Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie

Der Einsatz von Antibiotika im Rahmen einer Parodontitistherapie begründet sich aus der Erkenntnis, daß Bakterien Ursache entzündlicher Erkrankungen des Zahnhalteapparates sind (Chen, 2001). Die alleinige Anwendung von Antibiotika zeigt allerdings meist nur eine geringe klinische Wirkung (Lindhe et al. 1983, Berglundh et al, 1998), da Antibiotika aufgrund der Biofilm-Struktur der Plaque nur eingeschränkt in die Plaque penetrieren (Gilbert et al., 1997) können und die im Biofilm enthaltenen Bakterien eine höhere Antibiotikaresistenz aufweisen (Stewart und Costerton, 2001, Costerton, 1999). Ein supra- und subgingivales Debridement führt zur temporären Desintegration des Biofilms und somit zur Erhöhung der Wirksamkeit der eingesetzten Antibiotika (Jorgensen und Slots, 2000, Darveau et al., 1997). Daher sollten Antibiotika mit supra- und subgingivalem Debridement kombiniert werden, um eine parodontale Infektion klinisch erfolgreich zu therapieren. Antibiotika sind also in der Parodontitistherapie als Unterstützung und nicht als Ersatz von supra- und subgingivalem Debridement anzusehen.

Ziel der Antibiotikatherapie

Die unterstützende Verabreichung von Antibiotika soll die Progredienz parodontaler Attachmentverluste aufhalten oder sie zumindest stark reduzieren. Um das zu erreichen, wird angestrebt, die Keimzahl parodontopathogener Bakterien in der parodontalen Tasche über die Wirkung des mechanischen Debridements hinweg zu verringern oder wenn möglich, die parodontopathogenen Bakterien aus der Mundhöhle zu eleminieren. Um der Gefahr einer Resistenzbildung parodontopathogener Keime (Hagiwara et al., 1998) vorzubeugen, sollen hierbei geeignete, das Spektrum parodontopathogener Keime abdeckende Antibiotika zum Einsatz kommen (Horstkotte D, 1999, Abu-Fanas et al., 1991, Kleinfelder et al., 2000). Darüber hinaus soll die intra- und extraorale physiologische Keimflora jedoch möglichst wenig verändert werden, damit es nicht zur Superinfektion mit anderen pathogenen Keimen kommt.

Indikationen der Antibiotikatherapie

Für die unterstützende systemische Antibiotikagabe zur Therapie von Parodontitiden soll eine niedrige Risiko- und Kosten-Nutzen-Relation gewahrt bleiben. Deshalb beschränkt sich die Indikation zur unterstützenden Antibiotika-therapie in der Regel nur auf folgende Erkrankungen:

• aggressive Parodontitis (AAP, 2000a)
• schwere chronische Parodontitis
• Parodontitiden, die trotz vorangegangener Therapie progrediente Attachment-verluste aufweisen (AAP, 2001)
• Parodontalabszeß mit Tendenz zur Ausbreitung in die benachbarten Logen, Fieber und/oder ausgeprägter Lymphadenopathie (AAP, 2001, Dahlen, 2002)
• nekrotisierende ulzerierende Gingivitis oder Parodontitis mit ausgeprägter Allgemeinsymptomatik (Fieber und/oder ausgeprägter Lymphadenopathie) (AAP, 2001)
• mittelschwere bis schwere Parodontitis bei systemischen Erkrankungen oder Zuständen, die die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen

. Hierbei ist besonders auf eine potentielle antibiotika-induzierte Superinfektion durch andere Erreger, wie z.B. Candida zu achten (AAP, 2000b).

