen immer deutlich höhere Wirkstoff-Konzentrationen erforderlich.

Hat der Wirkstoff den Ort des Geschehens in einer wirksamen Konzentration erreicht, muss aber noch sein Verbleiben lange genug gesichert sein, damit er die Keimzahlen auch signifikant (um z.B. sechs Zehnerpotenzen) reduzieren kann. Die notwendige Expositionsdauer hängt von den Mechanismen ab, über die der Wirkstoff die Ziel-Bakterien hemmt oder zerstört. **Chlorhexidin** ist zum Beispiel ein bakterizider Wirkstoff, der die Mikroorganismen abtötet, indem er die Integrität der Zellmembran irreversibel zerstört. Es benötigt eine kürzere Expositionszeit, als ein bakteriostatisch wirksames **Tetrazyklin**, das die Protein-Synthese nur reversibel hemmt, wie z.B. **Doxyzyklin im Ligosan** oder **Minocyklin im Arestin**.

Die gingivale Sulkus-Flüssigkeit ist ein Serum-Transsudat. In einer 5 mm Tasche wird es ungefähr 40-mal pro Stunde (!) ersetzt. Daher wird die lokale Konzentration eines subgingival eingebrachten Wirkstoffes rasch reduziert. Die Halbwertszeit eines Wirkstoffes im Gingivalsulkus beträgt bei Entzündung nur eine Minute. Diese hohe Ausscheidungsrate stellt das größte Problem bei der Aufrechterhaltung wirksamer Konzentrationen antimikrobieller Wirkstoffe im Sulkus dar. Für eine längere therapeutische Wirksamkeit ist ein **Wirkstoff-Reservoir** notwendig, aus dem das

Medikament freigesetzt wird. Der Begriff **Substantivität** beschreibt zum Beispiel die Eigenschaft eines Wirkstoffes, sich an Hart- und/oder Weichgewebe der Tasche zu binden und so ein Reservoir zu bilden (Depot-Eigenschaft). Es stellt sich zwischen dem gebundenen und freien Wirkstoff der Tasche ein Gleichgewicht ein. Mit abnehmender Konzentration des freien Wirkstoffes infolge der Sulkus-Ausscheidungen wird der gebundene Wirkstoff in einer biologisch aktiven Form nach und nach abgegeben. Die Halbwertszeit des Medikamentes wird so verlängert.

In der subgingivalen Umgebung haben aber auch **Tetrazykline** und **Clindamycin** ausreichend Substantivität gezeigt. Hohe Konzentrationen sind notwendig, um in „fließenden Bereichen“ die antibakterielle Wirkung zu verlängern. Die Größe des Wirkstoff-Reservoirs, das nach Einbringung in die parodontale Tasche etabliert werden kann, stellt den wichtigsten und limitierenden Faktor für die Dauer des gewünschten antibakteriellen Effektes dar.

### **Lokaltherapeutika mit kontinuierlicher Wirkstoff-Freisetzung**

Ein Therapeutikum zur lokalen Abgabe von Wirkstoffen (**LDD= local delivery device**) besteht aus einem Wirkstoff-Reservoir und einer Trägersubstanz oder Matrix (z.B. Polylaktidgel, gehärtete Gelatine oder Faden). Das Ziel ist es, wirksame Konzentrationen des Antiinfektivums für einen langen Zeitraum am Ort der Entzündung - trotz des ständigen Wirkstoff-Verlustes durch die Sulkusfließrate aufrechtzuerhalten. Solche LDDs lassen sich entsprechend der Freisetzungsdauer in zwei Klassen einteilen:

a) Mittel zur **unterstützten Freisetzung**: Wirkstoffabgabe für weniger als 24 Stunden (Gele ohne besondere Aushärtung, z.B. Elyzol).

b) Mittel zur **kontrollierten Abgabe**: Wirkstoffabgabe für mehr als 24 Stunden (Faden, Chip, Gel mit starker Aushärtung, z.B. PerioChip, Ligosan, Arestin).

Damit das Wirkstoff-Reservoir den physikalischen Raum der parodontalen Tasche einnehmen kann, muss das LDD gleichzeitig viskös und gehärtet sein, um das Volumen der Tasche zu erweitern und dimensionsstabil zu bleiben. Dadurch wird verhindert, dass das Mittel als Folge der klassischen Rückstellung der Weichgewebe verlorengelht. Zu den antimikrobiellen Wirkstoffen, die mit LDDs bei der Parodontitis Anwendung finden, gehören: Tetrazykline (Doxozyklin, Minozyklin), Metronidazol und Chlorhexidin.

## **2.1 Tetrazyklin-Fasern**

Actisite<sup>®</sup>-Fasern wurden aus einem nicht-resorbierbaren, biologisch inerten Copolymer hergestellt, das mit 25% Tetrazyklin HCl-Pulver versetzt ist.

Die Faser wurde so in die Tasche eingebracht, dass sie diese vollständig ausfüllt und für 7-10 Tage verbleiben kann. Danach musste sie wieder entfernt werden. Dieses LDD konnte eine Tetrazyklin-Konzentrationen im Sulkusfluid von mehr als 1.300 µg/ml über einen Zeitraum von 7 Tagen aufrechterhalten. Der Serumspiegel verblieb dabei unter der Messgrenze, so dass es keine systemische Belastung gab.

Nach Lieferschwierigkeiten des US-Herstellers (**ALZA Corporation**) hat **GABA** den Vertrieb der Fäden um 2005 herum in Deutschland eingestellt. Aufgrund der

deutlichen Wirkung der Fäden ohne Belastung des Gesamtorganismus‘ stellen sich seitdem einzelne Zahnärzte in Zusammenarbeit mit einem Apotheker Wirkstoff-Fäden selbst her.

## 2.2 Doxyzyklin-Polymer und Minozyklin-Pulver

Doxyzyklin-Gel (**Ligosan**) und Minozyklin-Mikrosphärenpulver (**Arestin**) werden erfolgreich für die Behandlung der (lokalen) Parodontitis und Periimplantitis verwendet, speziell wenn *A. actinomycetemcomitans* nachzuweisen ist. Studien belegen mittlerweile, dass diese LDDs in Kombination mit SRP (Scaling & Rootplaning) die parodontale Gesundheit gegenüber „reinem“ SRP verbessern.

## 2.3 Metronidazol-Gel

Elyzol<sup>®</sup> (**Colgate**) enthält 25% Metronidazol-Benzolat in einer Gel-Matrix. Diese wird mit einer stumpfen Kanüle subgingival appliziert. Die Wirkstoff-Konzentration nimmt danach leider exponentiell ab, so dass Elyzol<sup>®</sup> in die Gruppe der Mittel zur unterstützten Freisetzung eingeordnet werden muss. Der Effekt auf die Bakterienzahl in der subgingivalen Plaque ist marginal. Dies hängt mit der geringen Zahl Metronidazol-empfindlicher Keime und dem Vorhandensein des Biofilms zusammen. Zurzeit ist unklar, ob Metronidazol-Gel zu einer klinisch signifikanten Verbesserung führt, wenn es zusätzlich zu SRP verwendet wird. Bei dieser nur in Europa gebräuchlichen Substanz gibt es seit ca. 2012 vermehrt Lieferschwierigkeiten. Eine baldige Verdrängung durch Tetracyclin- und Chlorhexidin-Präparate ist zu erwarten.

## 2.4 Chlorhexidin-Chip und -Gel

PerioChips<sup>®</sup> (**Dexcel Pharma**) enthalten in einem 5x5x1 mm großen Chip aus Glutaraldehyd-vernetzter Gelatine 34% Chlorhexidindigluconat. Nach der Applikation des Chip kann man über 5 Tage Chlorhexidin-Konzentrationen von zunächst 1000-1500 µg/ml und dann noch weitere 4-5 Tage Konzentrationen oberhalb der MHK (Minimalen, notwendigen Hemmkonzentration) von 125 µg/ml im Sulkusfluid nachweisen. In verschiedenen Untersuchungen konnte eine limitierte, aber deutliche Wirkung einer Kombinationsbehandlung (Chip + SRP) gezeigt werden.

CHLOSite<sup>®</sup> (**zantomed**) besitzt demgegenüber 1,5% CHX in einer Xanthan-Matrix. Xanthan ist ein Saccharidpolymer, das bei Kontakt mit Wasser ein pseudoplastisches, dreidimensionales Retikulum bildet und das bakterizide Chlorhexidin stabil einlagern kann. Die spezielle Beschaffenheit des Gels erlaubt eine Verweildauer von bis zu 21 Tagen im behandelten Defekt. Über diesen Zeitraum wird parallel zum zweistufigen Abbau des Gels kontinuierlich CHX freigesetzt, um Bakterien während der gesamten Einlagedauer wirksam zu bekämpfen.

*Aus grundsätzlichen Erwägungen sollten Antibiotika-haltige Medikamente nicht eingesetzt werden, wenn gleiche Ergebnisse auch ohne Antibiotika erreichbar sind. Antibiotika-LDDs sind dabei aber in jedem Fall schonender als systemische Antibiotikagaben und im Zweifelsfall eine gute Alternative mit der es sich lohnt Erfahrungen zu sammeln. Sorgfältiges Einbringen und Schutz vor dem „Verlieren“ der Einlage ist dabei sehr wichtig (ausführliche Patienteninstruktion).*

### **3. Allgemeine Betrachtung**

#### **3.1 Vergleichende Studien**

Verschiedene Untersuchungen verglichen die Wirkung der handelsüblichen topischen Antibiotika in Kombination mit SRP gegenüber SRP alleine. Angewendet wurden die Mittel an Taschen, die nicht auf die konventionelle mechanische Therapie ansprachen. Alle Präparate zeigten gewisse Vorteile gegenüber SRP alleine.

#### **3.2 Unerwünschte Nebenwirkungen.**

Ein Vorteil der Anwendung von LDDs ist die Wahrscheinlichkeit, dass unerwünschte Nebenwirkungen weniger häufig auftreten. Es muss jedoch hierbei dieselbe Sorgfalt angewendet werden wie bei systemischer Anwendung von Antibiotika. Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe sind eine Kontraindikation für die Anwendung von LDDs. Zur Frage, ob ein LDD zu einer Selektion resistenter Bakterienstämme oder dem Überwuchern von vornherein resistenten Stämmen führt, gibt es derzeit wenige Daten. Vieles spricht aber dafür, dass die Zunahme resistenter Arten unmittelbar nach Anwendung des LDD nur vorübergehend ist und die Ausgangswerte nach 3-6 Monaten wieder erreicht werden. Dies spräche eher für eine temporäre Selektion, als für das Entstehen neuer, permanenter Resistenzen. Auch hier sind Langzeituntersuchungen erforderlich, um diese wichtigen Probleme zu klären.

#### **Weitere zu berücksichtigende Faktoren**

- Ein LDD ist kein Ersatz für eine gründliche Mundhygiene.
- Rauchen verschlechtert die Ergebnisse einer LDD-Anwendung.
- Bei Furkationsbeteiligung wirken LDDs nur mäßig.
- Der Patient muss instruiert werden den Bereich des LDDs nicht zu berühren, nicht mit druckintensiver Nahrung zu belasten, die Putzroutine für 12 Stunden ruhen zu lassen und einige Tage dort keine Zahnseide oder Zahnstocher anzuwenden.

#### **3.3 Zusammenfassung**

Eine Reihe von Untersuchungen weist darauf hin, dass adjuvant zum vorher durchgeführten SRP, eine Applikation antimikrobieller Agenzien in die parodontale Tasche die Progression verlangsamen kann. Das größte Potenzial dieser Therapieform liegt bei ansonsten kontrollierten Patienten mit wenigen Läsionen.

Wegen der mit der Anwendung von Antibiotika allgemein verbundenen Probleme, sollten aber selbst Antibiotika-haltige LDDs auch nur dann Einsatz finden, wenn die konventionelle Therapie nicht ausreicht. Wo SRP alleine zum Erfolg führt, sollten LDDs nicht routinemäßig angewendet werden, zumal sie die Therapie verteuern und zu einer Belastung der Gesundheit führen können.



