

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: apl. Prof. Dr. Dr. A.W. Eckert)
und
aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Halle
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. S. Kekulé)

Keimspektren und Antibiotikaempfehlungen bei odontogenen Infektionen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Louise Just
geboren am 18.05.1980 in Halle

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert, Universität Halle-Wittenberg
2. Prof. Dr. Dr. A. Hemprich, Universität Leipzig
3. PD Dr. U. Schumacher, Universität Tübingen, Mikrobiologie MVZ Labor Ravensburg GbR

Eröffnungsdatum: 05.05.2015

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.12.2015

**IN MEMORIAM MEINER GROSSMUTTER
UND
IN DANKBARKEIT MEINEN LIEBEN ELTERN**

Referat

Im Rahmen einer prospektiven Studie der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden in einem Zeitraum von 2010-2012 bei odontogenen Weichteilinfektionen Erreger- und Resistenzanalysen im ambulanten und stationären Bereich unter standardisierten Entnahme- und Transportbedingungen durchgeführt. Es galt zu klären, ob ein Anstieg der Resistenzquoten in der Zahnheilkunde gängiger Antibiotika im Vergleich zu einer analogen Studie der Jahre 1999-2002 erfolgt ist. Neben den klassischen Antibiotika Penicillin G/V, Amoxicillin/Clavulansäure und Clindamycin wurden auch die Resistenzquoten für die stationär klinisch wichtigen Reservepräparate Imipenem und Piperacillin/Tazobactam erfasst. Zusätzlich war von Interesse, ob ein Wandel des bekannten Erregerspektrums stattgefunden hat und ob Unterschiede der Erregerkonsortien innerhalb der ambulanten und stationären Patientenkollektive vorlagen.

Als Resultat dieser Studie wurden - abgesehen von taxonomischen Veränderungen - die bekannten aerob-anaeroben Erregergemische beim odontogenen Infektionsgeschehen bestätigt. Das Verhältnis Aerobier zu Anaerobier betrug 318 zu 275. Für den ambulanten und stationären Bereich wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung der Erregergemische beobachtet.

Für alle getesteten Antibiotika musste eine Erhöhung der Resistenzraten festgestellt werden. Vor allem für das Präparat Clindamycin (11,9%) stellte sich diese Zunahme signifikant dar. Dennoch können die Resistenzquoten aus regionaler Sicht weiterhin als niedrig bewertet (Penicillin G/V 9,0% und Amoxicillin/Clavulansäure 2,8%) werden. Allen Präparaten konnte nach wie vor eine hohe antimikrobielle Aktivität für den im odontogenen Infektionsgeschehen bedeutsamen anaeroben Bereich bescheinigt werden. Aus regionaler Sicht können die bekannten und empfohlenen Antibiotika Penicillin G/V, Amoxicillin/Clavulansäure und – mit einigen Einschränkungen - Clindamycin weiterhin im zahnärztlichen und kieferchirurgischen Bereich eingesetzt werden. Die Präparate Imipenem und Piperacillin/Tazobactam gelten nach wie vor als Reservepräparate im stationären Bereich und sind in der zahnärztlichen Routine nicht vorgesehen. Wenn auch aus regionaler Sicht ein gegenwärtig niedriges Resistenzniveau festgestellt werden kann, ist perspektivisch trotzdem mit weiteren Resistenzzunahmen zu rechnen. Demnach ist zukünftig ein kritischerer und restriktiverer Umgang beim Einsatz von Antibiotika, vor allem beim Clindamycin, zu fordern. Um der zu erwartenden Resistenzentwicklung Rechnung zu tragen, sollte die nächste derartige Analyse in 5 Jahren durchgeführt werden.