Bei plaqueassoziierter Gingivitis sowie leichten und mittelschweren chronischen Parodontitiden bei systemisch gesunden Personen, die bei weitem die überwiegende

Mehrzahl der Parodontalerkrankungen darstellen, hat eine unterstützende antibiotische Behandlung gegenüber der alleinigen mechanischen Parodontitistherapie (supra- und subgingivales Debridement und eventuell Lappenoperation) meist keinen zusätzlichen Nutzen (Ciancio, 2002, Slots und Jorgensen, 2002, Slots und Rams, 1990)
Ob eine Antibiotikatherapie das Behandlungsergebnis bei der regenerativen Parodontalchirurgie (gesteuerte Geweberegeneration, autogene oder allogene Knochenimplantate) oder bei aktiven Rauchern verbessert, wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert (Zucchelli et al., 1999, Mombelli et al., 1996, Minabe et al., 2000, Sculean et al., 2001). Für die Indikation einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei systemischen Erkrankungen, wie z.B. bei erhöhtem Endokarditisrisiko, wird auf die entsprechende DGZMK-Stellungnahme verwiesen (Horstkotte D, 1999)

Zeitpunkt der Antibiotikatherapie
Um eine möglichst effiziente Wirkung zu erreichen sollen die Antibiotika nach Desintegration des Biofilms, d.h. direkt nach Abschluss des supra- und subgingivalen Debridements verabreicht werden (Jousimies-Somer et al., 1988).
Auswahl der Antibiotika
Das Vorkommen parodontopathogener Bakterien ist bei Patienten mit Parodontitis individuell unterschiedlich (Paster et al., 2001) und die Wirksamkeit von Antibiotika auf einige Bakteriengruppen eingeschränkt.
Deshalb soll zur Auswahl eines geeigneten Antibiotikums die vorliegende parodontale Infektion durch eine mikrobiologische Analyse der subgingivalen Plaque bestimmt werden (Slots und Jorgensen, 2002). Der Nachweis der bisher bekannten, eng mit der Ätiologie der Parodontitiden assoziierten Bakterien (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis* [bisher: *Bacteroides forsythus*], *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* und *Treponema denticola*) ist hierfür in der Regel ausreichend. Der parodontalen Infektion entsprechend, werden das Antibiotikum oder die Antibiotikakombination ausgewählt, für die gute antimikrobielle und klinische Wirkungen beschrieben wurden. Bei den Fällen, in denen das nicht eindeutig möglich ist, müssen weitere klinische Studien zur Klärung beitragen.
Bei ungesicherter klinischer Datenlage soll aber zumindest denjenigen Antibiotika der Vorzug gegeben werden, für die bei systemischer Applikation Wirkstoffkonzentrationen im Gingivalsulkus beschrieben wurde, die höher sind als die in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK_{90}) (s. Tab. 1) (Baker et al., 1985, Andersen KE, 1980, Bernal et al., 1998, Eick et al., 1999, Kleinfelder et al., 1999, Madinier et al., 1999, Pajukanta et al., 1993, Poulet et al., 1999, Takemoto et al., 1997, Walker et al., 1981, Olsvik und Tenover, 1993, Tenenbaum H, 1997, Conway et al., 2000).
Der Nachweis eine Antibiotikaresistenz resp. die Anfertigung eines Antibiogramms ist erst nach einer vorausgegangenen klinisch nicht erfolgreichen Antibiotikatherapie sinnvoll. Die allgemeinen Kontraindikationen für Antibiotika und deren Interaktionen mit anderen Medikamenten sind zu beachten.
Verabreichungsform von Antibiotika
Bei systemischer Verabreichung von Antibiotika werden alle parodontalen Taschen und auch die anderen bakteriellen Nischen der Mundhöhle erreicht. Deshalb ist die systemische Gabe insbesondere bei den generalisierten Formen der oben genannten Parodontitiden in den allgemein empfohlenen Dosierungen angezeigt (s. Tab. 2). Subinhibitorische Dosierungen sind therapeutischen Dosierungen oberhalb der MHK im