#### 4. Resistenz-Entwicklung: Was bedeutet das für den Zahnarzt?

***Der verantwortungsvolle Einsatz von Antibiotika kann definiert werden als „der kosteneffektive Einsatz von Antibiotika, der den maximalen klinisch-therapeutischen Erfolg garantiert bei gleichzeitig minimaler Nebenwirkung und minimaler Entwicklung von Antibiotikaresistenz.“ (WHO 2000)***

Antibiotika sollten nur bei entsprechender Indikation verschrieben werden - nicht aber bei viralen oder nur leichten Infektionen. Nach einer genauen Diagnose (klinisch und mit Hilfe von z.B. Parodontitis-Markerkeimtests) beinhaltet der verantwortungsvolle Einsatz die Verschreibung des am besten geeigneten Antibiotikums in der richtigen Dosierung über einen angemessenen Zeitraum hinweg, um die Krankheitserreger schnell und erfolgreich zu eliminieren. Damit ist gewährleistet, dass die Krankheitserreger so schnell wie möglich beseitigt werden ohne dass sich Resistenzen entwickeln können. Die Patienten können so schneller geheilt und auch früher wieder voll arbeitsfähig sein. Die Kosten im Gesundheitssystem und auch die sozio-ökonomischen Kosten im Allgemeinen können dadurch reduziert werden. Die (Zahn-) Ärzte werden dazu ausgebildet und motiviert, nur solche Antibiotika zu verschreiben, die das therapeutische Ergebnis maximieren, die Entwicklung von Resistenzen minimieren sowie die Kosten für das Gesundheitssystem und die individuellen Belastungen so gering wie möglich halten.

Der leichtfertige Einsatz von Antibiotika kann zusammengefasst werden unter den Schlagworten: **Überdosierung, Fehlanwendung und Unterdosierung.**

**Überdosierung:** In den wohlhabenden Ländern werden Antibiotika meist zu häufig verschrieben und nicht vernünftig eingesetzt, was in jedem Fall vermieden werden sollte. Es wird geschätzt, dass in den USA ein Drittel aller Verschreibungen für ambulante Patienten unnötig sind. *Patienten üben oft einen unnötigen Druck auf ihren Arzt aus, Antibiotika zu verschreiben*, selbst wenn dieses nicht notwendig ist (hier mit möglichen Nebenwirkungen gegen-argumentieren). In einigen Ländern (Spanien, Ungarn) waren Antibiotika über viele Jahre sogar einfach ohne Rezept erhältlich, was die Ausbreitung von Resistenzen in Europa und weltweit gefördert hat.

**Fehlanwendung:** Ungefähr 50 Prozent aller Verschreibungen, wie beispielsweise bei viralen Infektionen, sind falsch. Patienten mit einer Virusinfektion, z. B. eines grippalen Infektes, brauchen keine Antibiotika zu nehmen, außer sie haben sich zusätzlich eine bakterielle Infektion, wie eine Sinusitis, zugezogen. Patienten mit z.Zt. inaktiver Parodontitis (Keimtest negativ) werden in dieser Phase nicht auf ein Antibiotikum ansprechen. Die Wahl des Antibiotikums wird gewöhnlich aufgrund von Erfahrungswerten getroffen, was manchmal zu einem „Ausprobieren“ führt. Wenn die erste Behandlung versagt, wird eine andere Antibiotikatherapie versucht, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung erhöht und dem Patienten nicht geholfen ist.

**Unterdosierung:** Die Unterdosierung von Antibiotika bietet Bakterien ein perfektes Umfeld sich anzupassen und Resistenzen zu entwickeln. Viele Patienten halten sich nicht an die Verschreibung des Arztes und brechen die Behandlung frühzeitig ab, sobald sie sich besser fühlen. Einige behalten übrig gebliebene Tabletten, um sie für eine spätere Selbstbehandlung einzusetzen. Andere vergessen einfach, die Tabletten zu nehmen oder nehmen sie in Kombination mit Nahrungsmitteln, die eine Aufnahme der Antibiotika im Magen reduzieren. *Um die Situation zu verbessern, müssen die (Zahn-)Ärzte sich die Zeit nehmen, ihre Patienten umfassend zu beraten.* In armen Ländern ist die Lage noch komplizierter, denn die Menschen können sich oftmals eine vollständige Behandlung nicht leisten, teilen Tabletten mit Familienmitgliedern, oder nehmen schwächere oder billigere, oft auch gefälschte Tabletten.

Eine weitere treibende Kraft bei der Entwicklung von Resistenzen ist der **Einsatz der Antibiotika in der Tierhaltung sowie der Landwirtschaft**. Bis vor kurzem wurde noch die Hälfte aller produzierten Antibiotika nicht beim Menschen, sondern zur Fleischproduktion und in Fischfarmen eingesetzt. Bei erkrankten Einzeltieren und der Gefahr einer raschen Verbreitung in die Kohorte mag der Einsatz von Antibiotika noch gerechtfertigt sein. Es besteht aber der Verdacht, dass es in vielen Fällen nicht um medizinische Indikationen, sondern um Wachstumsförderung geht. Das heißt, Antibiotika werden den Tieren in niedrigen Dosierungen über einen längeren Zeitraum gegeben, damit durch Reduktion der Darmflora mehr Nahrung resorbiert wird und die Schlachtreife schneller erreicht wird. Dies fördert aber die rasche Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen, wie in jüngster Zeit bei s.g. ESBL-Keimen (Enterobacteriaceae [wie *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli*] und Pseudomonaden) mit einem ausgebreiteten Resistenzprofil (ESBL= Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamases) zu beobachten ist. Im Umkreis der Hühnerfarmen kann man ESBL-Keime vermehrt in Wasser und Boden nachweisen. ESBL-Keime gehören zu den gefürchteten nosokomialen Infektionserregern. Während die Zahl grampositiver Krankenhauskeime (z.B. MRSA oder VRE) sich nicht weiter ausbreitet oder sogar reduziert werden konnte, steigt die Zahl von ESBL-assoziierten Sterbefällen kontinuierlich an. In Obstplantagen werden ebenfalls Antibiotika verwendet, um unerwünschte Bakterien zu bekämpfen. Daher können resistente Bakterien in tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln auftauchen und, bei nicht sachgemäßer Zubereitung, von dort auf Menschen übertragen werden.

Der Zahnarzt (m/w) setzt dann Antibiotika verantwortungsvoll ein, wenn er sich bei der Indikation sicher ist (ggf. ein diagnostisches Labor einbeziehen) und durch Weiterbildungen über die wirksamsten Antibiotika(-Kombinationen) sowie ihre Dosierung gut informiert ist.

#### 4.1 Resistenz (Allgemeine Betrachtung)

Bakterien entwickeln auf der Basis von Mutation & Selektion Abwehrmechanismen, mit denen sie sich vor der Schädigung durch Antibiotika schützen können. Einige Bakterien sind von Natur aus resistent gegen bestimmte Antibiotika (**intrinsische Resistenz**). Andere Bakterien werden erst nach Kontakt mit einem Antibiotikum

resistent (**erworbene Resistenz**). Die Resistenzentwicklung ist in jedem Fall eine der Hauptsorgen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Antibiotika.

Die erworbene Resistenz kann durch eine spontane **Mutation** (Veränderung des Erbgutes) im bakteriellen Chromosom entstehen, die an nachfolgende Generationen weitergegeben wird, also **vertikal vererbbar** wird. Häufiger jedoch wird genetisches Material von einem anderen Bakterienstamm der gleichen Art oder sogar von einer anderen Bakterienart horizontal übertragen (**horizontaler Gentransfer**), entweder direkt (Kontakt mit freier DNA, **Transformation**), durch spezialisierte Viren (Bakteriophagen, **Transduktion**) oder durch Plasmide im Prozess der **Konjugation**.

Diese genetischen Modifikationen eröffnen den Bakterien fünf Hauptwege, mittels derer sie die zerstörerischen Einflüsse der Antibiotika abwehren.

- **Mutation:** Die Zielstruktur verändert sich spontan, sodass sich das Antibiotikum nicht mehr an seinen Wirkungsort heften kann, wie zum Beispiel bei den Penicillin-bindenden Proteinen (Transpeptidasen, Angriffsort der Penicilline) oder der Gyrase (Zielmolekül der Fluorchinolone). Die Resistenz gegen Makrolide (z.B. Erythromycin) und Glykopeptide (z.B. Vancomycin) ist ebenfalls eine Folge der Modifikation des Angriffspunktes. Es kann auch durch Mutation im Promotorbereich zu einer Überexpression des Zielenzym kommen, so dass die normale Antibiotikakonzentration für eine Hemmung zu gering ist, beschrieben z.B. beim Enzym DHFR und dem Trimethoprim.
- **Erwerb von neuen enzymatischen Eigenschaften:** Bakterien sind dann in der Lage Enzyme wie Penicillinasen und Cephalosporinasen zu produzieren, die Beta-Laktam-Antibiotika inaktivieren. Die Resistenz gegen Aminoglykoside wird ebenfalls durch Enzyme ausgelöst, die das Antibiotikum durch Acetylierung, Phosphorylierung oder Adenylierung unwirksam machen.
- **Veränderungen der Durchlässigkeit der äußeren Membran** (Porin) verhindern das Eindringen der Antibiotika. Dieser Mechanismus beeinträchtigt normalerweise mehrere Antibiotika-Klassen zugleich.
- **Bakterielle Efflux-Pumpen** eliminieren die Antibiotika (z.B. Fluorchinolone) oder andere als Gift empfundene Substanzen durch „Hinauspumpen“.
- **Bypass der Sulfonamid- und/oder Trimethoprimwirkung:** Einige Bakterien wie Enterokokken und Laktobazillen verfügen über die Möglichkeit, exogene Folsäurequellen zu nutzen. Sie besitzen damit eine natürliche Resistenz gegenüber den Folsäure-Synthese Inhibitoren.

Bakterien können sogar gleichzeitig verschiedene Resistenzmechanismen gegen ein Antibiotikum entwickeln. Wenn sie einmal Resistenzen aufgebaut haben, überleben Bakterien den Kontakt mit diesem Antibiotikum. Normalerweise erlangen Bakterien gleichzeitig -zumindest teilweise- eine (Kreuz-)Resistenz gegen verwandte Antibiotika, also solche mit ähnlicher Struktur und Wirkungsweise (z.B. Cephalosporin- gleichzeitig mit Penicillin-Resistenz). Resistente Stämme vervielfältigen sich und breiten sich aufgrund des Absterbens der Konkurrenz besonders schnell aus unter **Selektionsdruck**. Aufgrund des weltweiten Anstieges der Resistenzen unter den Krankheitserregern müssen die Trends in der Resistenzentwicklung von Ärzten und Zahnärzten sorgfältig und regelmäßig

beobachtet werden. Dazu dienen universitäre Institute, Kongresse, Referenzzentren und Behörden (z.B. Robert-Koch-Institut [RKI], European Center for Disease Control [ECDC], World Health Organisation [WHO]). Hier sind auch online Resistenzstatistiken für jeden einsehbar.

## 4.2 Faktoren die Resistenz bedingen

Der leichtfertige Umgang mit Antibiotika gilt als Hauptursache der Entwicklung von Resistenzen. Ärzte, Patienten und die Öffentlichkeit tragen alle - meist unwissentlich - zu dem weltweit wachsenden Problem bei. Eine Studie, die von LIBRA unter niedergelassenen Ärzten in Westeuropa durchgeführt wurde, zeigt, dass viele Ärzte Antibiotika nur aufgrund von Erfahrungswerten verschreiben. Im Durchschnitt schlägt die erste Behandlung bei nahezu 20% der Patienten nicht an. Die Ärzte sind sich häufig der Tatsache nicht bewusst, dass auch die Entwicklung von Resistenzen zu Therapieversagen führen kann. Resistenz wird meist nur als ein Problem der Krankenhäuser und der Entwicklungsländer betrachtet und nicht als ein Problem wahrgenommen, das auch aus individuellen Verschreibungspraktiken und individuellem Antibiotikagebrauch resultieren kann.

Antibiotika bekämpfen nicht nur die gewünschten Krankheitserreger, sondern schädigen auch die gesamte natürliche Bakterienflora, die normalerweise in der Lage ist, schädliche Bakterien an der Kolonisation zu hindern und somit eine Balance (Homöostase) zu halten. Selbst weitverbreitete Haushaltsprodukte wie Seifen, Lotionen, Reinigungsmittel und andere Produkte, die antibakterielle Wirkstoffe enthalten, können auf lange Sicht das Gleichgewicht der normalen Bakterienflora stören. Der selektive Druck durch Antiinfektiva ist für genetische Veränderungen innerhalb der Bakterien und für die darauf folgende Ausbreitung resistenter Bakterien oder ihres genetischen Materials (Plasmide) verantwortlich. Dies macht es in zunehmendem Maße schwierig, eine wirksame Antibiotikatherapie auszuwählen.