Just, Louise: Keimspektren und Antibiotikaempfehlungen bei odontogenen Infektionen, Halle Univ., Med. Fak., Diss., 66 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Literaturübersicht	1
1.1.	Indikationen zum Einsatz von Antibiotika im Zahn-, Mund- und Kieferbereich.....	2
2.	Fragestellung	9
3.	Material und Methoden der prospektiven Keimspektrum- und Resistenzanalyse	10
3.1.	Patienten odontogener Infektionen.....	10
3.2.	Materialgewinnung und Transport	10
3.3.	Mikrobiologische Analysen	11
3.3.1.	Erregeranzucht und Antibiogramme	11
3.3.2.	Resistenztestung	12
3.4.	Statistische Auswertung	14
4.	Ergebnisse.....	16
4.1.	Patienten odontogener Infektionen.....	16
4.2.	Kieferchirurgische Diagnosen.....	17
4.3.	Keimspektren und Antibiotikaresistenz.....	19
5.	Diskussion	32
5.1.	Abszesslokalisationen, Ursachen und Patienten odontogener Infektionen	32
5.2.	Erregerspektrum odontogener Infektionen	34
5.3.	Antibiotikaresistenz bei odontogenen Infektionen	43
6.	Antibiotikaempfehlungen für die Praxis	51
7.	Ausblick und neue Antibiotika.....	54
8.	Zusammenfassung	55
9.	Literaturverzeichnis	57
10.	Thesen.....	65
	Lebenslauf.....	67
	Selbständigkeitserklärung	69
	Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	69
	Danksagung	70
	Publikationen von Ergebnissen der Arbeit.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsbezogene Altersverteilung der 173 Patienten mit odontogenen Infektionen in der Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg (2010-2012)	16
Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Abszessursachen	18
Abbildung 3: Ursächlich betroffene Zähne	19
Abbildung 4: Erregerspektrum ambulant/stationär	20
Abbildung 5: Globalresistenz aller Erreger	25
Abbildung 6: Resistenzquoten aerober Spezies	25
Abbildung 7: Resistenzquoten anaerober Spezies	26
Abbildung 8: Vergleich der Globalresistenz 1 (ohne primär resistente Stämme) mit Daten einer Studie von 1999-2002	26
Abbildung 9: Schema zur Vorgehensweise bei verschiedenen odontogenen Weichteilinfektionen, Stufenprogramm, modifiziert nach Eckert (Eckert 2004).....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation der odontogenen Abszesse.....	17
Tabelle 2: Abszessursachen und ihre Verteilung in ambulante und stationäre Fälle.....	18
Tabelle 3: Zusammensetzung des Erregerspektrums bei 173 Infektionen	20
Tabelle 4: Grampositives aerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär.....	21
Tabelle 5: Gramnegatives aerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär.....	22
Tabelle 6: Grampositives anaerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär.....	23
Tabelle 7: Gramnegatives Anaerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär.....	24
Tabelle 8: Penicillin-G/V Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen	27
Tabelle 9: Clindamycin-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen.....	29
Tabelle 10: Amoxicillin-Clavulansäure-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen ...	30
Tabelle 11: Imipenem-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen.....	31
Tabelle 12: Piperacillin-Tazobactam-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen	31
Tabelle 13: Erreger- und Resistenzspektrum odontogener Infektionen (Mod. und ergänzt nach Eckert 2012)	35
Tabelle 14: Übersicht der empfohlenen Antibiotika und ihrer Dosierung zur kalkulierten Therapie von odontogenen Infektionen (mod. nach Al-Nawas 2002)	52
Tabelle 15: Schema der Antibiotikaphylaxe (nach Naber et al. 2007)	53

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AES	Advanced Expert System
AHA	American Heart Association
Best.-Nr.	Bestellnummer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
<i>erm</i>	erythromycin-resistent methylase
ESC	Europäische Kardiologische Gesellschaft
E-Test	Epsilon-Test
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GERMAP	German Map/deutscher Antibiotikaverbrauchs- und Resistenzatlas
HIV	Human Immunodeficiency Virus
i.v.	intravenös
IBM	International Business Machines Corporation
INN	International Nonproprietary Names
ISO	International Organization for Standardization
MHK	minimale Hemmkonzentration
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
p.o.	per os
RKI	Robert Koch Institut
SPSS	Superior Performing Software System
WHO	World Health Organization