Hinblick auf das klinische Ergebnisse eindeutig unterlegen (Loesche WJ, 1994) und können Resistenzen induzieren (Baquero, 2001, Roberts, 2002). Inwieweit die Antibiotika-Langzeitherapie mit nicht antibiotisch wirksamen Dosierungen durch Inhibition eu- und prokaryontischer gewebeabbauender Enzyme (Grenier et al., 2002, Golub et al., 1998) zu klinisch relevanten Resultaten führt, ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

Zur lokalen intraoralen Applikation sollten nur für diesen Zweck ausgewiesene Antibiotika eingesetzt werden. Um eine therapeutische Antibiotikakonzentration am Wirkort über den geforderten Applikationszeitraum zu gewährleisten, muß das Antibiotikum mit einer entsprechenden Trägersubstanz, die eine kontrollierte und stabile Abgabe des Antibiotikums erlaubt, appliziert werden (Goodson, 1989). Die lokale Applikation ohne Trägersubstanz, die eine kontrollierte Antibiotika-Abgabe sicherstellt, erlaubt keine standardisierte Freisetzung des Antibiotikums und kann die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (Slots und Jorgensen, 2002).

Begleitende antiseptische Therapie

Meist ist es sinnvoll, die Antibiotikatherapie durch eine zeitgleich durchgeführte supragingivale antiseptische Therapie zu unterstützen. Die bisher klinisch wirksamste Antiseptikum ist Chlorhexidindigluconat. Bei supragingivaler Irrigation (Munddusche) gelangt die antiseptische Substanz etwa in die marginale Hälfte der parodontalen Tasche (Eakle et al., 1986, Boyd et al., 1992), wohingegen die Wirkung einer Mundspülung ohne Irrigation auf den supragingivalen Bereich eingeschränkt ist (Pitcher et al., 1980).

Literatur

T. Beikler, H. Karch, T.F. Flemmig, Münster

Quelle: DZZ (2003)

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (DGZMK) und der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP). Diese Version ersetzt die V 1

© DGZMK

	A.a.	*T.f.*	*E.c.*	*P.g.*	*P.i.*	*P.n.*
Amoxicillin	+	+		++		
Metronidazol		++		+	+	++
Ciprofloxacin	+		+			
Doxycyclin		+	+			
Tetracyclin	+	+		+		
Clindamycin		++				+
Metronidazol & Amoxicillin*	+	++		++	+	++
Metronidazol & Ciprofloxacin*	+	++	+	+	+	++

Tab. 1: Antibiotikakonzentrationen in der Gingivalflüssigkeit bei systemischer Verabreichung. Ausgedrückt in Vielfachen der in vitro minimalen Hemmkonzentration (MHK_{90}):
+: 10^1-fach, ++: 10^2-fach, +++: 10^3-fach
* von Einzelwerten abgeleitet
A.a.: Actinobacillus actinomycetemcomitans; T.f.: Tanerella forsythensis;
E.c.: Eikenella corrodens; P.g.: Porphyromonas gingivalis; P.i.: Prevotella intermedia;
P.n.: Prevotella nigrescens

Wirkstoff	**Dosierung (Erwachsene)**
Tetracyclin 250 mg	4 x 250 mg/die, 21 Tage
Doxycyclin 100 mg	1 x 200 mg/die, 1 Tag 1 x 100 mg/die, 18 Tage
Metronidazol 400 mg	3 x 400 mg/die, 7 Tage
Metronidazol 400 mg und Amoxicillin 500 mg	3 x 400 mg/die, 7 Tage 3 x 500 mg/die, 7 Tage
Metronidazol 500 mg und Ciprofloxacin 250 mg	2 x 500 mg/die, 7 Tage 2 x 250 mg/die, 7 Tage
Amoxicillin 500 mg	3 x 500 mg/die,14 Tage
Ciprofloxacin 250 mg	2 x 250 mg/die, 10 Tage
Clindamycin 300 mg	4 x 300 mg/die, 7 Tage

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungsschemata antibiotischer Wirkstoffe (per os) im Rahmen der adjuvanten Antibiotikatherapie.