Einen einzelnen Menschen mit Antibiotika zu behandeln beeinflusst auch das bakterielle Ökosystem in der Population (Familie, Kontaktpersonen) durch Selektion resistenter Bakterien und Austausch von genetischem Material (Transposons und Plasmide) unter den Bakterien des gleichen oder eines Kontakt-Individuums. Prinzipiell können sich resistente Bakterien daher von jedem Einzelnen auf andere Mitglieder der jeweiligen Familie, der Gemeinde und letztendlich der Gesellschaft im Ganzen ausbreiten. Überdies können Bakterien der Normalflora - die eigentlich harmlos für den Wirt sind - als Reservoir für Resistenzgene dienen, die potenziell an Infektionserreger transferiert werden können. Mit steigender Mobilität und wachsendem internationalem Reiseverkehr wird die Welt nicht nur kleiner für uns Menschen, sondern unglücklicherweise auch für Bakterien, was zu einer schnelleren Ausbreitung von Resistenzen weltweit führt.

Probleme treten insbesondere in **Krankenhäusern oder Pflegeheimen** auf, in denen enger Kontakt zwischen den Menschen besteht und z.T. große Mengen an Antibiotika verwendet werden. Durch den ständigen Einsatz von Antibiotika mit ähnlicher Wirkungsweise wird ein konstanter Selektionsdruck erzeugt, der zu einem hohen Anstieg an Resistenzen führen kann. Einige dieser resistenten Bakterien

können sich schließlich auch außerhalb der Krankenhäuser (ambulant) ausbreiten und Infektionen in der übrigen Bevölkerung hervorrufen. Der weitverbreitete Einsatz von Antibiotika erhöht schließlich auch die Anzahl resistenter Bakterien in unbehandelten Menschen. Stationär behandelte Patienten haben aufgrund des intensiven und fortdauernden Einsatzes von Antibiotika ein erhöhtes Risiko, an einer nosokomialen Infektion (Krankenhausinfektion) zu erkranken oder sich bei anderen anzustecken. Patienten mit mehrfach resistenten Infektionserregern sollten isoliert werden, um eine Ausbreitung zu verhindern. Die Übertragung der Keime verläuft von den Geräten im Krankenhaus und dem Krankenhauspersonal auf den Patienten und umgekehrt. Das Nichtbeachten von einfachen Hygienemaßnahmen, wie zum Beispiel **Händewaschen** und der sinnvolle Einsatz von **Desinfektionsmitteln**, erleichtert die Übertragung und Ausbreitung vom resistenten Keime in Krankenhäusern.

### 4.3 Folgen von Resistenzen

Die Behandlung einer resistenten Infektion ist kostspieliger als die einer nicht-resistenten, sowohl hinsichtlich des Zeit- als auch des Geldaufwandes. Resistenzen erhöhen damit die Ausgaben im Gesundheitssystem. Laut WHO ist z.B. die Behandlung eines Menschen mit mehrfach resistenter Tuberkulose genauso teuer wie die von 100 Patienten mit empfindlichen Tuberkulosebakterien. Die resistenten Stämme sind dabei nicht ansteckender als die empfindlichen, sondern nur schwerer abzutöten. Die verlängerte Krankheitsdauer kann zu weiteren Gesundheitsproblemen führen, wodurch die gesamte Behandlungsdauer sowie die sozio-ökonomischen Folgekosten weiter steigen. Reserveantibiotika sind zudem deutlich teurer als die Standardmedikamente.

Antibiotika sind keine erneuerbare Ressource. In den letzten 25 Jahren wurden nur wenige neue Substanzklassen entdeckt (zwei davon, Daptomycin und Platensimycin, erst kürzlich)- alle anderen sind Weiterentwicklungen von bereits existierenden Klassen. Die Entwicklung einer neuen, noch effektiveren Klasse dauert 10-20 Jahre und kostet um die 600 Millionen US-Dollar. *Mit dem Auftreten von multiresistenten Stämmen, die gegen nahezu alle bekannten Antibiotika resistent sind, sehen wir einer großen weltweiten Gesundheitskrise entgegen, wenn wir keine neuen und wirksamen Medikamente entwickeln und die bereits existierenden schützen.*

Die Verwendung von Antibiotika hat große Auswirkung auf uns alle, da nicht nur die natürliche Mikroflora des Patienten, sondern auch die Mikroflora der Umgebung gestört wird. So ist zum Beispiel die Anzahl resistenter Bakterien im Kot von (Haus-)Tieren, die in der Nähe von Menschen leben, deutlich höher als bei wild lebenden Tieren. Die Menge an resistenten Bakterien, die mit der Nahrung aufgenommen werden können, ist durchaus von Bedeutung. Kontaminierte Nahrungsmittel sind besonders dann gefährlich, wenn sie resistente Bakterien oder Resistenz-Gene enthalten. Es ist daher von großer Bedeutung für alle Antibiotika-Klassen auch einen Anstieg an resistenten Keimen in der Landwirtschaft und Fischzucht zu verhindern.

#### 4.4 Resistenzen überwinden

**„Die wirksamste Strategie gegen antibakterielle Resistenz ist es, den Job beim ersten Mal zu erledigen - die Keime unwiderruflich zu zerstören - und damit die Resistenz zu bekämpfen, bevor sie beginnt.“ (Overcoming antimicrobial resistance, WHO 2000)**

Die große Herausforderung besteht darin, den Patienten jederzeit richtig zu behandeln. Antibiotika sind aber keine erneuerbare Ressource. Die „Wunder-Medikamente“ sind Opfer ihres eigenen Erfolges geworden. Wir müssen die Lebensdauer der existierenden Antibiotika verlängern, indem wir sie **wertschätzen** und **sinnvoll einsetzen**. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist ein teures und zeitintensives Unterfangen, sodass wir neue Medikamente nicht als selbstverständlich erachten sollten bzw. dürfen.

Dennoch hat die Forschung und Entwicklung neuer Medikamente einen hohen Stellenwert bei den Bemühungen, nicht das Rennen gegen die wachsende bakterielle Resistenz zu verlieren. Um existierende Muster der Resistenzbildung zu umgehen, suchen pharmazeutische Unternehmen nach neuartigen Medikamenten, die keine strukturelle Ähnlichkeit zu vorhandenen Antibiotika aufweisen. Forschungsaktivitäten, die sich auf den Mechanismus, die Auslöser und die Epidemiologie der Resistenz konzentrieren, helfen neue Wege bei dem Einsatz von Antibiotika zu finden und gleichzeitig deren Lebensdauer zu verlängern. Ein besseres Verständnis der Wirkungsweise der Antibiotika sowie den Mechanismen und Auslösern der Resistenz ermöglicht es den Ärzten, das richtige Medikament in der richtigen Dosierung und Dauer für die richtige Indikation zu wählen. Informations- und Fortbildungsmaßnahmen über den verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika, die sich sowohl an Mediziner als auch an die Öffentlichkeit wenden, sind extrem wichtig.

#### 4.5 Patienten und die allgemeine Bevölkerung

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt sein, dass Antibiotika nicht immer zur Bekämpfung von harmlosen Infektionen notwendig sind. Kleinere oder selbstlimitierende Infektionen können sogar als nützlich betrachtet werden, denn sie stimulieren und trainieren das Immunsystem. Daher werden Antibiotika nur benötigt, wenn der Patient die Infektion mittels des eigenen Abwehrsystems nicht schnell und vollständig überwinden kann.

Eines der Hauptprobleme scheint dabei die Vorstellung zu sein, dass jede Infektion automatisch eine Antibiotikabehandlung erfordere. Das Bewusstsein, dass der leichtfertige Einsatz von Antibiotika unweigerlich Resistenzen auslöst, fehlt häufig. Viele Patienten nehmen lieber ein Antibiotikum auch ohne Indikation als auch nur das geringste Risiko einer längeren Krankheitsdauer in Kauf zu nehmen. In unseren betriebsamen Zeiten wollen sie meist so schnell wie möglich zurück zur Arbeit und zum normalen Leben, bzw. ihre Kinder wieder schnell in die Schule schicken. Aufklärung und Fortbildung sind dringend notwendig, um diese Situation zu ändern.

*Anstatt den Forderungen des Patienten nachzugeben sollte sich der Arzt die Zeit nehmen, dem Patienten zu erklären, wann ein Antibiotikum gebraucht wird und wann nicht.* Wird dem Patienten beispielsweise bei einer normalen Gingivitis oder wenig progressiven Parodontitis allein eine mechanische Therapie empfohlen, so kann dies zu einer Reduzierung der Antibiotikaeinnahme führen.

Falls aber ein Antibiotikum benötigt wird (Aggressive PAR-Formen), sollte es exakt so wie vom (Zahn-)Arzt verschrieben eingenommen werden. Auch wenn die Symptome innerhalb von ein bis drei Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie bereits abklingen, müssen die Patienten die Tabletten immer vollständig zu Ende einnehmen. Ansonsten ist die Wahrscheinlichkeit groß, einen Rückfall zu erleiden oder erneut behandelt werden zu müssen. Darüber hinaus können überlebende Bakterien eine Resistenz aufbauen. Durch Tablettenpackungen, die genau die richtige Anzahl (die möglichst gering sein sollte) für die erforderliche Behandlung enthalten, wird die Akzeptanz der Therapie verbessert. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie niemals Tabletten für eine spätere Verwendung aufbewahren oder Antibiotika einnehmen, die für eine andere Person bestimmt waren.

Weiterhin ist es wichtig darauf aufmerksam zu machen, dass Antibiotika einen **Einfluss auf unsere Gesellschaft** haben. Ihre Wirkung betrifft nicht nur den Behandelten allein, sondern auch sein direktes Umfeld. Resistente (z.B. orale) Bakterien können sich rasch (z.B. durch Kuss oder Splitten des Essens) auf andere Familienmitglieder und Menschen in unserer Umgebung und damit auf die Bevölkerung insgesamt ausbreiten. Auch dies ist ein Grund eine Antibiotika-Einnahme bzw. -Verschreibung zu hinterfragen und zu limitieren.

Ein striktes Einhalten einfacher Hygieneregeln ist ebenso entscheidend, um die Ausbreitung von Infektionen und Resistenzen zu verhindern oder zumindest einzuschränken. Einfaches Händewaschen oder normale Nahrungsmittelhygiene können die Ausbreitung resistenter Bakterien im Haushalt und in der Bevölkerung signifikant verringern. Rohe Früchte und Gemüse sollten immer sorgfältig gewaschen werden, um Bakterien sowie mögliche Rückstände von Antibiotika, zu entfernen. Rohe Nahrungsmittel, insbesondere tiefgefrorenes Fleisch und Eier, müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Im Alltag sollten wir es uns zweimal überlegen, bevor wir antibakterielle Wirkstoffe im normalen Haushalt verwenden. Übervorsichtig zu sein ist langfristig nicht sinnvoll, denn der Mensch ist nicht für ein steriles Umfeld gemacht. Dennoch können diese Produkte hilfreich bei der Pflege und dem Schutz einer kranken Person mit geschwächter Immunabwehr sein.

#### 4.6 Die richtige Entsorgung von Antibiotika

Informieren Sie ihre Patienten, dass Rest-Antibiotika nicht im Hausmüll oder in der Toilette zu entsorgen sind, da sie die Umgebung kontaminieren und die Umweltkeime zu Resistenzen anregen könnten. Man bringt unbrauchbar gewordene oder abgelaufene Antibiotika zur Entsorgung direkt zu einer Apotheke oder zu einem Krankenhaus in der Nähe.

## Teil IV Ursachenkomplex der Karies: Vom Wissen über die Risikofaktoren zur verbesserten Volksgesundheit

### 1. Welche Faktoren sind für die Kariogenese entscheidend?

#### 1.1 Infektionserkrankung Karies

Karies ist eine bakteriell bedingte Erkrankung. Derzeit gibt es zwar noch keine Erreger-spezifische Therapie oder Impfung, jedoch laufen die Studien hierzu auf Hochtouren (siehe **Abschnitt 3**). Vorbeugung, Prophylaxe, ist wohl die beste Therapie gegen Karies, damit sie gar nicht erst entsteht. Eine solche Prophylaxe beginnt mit einer geeigneten und möglichst umfassenden Risikodiagnostik, wobei man hier tiefer auf die ursächlichen Faktoren eingehen muss.