1. Einleitung und Literaturübersicht

Bakterielle Infektionen und deren Komplikationen gehören zu den Aufgabenfeldern der Medizin und Zahnmedizin seit ihren Anfängen. Bereits Hippokrates (um 460-375 v.Chr.) prägte einen der wichtigsten Grundsätze chirurgischer Tätigkeit. „ Ubi Pus, ibi evacua“. Der römische Enzyklopädist Aulus Cornelius Celsus schilderte im 1.Jh. n. Chr. vier der klassischen Entzündungsmerkmale Rubor, Tumor, Calor und Dolor. Diese wurden kurze Zeit später (174 n. Chr.) durch Galen um die „ Functiona laesa“ erweitert. In der medizinischen Forschung des 19.Jahrhunderts wurden durch den Berliner Physiologen Johannes Müller die Reste des letztlich auf Platon rückführbaren naturphilosophischen Denkens abgelegt. Dessen Schüler Rudolf Virchow schaffte mit seiner Lehre von der Zelle neue Grundlagen in der Anatomie. Aus den klinischen Erfahrungen von Ignaz Semmelweis und Joseph Lister gepaart mit der Forschungsarbeit von Louis Pasteur und Robert Koch entstand das Fachgebiet der Bakteriologie (Hoffmann-Axthelm 1985).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren die Ursachen von Infektionen zwar teilweise bekannt, es fehlte jedoch eine wirksame Behandlung. Erst im Jahr 1928 entdeckte der Bakteriologe Fleming das Penicillin G/V, dessen chemische Darstellung 1940 durch Howard Florey und Ernst Chain gelang. Der deutsche Bakteriologe Gerhard Domagk entwickelte 1932 die antibakteriell wirksamen Sulfonamide (Goddemeier 2006). In den folgenden Jahrzehnten wurden weitere Substanzen und Wirkstoffklassen mit breitem Wirkspektrum gefunden, sodass in den sechziger Jahren das „goldene Zeitalter der antimikrobiellen Chemotherapie“ ausgerufen wurde (RKI 2014b).

Die Entwicklung der Antibiotika gehört zu den bedeutendsten Errungenschaften der Medizin im Kampf gegen Infektionen. Dennoch haben Infektionskrankheiten in ihrer Relevanz nichts verloren. Nach Datenlage der WHO gehören sie nach wie vor zu einer der häufigsten Todesursachen (RKI 2014b).

Infolge des intensiven Antibiotikaeinsatzes wird weltweit und auch in Deutschland eine Zunahme von Resistenzen gegenüber den aktuell verfügbaren Substanzen beobachtet (RKI 2013). Da gleichzeitig die Entwicklung neuer Antibiotikagruppen stagniert, scheint die Therapie von bakteriellen Infektionserkrankungen zukünftig zunehmend erschwert (GERMAP 2012).

Auch in der Zahnmedizin und Kieferchirurgie entfällt ein Großteil der Behandlungsindikationen auf die Versorgung von dentogenen Abszessen. Noch in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden vorwiegend aerobe Spezies für die Entwicklung odontogener Infektionen verantwortlich gemacht. (Eckert & Kolk 2014). Durch optimierte mikrobiologische Arbeitsmethoden wurde der Einfluss anaerober Spezies in den letzten dreißig Jahren vermehrt analysiert. Gegenwärtig steht die aerob-anaerobe

Mischinfektion als Ursache odontogener Infektionen außer Frage (Eckert & Kolk 2014, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004, Otten et al. 1998). Die begleitende antibiotische Therapie dentogener Abszesse, bei gegebener Indikation, wird jedoch in zunehmendem Maße durch die Entwicklung bakterieller Resistenzen limitiert. Demnach ist der kritische und restriktive Einsatz von Antibiotika im Sinne einer geringen Resistenzentwicklung von Bedeutung. Die folgende Literaturübersicht gibt einen Überblick über den Gebrauch und die Indikationen von Antibiotika in der Zahnmedizin.

1.1. Indikationen zum Einsatz von Antibiotika im Zahn-, Mund- und Kieferbereich

Antibiotika sind von Pilzen oder Bakterien gebildete Stoffe, die schon in geringer Menge das Wachstum von anderen Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten. Heutzutage werden generell auch Chemotherapeutika mit antimikrobieller Wirkung als Antibiotika bezeichnet, wenn sie durch chemische Synthese gewonnen werden und in der Natur nicht vorkommen (Simon & Stille 2000).

Neben der Gruppe der Analgetika gehören Antibiotika zu den häufigsten Pharmaka, die in der zahnärztlichen Praxis verordnet werden (Lambrecht 2004, Halling 2008). Dabei nehmen sie bei den pharmakologischen Wirkstoffen eine Sonderstellung ein. Im Unterschied zu anderen Arzneimitteln ist der Zielort antiinfektiver Wirkung nicht eine Struktur oder Funktion des menschlichen Körpers sondern der Mikroorganismus. Somit liegt eine Beziehung von drei Interaktanten vor: antimikrobieller Wirkstoff, Bakterium und Mensch. Eine Reaktion des Antibiotikums mit einer Struktur des Makroorganismus stellt demnach eine i.d.R. unerwünschte Nebenwirkung dar (Al-Nawas & Ziegler 2009, Halling 2008). Ziel der Antibiotikatherapie ist die maximal mögliche Schädigung der infektionsauslösenden Bakterien bei minimaler Beeinträchtigung des Wirtsorganismus (Lüllmann et al 2006).