Literatur

1. American Academy of Periodontology. 2000a. Parameter on aggressive periodontitis. J. Periodontol. 71:867-869.
2. American Academy of Periodontology. 2000b. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. J. Periodontol. 71:876-879.
3. American Academy of Periodontology. 2001. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. J. Periodontol. 72:1790-1800.
4. Abu-Fanas, S. H., D. B. Drucker, P. S. Hull, J. C. Reeder, L. A. Ganguli. 1991. Identification, and susceptibility to seven antimicrobial agents, of 61 gram-negative anaerobic rods from periodontal pockets. J. Dent. 19:46-50.
5. Andersen KE, M. H. 1980. Allergic reaction to drugs used topically. Clin Toxicology 16:415-465.
6. Baker, P. J., R. T. Evans, J. Slots, R. J. Genco. 1985. Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity. J. Dent. Res. 64:1233-1244.
7. Baquero, F. 2001. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. Drug Resist. Updat. 4:93-105.
8. Berglundh, T., L. Krok, B. Liljenberg, E. Westfelt, G. Serino, J. Lindhe. 1998. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. J. Clin. Periodontol. 25:354-362.
9. Bernal, L. A., E. Guillot, C. Paquet, C. Mouton. 1998. beta-Lactamase-producing strains in the species Prevotella intermedia and Prevotella nigrescens. Oral Microbiol. Immunol. 13:36-40.
10. Boyd, R. L., B. N. Hollander, W. S. Eakle. 1992. Comparison of a subgingivally placed cannula oral irrigator tip with a supragingivally placed standard irrigator tip. J. Clin. Periodontol. 19:340-344.
11. Chen, C. 2001. Periodontitis as a biofilm infection. J. Calif. Dent. Assoc. 29:362-369.
12. Ciancio, S. G. 2002. Systemic medications: clinical significance in periodontics. J. Clin. Periodontol. 29 Suppl 2:17-21.
13. Conway, T. B., F. M. Beck, J. D. Walters. 2000. Gingival fluid ciprofloxacin levels at healthy and inflamed human periodontal sites. J. Periodontol. 71:1448-1452.
14. Costerton, J. W. 1999. Introduction to biofilm. Int. J. Antimicrob. Agents 11:217-221.
15. Dahlen, G. 2002. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. Periodontol. 2000. 28:206-239.
16. Darveau, R. P., A. Tanner, R. C. Page. 1997. The microbial challenge in periodontitis. Periodontol. 2000. 14:12-32.
17. Eakle, W. S., C. Ford, R. L. Boyd. 1986. Depth of penetration in periodontal pockets with oral irrigation. J. Clin. Periodontol. 13:39-44.
18. Eick, S., W. Pfister, E. Straube. 1999. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. Int. J. Antimicrob. Agents 12:41-46.
19. Gilbert, P., J. Das, I. Foley. 1997. Biofilm susceptibility to antimicrobials. Adv. Dent. Res. 11:160-167.
20. Golub, L. M., H. M. Lee, M. E. Ryan, W. V. Giannobile, J. Payne, T. Sorsa. 1998. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. Adv. Dent. Res. 12:12-26.