#### 1.2 Hauptfaktor Glucosyltransferase

Ursächlich für die Kariesentstehung sind der starke Konsum niedermolekularer Kohlenhydrate und die dadurch bedingte Selektion von zuckerliebenden Milchsäurebakterien. Milchsäurebakterien aus der Gruppe der Mutans-Streptokokken (*Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *S. criceti*, *S. rattii*) spielen dabei eine Hauptrolle. Diese Bakterien spalten den Haushaltszucker (Saccharose) mit Hilfe eines speziellen Enzyms, der Glucosyltransferase (GTF), in Fructose und Glucose. Das Enzym sitzt auf der Oberfläche von Mutans-Streptokokken. Der Fructoseanteil wird zu **aggressiver Milchsäure** (Laktat) umgewandelt. Aus Glucose wird mit Hilfe der aus der Zuckerspaltung freiwerdenden Energie, **wasserunlösliches Dextran** ( $\alpha$ 1,6 glycosidisch gebundene Glucose mit  $\alpha$ 1,3 sowie  $\alpha$ 1,4 Quervernetzungen, auch *Mutan* genannt) polymerisiert, das den **Hauptbestandteil der Plaquematrix** bildet. Antikaries-Impfungen zielen daher speziell auf diese Organismengruppe.

Neben den Mutans-Streptokokken spielen die **Laktobazillen** noch eine wichtige Rolle in der Säurebildung. Die Anzahl der Laktobazillen steht und fällt mit dem Zuckerkonsum des Individuums. In geringen Zahlen haben Laktobazillen in jedem Fall einen positiven Einfluss auf die Zusammensetzung der Mundflora und die Ausbildung des Säureschutzmantels. In hohen Zahlen wird jedoch so viel Milchsäure gebildet, dass der pH-Wert des Speichels trotz Puffersystemen in den Bereich unter pH 5,5 sinkt, wodurch eine kontinuierliche Demineralisierung stattfindet. Im Gegensatz zu Mutans-Streptokokken kann der gesunde Mensch auf Laktobazillen nicht verzichten. Zur Verringerung der Laktobazillenzahl reicht es den Zuckerkonsum einzuschränken.

Zu den neu entdeckten Karieserregern, die die Wissenschaft zurzeit besonders interessiert, gehören **Scardovia**, **Pseudocardovia** sowie die **Bifidobakterien**.

Die spezifische Karies-Plaue ist gleichzeitig **sauer** und **wasserunlöslich** und diese beiden Faktoren macht sie in ihrer Gefährlichkeit (und ihrer Beseitigung) so problematisch. In der dem Schmelz aufgelagerten Plaue entkalkt die Säure den Zahnschmelz durch Austausch von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem Zahn gegen  $\text{H}^+$  der Säure. Dieser normalerweise durch Remineralisierung reversible Prozess, geht bei Fortbestehen entkalkender Einflüsse (pH-Wert  $\leq 5,5$ ) in ein irreversibles Stadium -der eigentlichen



Karies- über. Neben den **Milchsäurebakterien** und **zuckerreicher Nahrung** spielen die **Zeit** und der **Wirt** eine große Rolle bei der Kariogenese (**Vier-Kreise-Schema** der Karies-Ätiologie). Der Wirt moduliert das Kariesrisiko durch individuelle Faktoren wie Speichel-pH-Wert, Speichel-Pufferkapazität, Speichel-Fließrate, Zahnstellung, Hygiene etc., Karies ist natürlich keine Akut-Infektion sondern benötigt Zeit und Frequenz der Zucker-/Bakterienwirkung.

## 2. Wie kann man dem Patienten Kariesprophylaxe-Maßnahmen näher bringen?

Das Kariesrisiko ist nicht bei jedem Menschen gleich und variiert mit individuellen Lebensumständen wie Zahnpflege und Ernährung.

Karies-Risikotests („Speicheltests“) sind seit langem bekannt. Sie beruhen zumeist auf dem Prinzip der **selektiven Anzuchtung von Milchsäurebakterien** mittels Kulturböden und Bebrütung (Dentocult<sup>®</sup> SM oder LB, Orion Diagnostika bzw. Up to Dent; CRT<sup>®</sup>-Test, Ivoclar-Vivadent, CarioCheck, Hain LifeSciences). Diese Tests werden in den Zahnarztpraxen durchgeführt.

Obwohl es sich bei diesen Kulturstrips prinzipiell um ein sinnvolles Instrument zur Festlegung individueller Prophylaxemaßnahmen handelt, sind sie nicht bis in die „Standardpraxis“ verbreitet. Dies mag verschiedene Gründe haben. So bequem Chair-Side Tests in der Praxis auch sind, die mikrobiologische Diagnostik gehört nicht zum primären Erfahrungsbereich des zahnärztlichen Personals. Zudem möchten Zahnärzte in vielen Fällen auch keine Brutöfen für Bakterien in Ihren Praxen betreiben. Des Weiteren ist die Auswertung eines Kulturstrips in einigen Fällen problematisch. So erscheinen ein komplett bewachsener Agar und ein steriler Agar für den Anfänger recht ähnlich, da in beiden Fällen keine Kolonien zu erkennen sind. Die Konsequenzen aus beiden Fällen differieren jedoch erheblich.

Mit **Gensondentests** (z.B. **LCL Kariestest**) werden genau diese Probleme vermieden, jedoch haben diese Verfahren einen höheren Preis.

*Der prognostische Wert der Speicheltests ist aufgrund der Multifaktorialität der Karies eher begrenzt. Sie haben mehr einen didaktischen Wert. Durch die Demonstration der „Schädlinge“ kann man beim Patienten eine kontrollierte Abneigung gegen Kariesbakterien induzieren, so dass für ihn (speziell das Kind) die orale Hygiene, kauaktive Nahrung und Zuckermeidung einen höheren Stellenwert bekommt.*

## 3. Welche Ansätze gibt es zur Eliminierung von Karieserregern?

### 3.1 Wie erreicht man Immunität gegen Karies?

Ansätze hierzu streben eine Blockade der Glucosyltransferase und/oder der Oberflächenantigene (Surface-Antigen SAI/II) der Bakterien mit Hilfe spezifischer Antikörper an.

- **Passive Immunisierung:** Der Mensch erhält regelmäßig „frische“ Antikörper (produziert in Pflanze oder Tier) z.B. mit einem Zahnpflegemittel: Dies führt zwar nur zu einem zeitlich begrenzten Schutz, ist dafür aber auch frei von Nebenwirkungen.
- **Aktive Immunisierung:** Der Mensch produziert nach Impfung -z.B. in die Speicheldrüse- mit Antigen selbst die Antikörper: Schutz über viele Jahre, Nebenwirkungen wie bei anderen aktiven Impfungen, Allergisierung

### 3.2 Passive Karies-Immunisierung

Die in Pflanzen, im Bioreaktor oder selbst in der Milch transgener Kühe erzeugten Antikörper müsste der Mensch regelmäßig, z.B. mit dem Zähneputzen, passiv aufnehmen. Es gibt einige Erfolge zu verzeichnen. Die Produktion ganzer anti-Glucosyltransferase-Antikörper oder deren aktiver Gruppe (Fab-Fragmente) in z.B. Affe, Maus, Kuhmilch oder Pflanze wurde in Testphasen bereits vor Jahren realisiert. Die Fab-Fragmente von Antikörpern (variabler Bereich, Paratop), produziert in transgenen Pflanzen, haben sogar eine höhere funktionale Affinität als z.B. murine primäre IgG-Ak. Die reinen Fab-Fragmente verbleiben zudem länger (3d vers. 1d) in der Mundhöhle als vollständige Antikörper. Ein Schutz besteht für 4 Monate durch direkte und indirekte (vorherige Umstrukturierung der Flora) Effekte. Es werden weiterhin klinische Studien durchgeführt. Eine Markteinführung ist aber bislang noch nicht absehbar bzw. wird möglicherweise durch „Lobbyarbeit“ verhindert.

#### 3.2.1 Aktive Karies-Immunisierung

Eine Antigen-Präparation aus GTF, Oberflächenantigenen wie SAI/II oder dem wichtigen Glykolyse-Enzym Enolase (übrigens auch Zielstruktur der Fluoride) wird dem Patienten (Baby, Kleinkind) verabreicht mittels Nasalspray oder subkutaner Impfung in die Speicheldrüse. So bildet das geimpfte Kind selbst protektive Antikörper, die möglicherweise 10-30 Jahre vor Karies-Infektion schützen könnten. Durch die kritische Betrachtung von Impfnebenwirkungen (z.B. Allergisierung) wird sich die aktive Immunisierung als Antikaries-Strategie aber wohl schwerlich durchsetzen. Im Tierversuch ist diese Impfung erfolgreich.

### 3.4 Erreger-Agglutination und -Elimination mittels Probiotika

Auf dem Markt gibt es mit Pro-T-action (Organobalance, BASF) mittlerweile ein Produkt, was spezielle Stämme natürlicher, inaktivierter, probiotischer Laktobazillen (*L. casei*) enthält. Diese speziellen Stämme verklumpen mit Mutans-Streptokokken. Damit können sich die Streptokokken weniger leicht an die Zahnpellikel anheften. Die Aggregate aus Mutans-Streptokokken und Laktobazillen werden zudem leichter verschluckt und die Karieserreger so allmählich aus der Mundhöhle entfernt.

Zudem gibt es orale Probiotika (z.B. BLIS K12, *Streptococcus salivarius* Stamm mit hoher Bacteriocin-Aktivität), die das Potenzial haben Nahrungskonkurrenten -und damit auch *S. mutans*- aus der Mundhöhle zu verdrängen. Weiterhin werden Versuche mit genmanipulierten Antikaries-Stämmen durchgeführt, wobei die Akzeptanz zur oralen Aufnahme hier recht gering sein dürfte.

## Teil V Hygiene in der Zahnarztpraxis

### 1. Die belebte Umwelt: Keine Angst vor „kleinen Tieren“

Wenn auch die zahnärztliche Praxis einer allgemein höheren Keimbelastung ausgesetzt ist (stark keimhaltige Aerosole aus der Mundhöhle, die über rotierende Instrumente sowie Sprüh- und Spülprozesse zusätzlich verteilt werden), so sind die dabei freigesetzten Keime i. Allgemeinen und bei oberflächlichem Kontakt harmlos für den Immunkompetenten. Alle invasiven Instrumente müssen natürlich z.B. gemäß „Hygieneplan der Bundeszahnärztekammer“ sterilisiert werden und steril bleiben bis zu ihrem Einsatz (Hygienerichtlinien und Quelle für einen Hygieneplan: Siehe **ANHANG D**). Der in seiner Immunität eingeschränkte Patient (onkologische Patienten, Diabetes mellitus, systemische Kortikoid-Einnahme, Schwangerschaft) benötigt besondere Aufmerksamkeit und Sicherheit. Zudem lauern in der Praxis im Einzelfall auch ernsthafte Infektionserreger, die im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen werden.

### 2. Sichere Vermeidung der schlimmsten „hygienischen Sünden“

Bei den Mikroorganismen, für die eine Übertragung während einer zahnmedizinischen Sitzung beschrieben wurde, handelt es sich um das Cytomegalie-Virus (CMV), Hepatitis B und C (HBV, HCV)-Viren, Herpes simplex Typ 1 (HSV)-Viren, dem Human Immunodeficiency Virus (HIV), anderen Viren (z.B. Erkältungsviren) und dem Bakterium *Mycobacterium tuberculosis*.

Während einer zahnmedizinischen Operation oder Behandlung können Infektionen auf verschiedenen Wegen entstehen bzw. übertragen werden:

#### Direkte Übertragung:

- Kontakt (Berührung von Haut oder Schleimhaut) mit keimhaltigem Blut, Speichel, Sulkusfluid, oder anderen oralen Sekreten; vor allem durch die (ungeschützten) Hände des zahnmedizinischen Personals möglich.
- Aerogener Weg: über Luft- sowie Aerosol-Keime aus der Mundhöhle, respektive dem Respirationstrakt. Verstärktes Risiko bei Anwendung hochtouriger Bohr- und Schleifgeräte.

**Indirekte Übertragung:** über kontaminierte Instrumente sowie Operations-Besteck (**iatrogen**) oder mittels Kontakt zu Oberflächen und Partikeln in der Behandlungsumgebung. Feuchte Oberflächen sind dabei bedeutsamer, da sie eine Vermehrung vieler Keime zulassen.

Damit es zu einer Infektion auf diesen Wegen kommen kann müssen die folgenden drei Bedingungen, auch bekannt als Glieder der **Infektionskette**, erfüllt sein:

- ein empfänglicher Wirt (Ziel des Pathogens), Frage der Immunkompetenz.
- ein pathogener Keim mit Virulenzpotenzial („Waffenarsenal“) in einer gewissen Anzahl (**infektiöse Dosis**, mindestens 100 bis 1000 Zellen bzw. Viruspartikeln)
- eine Eintrittspforte für das Pathogen in den Wirt (z.B. Schleimhaut-Läsion)

*Bei der Infektionsprävention werden Strategien entwickelt, um eine oder mehrere der Kettenglieder dieser Infektionskette zu eliminieren und damit die Infektion zu verhindern.*

## 2.1 HIV und Aids

Nach der Studie von Gruninger et al. (HIV type I infection among dentists. J. Am. Dent. Assoc. 1992, 123, 57-64) tragen Zahnärzte gegenüber anderen Bevölkerungsgruppen im Allgemeinen und bei Einhaltung der Schutz- und Hygienemaßnahmen **kein erhöhtes Risiko** an einer HIV Infektion zu erkranken. In der Studie von Siew et al. (Percutaneous injuries in practicing dentists, J. Am. Dent. Assoc. 1995, 126, 1227-1233) wurden 2.304 praktizierende US-Zahnärzte befragt über die Häufigkeit sowie die Art der berufsbedingten perkutanen Verletzungen – die mit Abstand wichtigste Voraussetzung für eine HIV-Infektion. Bohrer-Verletzungen waren in dieser Studie für 40% und Spritzen-Nadeln für 32% der Verletzungen verantwortlich. Die mittlere jährliche Verletzungsrate betrug 3,35 Fälle pro Praxis. Wenn auch keine Daten bekannt sind, so kann man für Deutschland von ähnlich hohen Zahlen ausgehen.

Weltweit gibt es ca. 33 Millionen HIV-infizierte (0,8% der Weltbevölkerung). In **Deutschland waren es 2012 78.000** (etwa 0,1%) mit ca. 3.000 gemeldeten Neuinfizierten (und ca. 550 Todesfällen) pro Jahr. Bezieht man aktuelle niederländische Daten (van Wijk et al. 2012) auf Deutschland, so dürfte es ca. 80 Hochrisiko-Vorfälle (perkutane Exposition mit HIV-, HBV-, HCV-haltigem Blut) pro Jahr in deutschen Praxen geben. Für HIV (Infektionsrisiko 0,3% bei perkutaner Exposition) könnte es damit rein statistisch gesehen alle vier Jahre zu einer einzelnen berufsbedingten Ansteckung unter den 50.000 Zahnärzten kommen (bei HBV mit einem Risiko von 30% entsprechend zehnfach höher). Ein Zahnarzt in Berlin, Frankfurt, Hamburg, München oder Köln (wo sich 47% aller Fälle konzentrieren) hat somit doch ein bereits nennenswertes Risiko sich berufsbedingt mit HIV zu infizieren. Minimieren kann ein Zahnarzt das Risiko in dem er jeden Patienten wie einen potentiell HIV-Positiven behandelt und sich an gute chirurgische Praxis hält wozu u.a. auch der hochkonzentrierte Umgang mit allen stechenden, scharfen und rotierenden Instrumenten zählt und das sofortige Austauschen von defekten Handschuhen wie auch Instrument-Teilen. Die Praxisleitung muss über Akutmaßnahmen der **Postexpositionsprophylaxe** informiert sein. Die regelmäßige Testung des Zahnarztes auf HIV sollte auch zum Schutze der Patienten erfolgen.

Es sind Einzelfälle der HIV-Übertragung von zahnmedizinischem Personal auf Patienten beschrieben. Zahnärzte dürfen die Versorgung von HIV-Infizierten oder AIDS-Erkrankten übrigens nicht als unzumutbar ablehnen, da eine Infektion des Behandlers und des Praxisteam durch geeignete Schutz- und Hygienemaßnahmen ausgeschlossen werden kann. Die gewöhnlich geforderten Hygienemaßnahmen reichen bei strikter Einhaltung aus.

Das Praxispersonal hat gegenüber dem immunsupprimierten Patienten eine erhöhte Verantwortung: Zur Sicherheit Rücksprache mit dem behandelnden Allgemeinmediziner halten; dann ggf. durchweg keimfreies Wasser verwenden und eine Antibiotika-Prophylaxe durchführen. Ausführliche Informationen entnehmen Sie u.a. der Robert-Koch-Instituts-Homepage:

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HIV\\_AIDS.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html).

## 2.2 Hepatitis

Während das HIV-Ansteckungsrisiko eines zahnmedizinisch praktisch Tätigen allenfalls in den Großstädten gegenüber dem Durchschnitt der Bevölkerung erhöht ist, so trägt dieses Personal aber nachweisbar ein 10fach erhöhtes Risiko sich mit Hepatitis B zu infizieren (Daten aus Wisnom et al. Increased seroprevalence of hepatitis B in dental personnel. J Public Health Dent. 1993, 53, 231-234).

In Deutschland sind 0,3 bis 0,8 % der Bevölkerung HBs-Antigen-positiv, d. h. 250.000 bis 650.000 sind chronische Virusträger. Offiziell werden in Deutschland etwa 5.000 Neuinfektionen pro Jahr gemeldet, wobei die wirkliche Zahl wesentlich höher anzusetzen ist. Gehäuft ist in Deutschland eine Trägerschaft bei intravenös Drogenabhängigen, Homosexuellen und Personen aus dem arabischen Raum und der Türkei (hier oft angeborene Infektionen) zu finden.

Die größte Unterlassungs-Sünde wäre somit ein nicht ausreichender HBV-Impfschutz des zahnmedizinischen Personals. Auf eine frühe Impfung und die Einhaltung des Impfschemas ist dringend zu achten, denn aus den o.g. Zahlen wird deutlich, dass zahnmedizinisches Personal regelmäßig mit HBV-Partikeln in Kontakt kommt.

Von Hepatitis C sind in Deutschland 400.000-500.000 Patienten betroffen, die Hälfte davon symptomfrei, die andere Hälfte aber entwickelt chronische Folgeerkrankungen mit Leberschädigungen. Wenn eine Zahnarztpraxis ca. 15 Patienten pro Tag einbestellt heißt das bei einer Prävalenz von 0,5%, dass 1-2 HCV-Patienten pro Monat die Praxis besuchen. HC-Viren sind in Blut und Speichel vorhanden. Die Transmissionsrate nach perkutaner Verletzung ist mit 0,5% aber deutlich niedriger als bei HBV und nur wenig höher als bei HIV. Das HCV-Infektionsrisiko scheint daher unter zahnmedizinisch Tätigen nicht höher zu sein, als in der Normalbevölkerung. Bei der HCV Transmission ist unser Wissen noch ziemlich unvollständig und eine Schutzimpfung gibt es nicht. Daher ist auch hier Vorsicht geboten.

## 2.3 *Mycobacterium tuberculosis*

Weltweit sterben jährlich 1,7 Mio Menschen an Tuberkulose und die Zahl multiresistenter Stämme steigt stetig. Tuberkulose wird durch die Aufnahme von belasteten Aerosol-Partikeln, seltener auch von belastetem Staub, verursacht. Aerosole entstehen, wenn Lungen-TB Patienten husten, nießen oder auch nur sprechen. Bereits wenige *M. tuberculosis* Zellen (bzw. *M. bovis* und einige weitere Mycobacterium-Arten) reichen für eine Infektion aus. In vielen Fällen bleibt der Infektionsherd durch die Immunreaktion abgekapselt und die Infektion damit **latent**. Sie ist dann allenfalls durch die **Tuberkulin-Testreaktion** erkennbar. Diese Personen können die Infektion (zunächst) auch nicht weiter übertragen. In 10% der Fälle kommt es aber früher (1-2 Jahre nach Ansteckung) oder später zur aktiven Tuberkulose, wobei das sehr von Alter und Gewicht sowie der immunologischen Kompetenz abhängt. Personen bei denen durch Nachweis „säurefester Stäbe“ der Verdacht auf eine Lungen-TB besteht und die nicht antibiotisch behandelt werden, müssen als potentiell infektiös betrachtet werden. Es sind Einzelfälle von TB Transmission in den Kategorien Oralchirurg-Patient, Patient-zahnmedizinisches Personal und Patient-Krankenhauspersonal beschrieben worden. Da viele der heute lebenden älteren Menschen in der Jugend eine TB durchgemacht haben, ist mit steigenden Reaktivierungen in den nächsten Jahren zu rechnen.

## 2.4 *Pseudomonas* und *Legionella*–Gefahren von wasserführenden Systemen

Dieses große und wichtige Kapitel wird in den Vorlesungen „Mikrobiologie für Zahnmediziner“ sowie „Hygiene, Arbeitsmedizin & Gesundheitsfürsorge für Zahnmediziner“ sehr ausführlich behandelt und ist für die Prüfung im Staatsexamen sehr relevant. Hier wird nur die Übertragbarkeit in der Praxis kurz behandelt.

Dentaleinheiten sind an Leitungen mit Trinkwasser angeschlossen, das laut Verordnung immerhin bis zu 100 Kolonie-bildende Bakterien“einheiten“ (KBEs) pro ml haben darf. Keime wie *Pseudomonaden* und *Legionellen* können an der Innenwandung der Leitungen **Biofilme** bilden. Vor allem in Phasen der Stagnation des Wassers (über Nacht, Wochenende, Urlaub) und bei erhöhter Umgebungstemperatur kann es zu Kontaminationen des Kühl- und Spülwassers kommen.

*Pseudomonas* ist zu 8% (Studie Schweiz) -25% (Studie Kanada) und *Legionella* zu 0,4% (UK) bis 68% (USA) in den wasserführenden Systemen der Behandlungseinheit nachweisbar. *Pseudomonas* (speziell *P. aeruginosa*) ist Träger von vielen Resistenzgenen und kann bei Einnistung in den oberen respiratorischen Trakt eines Patienten für ihn zu einem latenten Risiko werden. Er kann praktisch an allen Infektionen in einem feuchten Milieu beteiligt sein, angefangen von der lebensbedrohlichen Pneumonie und dem Harnwegsinfekt bis hin zur Parodontitis, Periimplantitis und Wundheilungsstörung in der Mundhöhle. Er gehört zu den gefürchtetsten Hospitalkeimen.

*Legionella pneumophila*, der Erreger der Legionärserkrankung und des Pontiac-Fiebers, kommt im Wasser intrazellulär lebend in Amöben des Biofilms vor. Es sind Fälle der Ansteckung von Patienten in der zahnmedizinischen Praxis (belegt durch Typisierung) beschrieben. Belegt ist auch, dass zahnmedizinisches Personal im Durchschnitt höhere anti-*Legionella*-Antikörpertiter aufweist, wahrscheinlich durch die häufigere Aerosol- und damit *Legionella*-Exposition.

Dies zeigt wie wichtig das Durchspülen von Wasserleitungen nach Stagnation ist. Intensiventkeimungsmaßnahmen sind zunehmend von Bedeutung in einer immer älter werdenden Bevölkerung und bei Behandlung von Immunsupprimierten.