21. Goodson, J. M. 1989. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. J Dent Res 68 (special issue):1625-1632.
22. Grenier, D., P. Plamondon, T. Sorsa, H. M. Lee, T. McNamara, N. S. Ramamurthy, L. M. Golub, O. Teronen, D. Mayrand. 2002. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. J. Periodontol. 73:79-85.
23. Hagiwara, S., N. Takamatsu, Y. Tominaga, M. Umeda. 1998. Subgingival distribution of periodontopathic bacteria in adult periodontitis and their susceptibility to minocycline-HCl. J. Periodontol. 69:92-99.
24. Horstkotte D. Zahnärztliche Eingriffe und Endokarditis-Prophylaxe. Stellungnahme der DGZMK V.20, Stand 2/99. 1999.
25. Jorgensen, M. G., Slots, J. 2000. Practical antimicrobial periodontal therapy. Compend. Contin. Educ. Dent. 21:111-120.
26. Jousimies-Somer, H., S. Asikainen, P. Suomala, P. Summanen. 1988. Activity of metronidazole and its hydroxy metabolite against clinical isolates of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Oral Microbiol. Immunol. 3:32-34.
27. Kleinfelder, J. W., R. F. Muller, D. E. Lange. 1999. Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. J. Clin. Periodontol. 26:347-351.
28. Kleinfelder, J. W., R. F. Muller, D. E. Lange. 2000. Bacterial susceptibility to amoxicillin and potassium clavulanate in advanced periodontitis patients not responding to mechanical therapy. J. Clin. Periodontol. 27:846-853.
29. Lindhe, J., B. Liljenberg, B. Adielsson. 1983. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 10:590-601.
30. Loesche WJ, G. J. 1994. Metronidazole in periodontitis V: debridement should precede medication. Compend Cont Educ Dent 15:1198-1218.
31. Madinier, I. M., T. B. Fosse, C. Hitzig, Y. Charbit, L. R. Hannoun. 1999. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of Actinobacillus actinomyectomcomitans. J. Periodontol. 70:888-892.
32. Minabe, M., F. Suzuki, T. Umemoto. 2000. Intra-pocket antibiotic therapy using resorbable and non-resorbable slow-release devices containing tetracycline. Periodontal Clin. Investig. 22:14-21.
33. Mombelli, A., U. Zappa, U. Bragger, N. P. Lang. 1996. Systemic antimicrobial treatment and guided tissue regeneration. Clinical and microbiological effects in furcation defects. J. Clin. Periodontol. 23:386-396.
34. Olsvik, B., F. C. Tenover. 1993. Tetracycline resistance in periodontal pathogens. Clin. Infect. Dis. 16 Suppl 4:S310-S313.
35. Pajukanta, R., S. Asikainen, M. Saarela, S. Alaluusua, H. Jousimies-Somer. 1993. In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Scand. J. Dent. Res. 101:299-303.
36. Paster, B. J., S. K. Boches, J. L. Galvin, R. E. Ericson, C. N. Lau, V. A. Levanos, A. Sahasrabudhe, F. E. Dewhirst. 2001. Bacterial diversity in human subgingival plaque. J. Bacteriol. 183:3770-3783.
37. Pitcher, G. R., H. N. Newman, J. D. Strahan. 1980. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. J. Clin. Periodontol. 7:300-308.
38. Poulet, P. P., D. Duffaut, J. P. Lodter. 1999. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 26:261-263.

39. Roberts, M. C. 2002. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. Periodontol. 2000. 28:280-297.
40. Sculean, A., A. Blaes, N. Arweiler, E. Reich, N. Donos, M. Brecx. 2001. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. J. Periodontol. 72:190-195.
41. Slots, J., M. G. Jorgensen. 2002. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? Periodontol. 2000. 28:298-312.
42. Slots, J., T. E. Rams. 1990. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. J. Clin. Periodontol. 17:479-493.
43. Stewart, P. S., J. W. Costerton. 2001. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet 358:135-138.
44. Takemoto, T., H. Kurihara, G. Dahlen. 1997. Characterization of Bacteroides forsythus isolates. J. Clin. Microbiol. 35:1378-1381.
45. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. 1997. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 24:804-807.
46. Walker, C. B., J. M. Gordon, H. A. Cornwall, J. C. Murphy, S. S. Socransky. 1981. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 19:867-871.
47. Zucchelli, G., N. M. Sforza, C. Clauser, C. Cesari, M. de Sanctis. 1999. Topical and systemic antimicrobial therapy in guided tissue regeneration. J. Periodontol. 70:239-247.