## 2.5 Beispiele für die Übertragung von Infektions-Erregern

Es sind im Zeitraum 1970 bis 1987 neun „outbreaks“ einer HBV-Infektionsreihe in Zahnarztpraxen beschrieben worden (CDC, Recommended infection-control practices for dentistry, 1993, MMWR 1993, 42 (RR-8): 1-11) sowie ein Fall in dem ein Zahnarzt 6 Patienten mit AIDS angesteckt hat (Ciesielski et al. Transmission of HIV in a dental practice. Ann Intern Med 1992, 116, 798-805). Nach Statistiken von 2002 gab es 344 bewiesene Fälle von berufsbedingter HIV-Ansteckung (Patient auf medizinisches Personal), darunter 8 zahnmedizinische Fälle. Dank der strengeren Einhaltung der Hygiene-Vorschriften wurden in jüngster Zeit keine Fälle mehr beschrieben. Einzelfälle sind aber anzunehmen, allein nur sehr schwer zu beweisen und werden natürlich eher verschwiegen als publiziert. Eine mögliche Übertragung von Patient auf Patient wurde für HIV nur bei mangelhafter Hygiene und bislang niemals in einer Zahnarztpraxis beschrieben. Erschreckenderweise gab es aber den

Fall von HBV Übertragung bei taggleichen ZMK-Operationen zwischen Patienten trotz geprüfter Hygienestandards (Redd et al. 2007. Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery, J. Infect Dis 195, 1311-4).

## 2.6 Vermeidung von Infektionen in der zahnärztlichen Praxis

10-30% des zahnmedizinischen Fachpersonals macht statistisch gesehen eine HBV-Infektion durch mit nachweisbarer Serumkonversion, wobei der deutsche Bevölkerungsdurchschnitt im Vergleich bei nur 1-2% liegt. Es ist daher Vorschrift, dass jede(r) medizinisch oder zahnmedizinisch Tätige für ihn/sie **kostenlos** gegen Hepatitis B geimpft wird. Der Titer muss regelmäßig kontrolliert werden. Die genauen arbeitsmedizinischen Informationen und Vorschriften zum Thema Hepatitis B sind dem **ANHANG E** zu entnehmen. Hepatitis B bleibt damit das mit Abstand greifbarste und erwiesenste Risiko für zahnmedizinisches Personal. Das heißt aber nicht, dass die anderen hier beschriebenen Gefahren zu vernachlässigen sind, denn –wie man sich leicht vorstellen kann- die Dunkelziffer von iatrogenen Infektionen ist groß und niemand im „Medizinbetrieb“ ist wirklich an der Publikation aller Daten interessiert. Zudem kommen viele Infektionen erst verzögert zum Ausbruch und ein Beweis des Ursprungs ist unmöglich.

Solange es keine umfassenden Daten gibt, sollte sich das Praxisteam der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern im Umfeld ihres Arbeitsplatzes bewusst sein und seine Verantwortung bei der Umsetzung der Hygienerichtlinien (DAHZ, RKI, BZÄK) annehmen. Neben der HBV-Impfung sind die Händedesinfektion, das Tragen von Schutzausrüstung (Handschuhe, Mundschutz), die Instrumentendesinfektion bzw. Sterilisation, die Dekontamination von Oberflächen und der richtige Hygieneplan für wasserführende Systeme, die wichtigsten Maßnahmen. Jeder Patient muss als potentiell infektiös betrachtet werden, vor allem im Zeitalter von weltweiter Migration, multiresistenter Erreger und stetig zunehmendem Durchschnittsalter. Die Mitglieder des Teams sollten die biologischen Prinzipien hinter den jeweiligen Maßnahmen kennen. Dazu kann auch dieses Skriptum mithelfen, so die Hoffnung des Autors.

**ANHANG A:** 1999er Nomenklatur des *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions*:

**I. Gingivale Erkrankung (G)**

**A. Plaque induzierte G.**

1. *Ausschließlich Plaque-induziert*
  - a. ohne lokal modifizierende Faktoren
  - b. mit lokal modifizierenden Faktoren (siehe VIII A)
2. *Modifiziert durch systemische Faktoren*
  - a. assoziiert durch das endokrine System (hormonelle Einflüsse)
    - 1) Pubertäts-assoziierte Gingivitis
    - 2) Menstruations-Zyklus assoziierte Gingivitis
    - 3) Schwangerschafts-assoziierte
      - a) Gingivitis
      - b) Pyogenes Granulom
    - 4) Diabetes mellitus -assoziierte Gingivitis
  - b. assoziiert mit Bluterkrankungen
    - 1) Leukämie-assoziierte Gingivitis
    - 2) Andere Formen
3. *Modifiziert durch Medikation*
  - 1) Gingivawucherungen (Hyperplasie)
  - 2) Gingivitis verursacht durch Medikamente
    - a) Orale Kontrazeptiva
    - b) Andere
4. *Modifiziert durch Mangelernährung*
  - a. Ascorbinsäure-Defizit (Vitamin C-Mangel)
  - b. Andere

**B. NICHT durch Plaque induzierte G.**

1. *Spezifische bakterielle Ursache*
  - a. Neisseria-gonorrhoea-assoziierte Läsion
  - b. Treponema-pallidum-assoziierte Läsionen
  - c. Assoziiert mit Streptokokken (i.a. *Streptococcus pyogenes*, also nach Angina und Scharlach)
  - d. Andere
2. *Spezifische virale Ursachen*
  - a. Herpesviridae Infektionen
    - 1) primäre Herpes Simplex I Gingivostomatitis
    - 2) Rezidivierender oraler Herpes
    - 3) Varizella Zoster (Zoster, Windpocken) Infektionen
  - b. Andere
3. *Spezifische Pilzinfektion*
  - a. Candida-Spezies-Infektion
    - 1) Candidosis der Gingiva
  - b. lineares gingivales Erythem
  - c. Histoplasmose
  - d. Andere
4. *Gingivale Läsion genetischen Ursprungs*
  - a. Vererbte gingivale Fibromatose
  - b. Andere
5. *Gingivale Manifestation einer systemischen Erkrankung*
  - a. Störung der Schleimhaut
    - 1) Lichen planus
    - 2) Pemphigoid
    - 3) Pemphigus vulgaris
    - 4) Erythema multiforme



- 5) Lupus erythematosus
- 6) Medikamenten-induziert
- 7) Andere
- b. Allergische Reaktion
  - 1) Ursache im restaurativen Material
    - a) Quecksilber
    - b) Nickel
    - c) Acryl
    - d) Andere
  - 2) Reaktionen hervorgerufen durch
    - a) Zahnpasta
    - b) Mundspül- und Waschlösungen
    - c) Additive von Kaugummi
    - d) Nahrung und Nahrungsmittelzusätze
  - 3) Andere
6. Traumatische Läsionen
  - a. Chemisch
  - b. Physikalisch
  - c. Thermisch
7. Fremdkörper-Reaktionen
8. Nicht weiter spezifiziert (unbek. Genese, not otherwise specified =NOS)

## **II.Chronische Parodontitis (CP)**

Folgende Charakteristika gelten für die chronische Parodontitis:

- Meist bei Erwachsenen, kann aber auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen
- Parodontaldestruktion steht mit lokalen Reizfaktoren in klarem Zusammenhang
- Plaquezusammensetzung variabel
- Subgingivaler Zahnstein häufig
- Vorwiegend langsame Progression, Aktivitätsschübe können vorkommen
- Fakultative Kofaktoren: systemisch: Diabetes mellitus, HIV, Tabakrauchen, emotionaler Dys-Stress; lokal: iatrogene Faktoren.

### **A. lokalisiert (Anzahl der Sites: 1-10)**

### **B. generalisiert (Anzahl der Sites: medium [11-20] oder hoch [>20])**

## **III.Aggressive Periodontitis (AP)**

Die AP (nicht zu verwechseln mit dem alten Terminus Adulte Parodontitis) ist eine spezifische Krankheitsform mit klar erkennbaren klinischen Merkmalen und speziellen Befunden hinsichtlich der Wirt-Parasiten-Interaktion:

- Patient ansonsten klinisch gesund
- Rasch fortschreitende Gewebedestruktion
- Auffällige familiäre Häufung
- Fakultative Kofaktoren: eher geringe Menge von sichtbaren (allgemeinen) Bakterienablagerungen im Vergleich zum Ausmaß der Gewebedestruktion, aber erhöhte Anzahl von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* oder auch *Tannerella forsythensis*; abnormale Phagozytenfunktion, hyperresponsiver Makrophagen-Phänotyp mit erhöhter Ausschüttung von Prostaglandinen sowie Interleukin-1 $\beta$ , kann selbstlimitierend sein.

### **A. lokalisiert**

- Beginn während der Pubertät
- Befall der ersten Molaren und zentralen Inzisivi
- Markante Serumantikörpertiter gegen nachgewiesene bakterielle Agenzien

### **B. generalisiert**

- Patienten sind meist jünger als 30 Jahre

- Generalisierter Befall mit Attachmentverlust an mindestens drei Zähnen außer den ersten Molaren und Inzisivi
- Schubhafter Verlauf
- Schwacher Serumantikörpertiter gegen nachgewiesene bakterielle Agenzien

#### **IV. Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung**

##### **A. Bluterkrankungen**

1. Erworbene Neutropenie
2. Leukämie
3. Histiocytosis-Syndrom
4. Andere

##### **B. Genetische Dysfunktion**

1. Familiäre und zyklische Neutropenie
2. Down Syndrom
3. Leukozyten-Adhäsions-Defizit Syndrom (LADS)
4. Papillon-Lefèvre Syndrom
5. Chediak-Higashi Syndrom
6. Histiocytosis Syndrom oder eosinophiles Granulom
7. Glykogen Stoffwechselstörung
8. Infantile genetische Agranulozytose
9. Cohen Syndrom
10. Ehlers-Danlos Syndrom (Typen IV und VIII)
11. Hypophosphatasie
12. Andere

##### **C. Nicht weiter spezifiziert (unbek. Genese, not otherwise specified =NOS)**

#### **V. Nekrotisierende Parodontale Erkrankungen**

##### **A. Nekrotisierende Ulzerative Gingivitis (NUG)**

##### **B. Nekrotisierende Ulzerative Parodontitis (NUP)**

#### **VI. Parodontaler Abszess**

##### **A. Gingivaler Abszess**

##### **B. Parodontaler Abszess**

##### **C. Perikoronaler Abszess**

#### **VII. Parodontitis assoziiert mit endodontalen Läsionen**

*parodontale-endodontale Läsionen*

#### **VIII. Erworbene Deformationen und Zustände**

##### **A. Zahnbezogene, lokalisierte Faktoren, die eine Plaque- induzierte gingivale oder parodontale Erkrankung bedingen bzw. diese modifizieren**

1. Zahn-Anatomie
2. Zahnrekonstruktion/Zahnapparaturen
3. Wurzelfrakturen
4. Zervikale Wurzelresorption und Zementanomalien

##### **B. Mukogingivale Verhältnisse in Zahnnähe**

1. Gingiva-Rezession
  - a. Fazial und oral
  - b. approximal
2. Störung der Gingiva-Keratinisierung
3. Reduzierte vestibuläre Tiefe der angewachsenen Schleimhaut
4. Lokalisation des Zungen-/Lippenbändchens
5. Gingivale Vergrößerungen
  - a. Pseudotasche

- b. Unregelmäßiger Gingivalrandverlauf
- c. Gingivawucherungen (vergleiche I.A.3 sowie I.B.4.)
- 6. Farbveränderung
- C. Schleimhautveränderungen auf zahnlosen Alveolarkämmen**
  - 1. Verlust von vertikalem oder horizontalem Knochenkamm
  - 2. Störung der Gingiva-Keratinisierung
  - 3. Gingiva- bzw. Weichgewebewucherungen
  - 4. Abnormale Lokalisation des Zungen-/Lippenbändchens
  - 5. Reduzierte Tiefe des Vestibulums
  - 6. Farbveränderung
- D. Okklusales Trauma**
  - 1. primär
  - 2. sekundär

**ANHANG B:** Die Vielfalt der designierten pathogenen Bakterien bei Parodontitis und Periimplantitis in der Reihenfolge ihrer Bedeutung.

**Tab. 1: Charakteristika wichtiger potentiell parodontopathogener Bakterien.**

Art	Bakterienfamilie	Erst- beschreibung	Gramverhalten, Morphologie	O <sub>2</sub> - Ansprüche	assoziierte parodontale Erkrankung
<i>Aggregatibacter</i> ( <i>Actinobacillus</i> ) <i>actinomycetemcomitans</i>	Pasteurellaceae	Klinger 1912	negativ, Stäbe	fakultativ anaerob	Aggressive P (AP), Refraktä P.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Bacteroidaceae	Coykendall et al. 1980	negativ, pleo- morphe Stäbe	obligat anaerob	AP, chronische P (CP)
<i>Tannerella forsythensis</i> Syn. <i>Tannerella forsythia</i>	Bacteroidaceae	Tanner et al. 1986	negativ, pleo- morphe, teils filamentöse Stäbe	obligat anaerob	AP, CP
<i>Treponema denticola</i>	Treponemataceae	Brumpt 1922	negativ, spirillig	obligat anaerob	AP, CP, NUG/NUP
<i>Prevotella intermedia</i>	Bacteroidaceae	Johnson et al. 1983	negativ, pleo- morphe Stäbe	obligat anaerob	AP, CP, NUG/NUP
<i>Prevotella nigrescens</i>	Bacteroidaceae	Shah & Gharbia, 1992	negativ, pleo- morphe Stäbe	obligat anaerob	CP, Gingivitis, Gesund
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Fusobacteriaceae	Knorr 1991	negativ, fusiforme Stäbe	obligat anaerob	AP, CP, NUG/NUP, Gesund
<i>Parvimonas micra</i> ( <i>Peptostreptococcus micros</i> )	Peptococcaceae	Rogosa 1971	positiv, Kettenkokken	obligat anaerob	CP, Gingivitis, Gesund
<i>Campylobacter</i> -Gruppe	Campylobacteraceae	Tanner et al. 1981	negativ, geschwungene Stäbchen	micro- aerophil	CP, Gingivitis, Gesund
<i>Capnocytophaga</i> -Gruppe	Cytophagaceae	Leadbetter et al. 1979	negativ, Stäbe	capnophil	CP, Gingivitis, Gesund, early onset, präpubertär, Gesund
<i>Eubacterium nodatum</i>	Eubacteriaceae	Holdemann et al. 1980	positiv, Stäbe	obligat anaerob	CP, Gingivitis, Gesund
<i>Eikenella corrodens</i>	Pasteurellaceae	Jackson & Goodman 1972	negativ, Stäbe	fakultativ anaerob	CP, Gingivitis, Gesund

**ANHANG C:** Die wichtigsten kommerziellen Anbieter einer Parodontitis-Labordiagnostik im Überblick:

<b>Firma</b>	<b>Adresse</b>	<b>Programm</b>
GABA GmbH Meridol Paro Diagnostik	Berner Weg 7 79539 Lörrach	6 Keime (plus Gesamtzahl) nach RTQ-PCR
Greiner bio-one GmbH ParoCheck Kit 10 bzw. 20	Maybachstrasse 2 72636 Frickenhausen	10 bzw. 20 Keime nach universeller PCR und Genchip/Microarray
Hain Lifescience GmbH micro-IDent (plus)	Hardwiesenstraße 1 72147 Nehren	5 bzw. 11 Markerkeime nach universeller PCR und reverser Hybridisierung
John O. Butler GmbH IAI PadoTest 4.5	Beyerbachstrasse 1 65830 Kriftel	4 Keime (plus Gesamtkeimzahl) nach DNS Sondenhybridisierung
LabOral Deutschland GmbH	Bayerstrasse 53 80 335 München	Kultur (Spezieszahl unbegrenzt) sowie alternativ PCR auf 7 Leitkeime
LCL biokey GmbH LCL Parodontitistest, LCL Periimplantitistest LCL Probes & Chips	Pauwelsstraße 19 52074 Aachen	4 (DNS-Sondenhybridi- sierung) bzw. 10 bis 20 Keime (Genchip); beim Periimplantitistest zusätzlich Staphylococcus aureus und Sprossspitze der Gattung Candida
Dentognostics GmbH miradent PerioMarker	Winzerlaer Straße 2 07745 Jena	Kollagenase- (Metalloproteinase)Test chairside, aMMP-8

## **ANHANG D: Hygienerichtlinien und Hygieneplan (Bezugsadressen)**

Mit freundlicher Genehmigung von Zm-Online, [www.zm-online.de](http://www.zm-online.de)

Der Basis-Hygieneplan der Bundeszahnärztekammer (BZÄK) und des **Deutschen Arbeitskreises für Hygiene in der Zahnarztpraxis** (DAHZ) wird regelmäßig überarbeitet (aktueller Stand: 27.08.2011). Er berücksichtigt die Maßgaben der Hygiene-Empfehlung für die Zahnmedizin des **Robert Koch-Instituts** (letzte und maßgebliche Publikation im Bundesgesundheitsblatt aus den Jahr 2006).

Zentral ist das Kapitel "Aufbereitung von Medizinprodukten" mit der Berücksichtigung umfangreicher gesetzlicher Vorgaben, Änderungen und Neuerungen. Zusätzlich gibt es einen Abschnitt über "Wasser führende Systeme der Behandlungseinheiten".

Der Zahnarzt ist als Unternehmer verpflichtet, in einem Hygieneplan und in Betriebsanweisungen Verhaltensregeln und Maßnahmen zur Reinigung, Desinfektion und Sterilisation, zur Ver- und Entsorgung, zum Tragen von Schutzausrüstung sowie Anweisungen für Notfälle und für die arbeitsmedizinische Vorsorge festzulegen. Dies alles ist rechtlich verankert, unter anderem in der **Biostoffverordnung**, dem **Infektionsschutzgesetz** und der **Technischen Regel Biologische Arbeitsstoffe** TRBA 250/BGR 250.

Der BZÄK/DAHZ-Basishygieneplan bildet nur einen geeigneten Rahmen. Dieser muss in einen für die jeweilige Praxis **individualisierten, personalisierten und verbindlichen Hygieneplan** umgesetzt und regelmäßig aktualisiert werden.

Der Zahnarzt muss, so will es die Vorschrift, seinen Mitarbeiterinnen bei ihrer Einstellung, bei Veränderungen in ihrem Aufgabenbereich und auch bei Einführung neuer Arbeitsverfahren anhand des Hygieneplans geeignete Anweisungen und Erläuterungen erteilen. Bei Einführung eines neuen Plans bedarf es auch einer erneuten Einweisung aller Mitarbeiter. Unterweisungen sind in regelmäßigen Abständen zu wiederholen und die Teilnahme zu dokumentieren.

Medizinprodukte, die für eine erneute Verwendung wiederaufbereitet werden sollen, sind auf der Basis einer Risikobewertung als unkritisch, semikritisch A/B oder kritisch A/B einzustufen. Die vom DAHZ zur IDS herausgegebene Risikobewertung wird nach RKI-Empfehlungen abgeglichen und regelmäßig aktualisiert (homepage „Deutscher Arbeitskreis für Hygiene in der Zahnarztpraxis“, DAHZ, download unter [www.dahz.org](http://www.dahz.org); z.Zt 8. Auflage aus 2011 aktuell).

Eine Einzelrisikobewertung sämtlicher in der Praxis vorhandener Medizinprodukte in einem Bestandsverzeichnis ist vom Ordnungsgeber nicht gefordert. Eine Risikobewertung nach Produktgruppen reicht aus. Unterschied der alte Hygieneplan bei der Instrumentenaufbereitung lediglich zwischen nicht invasiv und invasiv genutztem Instrumentarium, sind nach dem neuen Rahmen-Hygieneplan die Medizinproduktgruppen gemäß ihrer Risikoeinstufung als unkritisch, semikritisch A/B, und kritisch A/B aufzubereiten. Zusatzgeräte ohne und solche mit Austritt von Luft, Flüssigkeit oder Partikeln (zum Beispiel Zahnsteinentfernungsgeräte, Pulverstrahlgeräte, Polymerisationslampen und dergleichen mehr) wurden als eigene Medizinproduktgruppen in den Hygieneplan aufgenommen. Im Rahmen-Hygieneplan

sind für jede Produktgruppe Aufbereitungsverfahren und mögliche Alternativen in allen Einzelschritten dargestellt. Sie müssen vom Praxisbetreiber auf die individuellen Praxisgegebenheiten übertragen und in einem praxisspezifischen Hygieneplan niedergelegt werden.

### **Aufbereitungsverfahren**

Die Wiederverwendung von Medizinprodukten setzt voraus, dass der Hersteller Angaben zu ihrer Aufbereitung zur Verfügung stellt (zum Beispiel Gebrauchsanweisungen). Liegen diese dem Praxisbetreiber nicht vor, und sind sie vom Hersteller auch nicht zu erhalten, ist zu prüfen, ob sich ein standardisiertes beziehungsweise validiertes Aufbereitungsverfahren festlegen lässt. Ist dies nicht der Fall, dürfen Medizinprodukte kritisch A/B nicht aufbereitet werden.

Anhand von Herstellerangaben (Gebrauchsanweisungen) beziehungsweise vorhandenen Kenntnissen über das aufzubereitende Medizinprodukt sowie anhand der Risikobewertung und Einstufung und nicht zuletzt aufgrund der Praxisgegebenheiten (zum Beispiel Räume, Arbeitsmittel, Geräte) legt der Zahnarzt fest, ob, mit welchem Verfahren und gegebenenfalls wie oft die jeweiligen Medizinprodukte aufbereitet werden sollen.

Darf ein Medizinprodukt nach Angaben des Herstellers nur eine begrenzte Anzahl von Anwendungen durchlaufen, ohne dass die Wiederverwendung ein Risiko für den Patienten darstellen würde, sollte in geeigneter Form die Anwendungszahl vor Aufbereitung festgehalten werden. In der Zahnmedizin trifft dies zum Beispiel wegen der mit der Anzahl der Anwendungen zunehmenden Frakturgefahr auf Wurzelkanalinstrumente für die maschinelle Aufbereitung von Wurzelkanälen zu.

### **Thermische Verfahren bevorzugen**

Thermischen Verfahren ist, soweit anwendbar, der Vorzug vor chemischen Verfahren zu geben. Zur Aufbereitung von „keimarm oder steril zur Anwendung kommenden Medizinprodukten“ sind nach MPG validierte Verfahren, wie sie zum Beispiel maschinelle Reinigungs-, Desinfektions-, und Sterilisationsverfahren anzuwenden. Die Validierung der Verfahren soll hinsichtlich Eignung und Wirksamkeit dem Medizinprodukt und seiner Risikobewertung angemessen sein.

Manuelle Reinigungs- und Desinfektionsverfahren müssen nach dokumentierten Standardarbeitsanweisungen und mit auf Wirksamkeit geprüften, auf das Medizinprodukt abgestimmten Mitteln und Verfahren durchgeführt werden. Nach einer manuellen Aufbereitung sind Medizinprodukte semikritisch A/B (unter Beachtung von Herstellerangaben) abschließend einer thermischen Behandlung (unverpackt) im Dampfsterilisator zu unterziehen. Dies gilt gleichermaßen für Medizinprodukte semikritisch A/B, die maschinell aufbereitet wurden, wenn dabei lediglich eine maschinelle Reinigung, aber keine nachweisliche Desinfektion stattgefunden hat (zum Beispiel in nicht validierbaren beziehungsweise nicht validierten Reinigungs- und Desinfektionsgeräten).

## Freigabe

Mit der Aufbereitung von Medizinprodukten dürfen nur Personen beauftragt werden, die auf Grund ihrer Ausbildung und praktischen Tätigkeit über die erforderlichen speziellen Sachkenntnisse verfügen. Die Aufbereitung endet mit der zu dokumentierenden Freigabe des Medizinproduktes zur erneuten Anwendung. Bei Abweichungen vom korrekten Prozessablauf ist die Ursache zu ermitteln. Nach Behebung des Fehlers sind die betroffenen Medizinprodukte einem erneuten Prozessdurchlauf zu unterziehen.

Mit Dank an den Originalautor, Herrn Dr. D. Buhtz, Berlin

Es sind Download-Versionen zum jeweils aktuellsten Hygieneplan und Hygieneleitfaden für die zahnmedizinische Praxis auf der Homepage der BZÄK ([www.bzaek.de](http://www.bzaek.de)) bzw. des LFGs Orale Mikrobiologie und Immunologie verfügbar.

Hinweis für Studenten: der Hygieneplan ist **prüfungsrelevant** für die StEx-Prüfung im Fach Mikrobiologie, Hygiene, Gesundheitsvorsorge.



## **ANHANG E: Umfassendes Wissen zu Hepatitis B:**

siehe auch [www.rki.de](http://www.rki.de) (Stichworte Hepatitis B, Prophylaxe, Zahnarzt)  
oder auch [www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de) (Stichwort „Virusinfektionen in der Zahnarztpraxis“)  
oder auch [www.lzk-bw.de](http://www.lzk-bw.de) (Stichwort „Arbeitsmedizinische Vorsorge“)

### **1 Erreger**

Hepatitis B-Virus (HBV), DNA-Virus, Familie Hepadnaviridae.

### **2 Vorkommen**

#### **Allgemein**

Weltweites Vorkommen

**Durchseuchung** (Definition: **Anti-HBc Antikörper positiv**, Antikörper gegen das Kern (c = core oder Viruskapsid)-Protein von HBV sind im Serum vorhanden) in Mitteleuropa 5 bis 10%, medizinisches Personal in Risikobereichen bis 30%, in Drittweltländern, in Süd- und Südosteuropa > 50%;

**Virussträger** (HBs-Antigen positiv, s= Surface-Antigen) in Mitteleuropa bis 2%, in Drittweltländern bis 20%, in Süd- und Südosteuropa bis 5%; Gruppen mit höherer Durchseuchung sind unter anderem: i.v.-Drogenabhängige bis 80%, geistig Behinderte in Gemeinschaftseinrichtungen, Homosexuelle, Strafgefangene bis 60%, Prostituierte bis 30%.

#### **Berufliches Vorkommen**

Gesundheitsdienst, Einrichtungen für geistig Behinderte, Strafvollzug; Heime bzw. Tagesstätten der Altenpflege, ambulante Pflegedienste; insbesondere beim Umgang mit Körperflüssigkeiten und bei verletzungsauslösenden Arbeitsmitteln bzw. Umgang mit aggressiven Patienten; bei Tätigkeiten in abwassertechnischen Anlagen, wenn ein Verletzungsrisiko durch Kanülen besteht (Fixerbesteck), Medizinproduktherstellung. Einstufung nach EG-Richtlinie 90/679/EWG, Gruppe 3

### **3 Übertragungsweg/Immunität**

Parenteral durch Körperflüssigkeiten (vorwiegend Blut- und Blutprodukte von Virusträgern), beruflich vorrangig über Stich- und Schnittverletzungen; bei ca. 10% Viruspersistenz, ansonsten lebenslange Immunität.

### **4 Krankheitsbild**

Inkubationszeit 2 bis 6 Monate; Verlauf in vielen Fällen symptomarm oder symptomlos; akute cholestatische, aber auch fulminante Verläufe mit Leberversagen, Letalität 1 bis 2%;

Übergang in chronische Hepatitis bei 10% der Fälle (auch bei klinisch unauffälligem Verlauf);

Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B:

- symptomlose Trägerschaft des HBs-Antigens
- chronisch persistierende Hepatitis B

- chronisch aktive Hepatitis B
  - HBV-assoziierte Leberzirrhose
  - primäres Leberzellkarzinom.
- HDV-Superinfektion der HBs-Ag-Träger möglich.

## 5 Spezielle Untersuchung

Zur Feststellung der Infektionsbereitschaft/Suszeptibilität, Krankheits-/Impfanamnese nicht ausreichend, Impfbuchkontrolle erforderlich; Bestimmung von Anti-HBc; wenn Anti-HBc negativ, keine weitere Diagnostik; wenn Anti-HBc positiv, Bestimmung von HBs-Ag und Anti-HBs (quantitativ); wenn HBs-Ag positiv, Bestimmung von HBe-Ag (e=exkretorisch) und Anti-HBe Antikörpern.

Zur Feststellung des Impferfolges Überprüfung von Anti-HBs quantitativ (durch Impfbuchkontrolle bzw. Antikörperbestimmung, siehe unten).

## 6 Spezielle Beratung

### Präexpositionell:

Wenn Anti-HBc negativ, Grundimmunisierung im Abstand 0, 1 und 6 Monaten (VBG 103 §4, GUV 8.1); 4 Wochen nach Grundimmunisierung Impferfolgskontrolle (Anti-HBs quantitativ); Auffrischungsimpfung entsprechend dem zu diesem Zeitpunkt erreichten Antikörpertiter:

Bei **Anti-HBs-Werten > 100 IE/l** ist eine weitere Auffrischung mit einer Einzeldosis erst 10 Jahre nach abgeschlossener Grundimmunisierung notwendig.

Bei **Anti-HBs-Werten < 100 IE/l** (Low-Responder) erneute Impfung (1 Dosis) innerhalb eines Jahres und erneute Titerkontrolle nach 4 Wochen;

Bei **Anti-HBs-Werten < 10 IE/l** (Non-Responder) **sofortige Wiederimpfung**: 60-75% der Non- oder Low-Responder sprechen auf bis zu 3 zusätzliche Impfungen mit ausreichendem Titeranstieg an!

Eintrag des Anti-HBs-Titers ins Impfbuch; Impfung gegen Hepatitis B schützt gleichzeitig gegen Hepatitis-D-Infektion.

Cave: IE/l = IU/l = mIU/ml

Abschätzung des Risikos, einer Ansteckung durch einen Träger (z.B. Personal, Patient): **HBs-Ag ist in diesem Fall positiv**: zusätzlich Vorliegen von HBe-Ag bedeutet hohe Infektiosität, Vorliegen von Anti-HBe bedeutet hingegen reduzierte Infektiosität. Dabei kommen nie gleichzeitig HBe-Antigen und Anti-HBe-Antikörper vor. Ergänzend ist noch die Bestimmung von HBV-DNA möglich; bei Infektiosität Beratung des Beschäftigten bezüglich des Verhaltens am Arbeitsplatz und des Infektionsrisikos für das enge soziale Umfeld; die Infektiosität findet keinen Eingang in die arbeitsmedizinische Beurteilung; Impfverweigerung sollte schriftlich festgehalten werden, führt jedoch nicht zu arbeitsmedizinischen Bedenken.

*Häufige und seltene serologische Konstellationen und ihre diagnostische Interpretation (für die jeweilige Diagnosestellung nicht notwendige Parameter sind eingeklammert); Quelle: Wikipedia*

anti-HBc	anti-HBs	HBs-Antigen	anti-HBe	HBe-Antigen	HBV-DNA	Interpretation
neg.	<b>pos.</b>	(neg.)	(neg.)	(neg.)	(neg.)	Z.n. Impfung, >100 IE anti-HBs/l: Immunität 10-100 IE/l: relativer Schutz, Auffrischung empfohlen
<b>pos.</b>	<b>pos.</b>	(neg.)	(neg./pos.)	(neg.)	(neg.)	Alte, klinisch ausgeheilte Infektion
<b>pos.</b>	(neg.)	<b>pos.</b>	neg.	<b>pos.</b>	<b>hochpos.</b>	Hochvirämische Infektion
<b>pos.</b>	(neg.)	<b>pos.</b>	<b>pos.</b>	neg.	<b>pos.</b>	Niedrigvirämische Infektion
<b>pos.</b>	(neg.)	<b>pos.</b>	neg.	neg.	<b>hochpos.</b>	„HBe-Minus-Mutante“, prä-Core-Mutation

*Seltene serologische Konstellationen, die einer Überprüfung in einem Speziallabor bedürfen*

anti-HBc	anti-HBs	HBs-Antigen	anti-HBe	HBe-Antigen	HBV-DNA	Interpretation
<b>pos.</b>	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	„Isolierte anti-HBc-Positivität“: unspezifische Testreaktion oder sehr alte, ausgeheilte Infektion
<b>pos.</b>	neg.	neg.	<b>pos.</b>	neg.	neg.	Sehr alte, ausgeheilte Infektion mit Verlust des anti-HBs
neg.	<b>pos.</b>	<b>pos.</b>	neg.	neg.	neg.	Meist unspezifische Testreaktion des HBsAg-Tests oder sehr seltener Befund wenige Tage nach einer wiederholten Impfung
neg.	neg.	<b>pos.</b>	neg.	neg.	<b>pos.</b>	fehlendes anti-HBc: Häufige Konstellation bei Infektion eines Nicht-Immunkompetenten oder bei angeborener Infektion

### **Postexpositionell:**

Unverzögliche Reinigung der Wunde unter fließendem Wasser und mit Seife, anschließend Desinfektion mit einem virusinaktivierenden Hautdesinfektionsmittel bzw. gründliches Spülen der kontaminierten Haut-/Schleimhautareale mit Wasser oder 20 bis 30 prozentiger alkoholischer Lösung (Mundschleimhaut).

Management bei Kanülenstichverletzung oder Blutkontakt (nach STIKO): Wichtigste Voraussetzung ist die Erreichbarkeit des Betriebsarztes bzw. einer für Unfälle zuständigen Person. Die Beschäftigten sollten angehalten werden, jede Kanülenstichverletzung/jeden Blutkontakt (z. B. im Gesundheitsdienst bei der Tätigkeit am Patienten, hier nachfolgend als ›Spender‹ bezeichnet) zu melden. Nach der Meldung sollte der Betriebsarzt versuchen, sich anhand der vorhandenen Daten (Impfdokumente, Daten von Antikörperbestimmungen) ein Bild von der Immunität des Beschäftigten und des ›Spenders‹ zu verschaffen.

Die weiteren Maßnahmen hängen von folgenden denkbaren Konstellationen ab:

1. **Der Beschäftigte ist immun oder durch Impfung ausreichend geschützt** (anti-HBs Antikörper >100IE/l innerhalb der letzten 12 Monate oder erfolgreiche Impfung innerhalb der vergangenen 5 Jahre): Weitere Maßnahmen erübrigen sich.

2. **Der ›Spender‹ ist HBsAg negativ:** Damit erübrigen sich weitere Maßnahmen; der Beschäftigte sollte jedoch (zur Vermeidung ähnlicher Zwischenfälle in der Zukunft) gegen Hepatitis B geimpft werden, falls er nicht immun oder bereits geimpft ist.

3. **Es sind weder Spender- noch Beschäftigtendaten verfügbar:** Hier sollte möglichst umgehend (bis zu 48 Stunden nach Verletzung) **beim Beschäftigten anti-HBs** und **beim Spender HBsAg** bestimmt werden (Schnelltest). – Folgende Konstellationen sind denkbar:

- Der Patient ist HBsAg-negativ: Es besteht keine Infektionsgefahr. Falls der Beschäftigte nicht immun ist, sollte er – zur Vermeidung ähnlicher Zwischenfälle in Zukunft – dennoch geimpft werden.
- Der Patient ist HBsAg-positiv: Falls der Beschäftigte nicht immun ist (anti-HBs negativ), sollte in diesem Fall simultan geimpft werden (Hepatitis-B-Immunglobulin intragluteal und Hepatitis-B-Impfstoff intradeltoidal). Die Schutzimpfung wird während der nächsten Monate gemäß den Vorschriften des Herstellers für die Grundimmunisierung komplettiert.

4. **Der Beschäftigte hat sich mit einer unbekanntem, gebrauchten Kanüle gestochen oder einen sonstigen Blutkontakt gehabt:** Falls Zweifel an seiner Immunität bestehen, sollte gemäß Punkt 3 ein Schnelltest Aufschluss über seinen anti-HBs-Status geben. Falls keine Immunität besteht, sollte simultan geimpft werden.

**Non-Responder** (kein messbares anti-HBs nach mindestens 6 Impfungen) erhalten bei **Exposition** unverzüglich HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin.

Festgestellte fehlende Impfungen der Grundimmunisierung sind bei Non-Respondern entsprechend den für die Grundimmunisierung gegebenen Empfehlungen nachzuholen. Die Non-Responder erhalten bei Exposition unverzüglich HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin. Die einzelnen Impfungen und die Gabe von HB-Immunglobulin sowie die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen sind sorgfältig zu dokumentieren. In der Regel übernimmt der Unfallversicherungsträger (auf Antrag) die Kosten für den Schnelltest bzw. für die Simultanimpfung.

## **7 Ergänzende Hinweise**

Beratung auch des Unternehmers (VBG 103 § 4, GUV 8.1), auch bezüglich der Vorgehensweise bei Verletzung mit möglicherweise kontaminierten Gegenständen (z. B. Betriebsanweisung, Unfallmeldung und Dokumentation); sofortige Entsorgung gebrauchter Kanülen, Skalpelle etc..

Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz bei Erkrankung und Tod; Wiedenzulassung sobald das Allgemeinbefinden den Besuch der Gemeinschaftseinrichtung gestattet. Carrier dürfen ihrer Tätigkeit nachgehen.