Antibiotika werden unter anderem nach ihrem Wirkmechanismus unterschieden (Halling 2008):

- Hemmung der Synthese der Bakterienzellwand
(Wirkmechanismus z.B. der Beta- Laktam- Antibiotika)
- Hemmung der Proteinsynthese in der Bakterienzelle
(Wirkmechanismus z.B. der Makrolide, Tetrazykline und Lincosamide)
- Hemmung der Nukleinsäuresynthese in der Bakterienzelle
(Wirkmechanismus z.B. der Gyrasehemmer)

Daneben wird bei Antibiotika ein bakteriostatischer und bakterizider Wirkungstyp unterschieden. Bakteriostatika hemmen die Bakterienvermehrung, töten diese jedoch nicht ab. Die letztliche Destruktion der Keime erfolgt durch die körpereigene Abwehr.

Antibiotika vom bakteriziden Typ dagegen führen zur irreversiblen Schädigung der Bakterienzelle und damit zu deren Abtötung. Die daraus resultierende Absterbekinetik der Bakterien ist daher von wichtiger Bedeutung für die Therapie. Konzentrationsabhängige bakterizide Substanzen sollten kurzfristig und hoch dosiert eingesetzt werden. Bei den Bakteriostatika und zeitabhängig bakterizid wirksamen Substanzen kommt es hingegen auf einen genügend hohen antibakteriellen Wirkungsspiegel über einen langen Zeitraum an. Daher werden bakterizid wirksame Substanzen in der Therapie bevorzugt (Al-Nawas & Ziegler 2009, Halling 2008).

Antibiotika können ein schmales, mittleres oder breites Wirkspektrum besitzen. Schmalspektrumantibiotika eignen sich für die gezielte Therapie von Infektionserkrankungen mit bekannten Erregern. Breitspektrumantibiotika dagegen werden vor allem zur ungezielten Therapie schwerer Infektionserkrankungen oder bei Mischinfektionen eingesetzt, bei denen eine Vielzahl von Erregern in Betracht kommen (Simon & Stille 2000).

Obwohl die gezielte Behandlung, also die Gabe von Antibiotika nach Erregerisolation und Resistenztestung, unter dem Gesichtspunkt der Reduktion von Resistenzentwicklung am besten geeignet wäre, stellt sie doch im klinischen Alltag aufgrund der Zeitverzögerung von i.d.R. mindestens 48 Stunden bis zum Vorliegen eines Testergebnisses eher die Ausnahme dar. Auch im zahnärztlichen Alltag dominiert die kalkulierte Therapieform, die sich an den wahrscheinlich zu erwartenden Erregern orientiert, um ohne zeitlichen Verzug therapieren zu können (Halling 2008). Das erfordert jedoch vom Kliniker die Kenntnis des potentiell möglichen Erregerspektrums, sowie der allgemeinen und lokalen Resistenzsituation (Eckert 2004).

Entscheidend für die Auswahl und Dosierung eines Antibiotikums sind folgende Aspekte (Simon & Stille 2000):

- die klinische Situation des Patienten
- die nachgewiesenen oder für das Krankheitsbild typischen Erreger sowie deren Empfindlichkeit
- Grunderkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten
- pharmakologische Eigenschaften des Antibiotikums
- klinische Erfahrung und daraus resultierende Empfehlungen von Fachgesellschaften
- Krankenhausepidemiologie im Allgemeinen und unter Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse
- ökonomische Aspekte

Die klinische Erfahrung des Behandlers stellt damit ein wichtiges Kriterium für eine erfolgreiche Therapie dar (Simon & Stille 2000). Auch wenn die Verordnungspraxis in der zahnärztlichen Routine hinsichtlich der Auswahl des Antibiotikums und der Therapiedauer oft

auf diesen Erfahrungswerten beruht, ist sie häufig zu wenig restriktiv und wird z.B. auch zur forensischen Absicherung oder aufgrund der Erwartungshaltung der Patienten indiziert.

Aufgrund von möglichen Neben- und Wechselwirkungen und nicht zuletzt um der Resistenzzunahme entgegenzuwirken, sollte der Einsatz von Antibiotika auch von Zahnärzten sorgfältig überprüft und indiziert werden (Achen & Jaske 2012).

Die Antibiotika-Therapie spielt bei odontogenen Infektionen eine wichtige Rolle. Endogene oder exogene Schädigung der Zahnpulpa oder Erkrankungen des Parodonts stellen mögliche Eintrittspforten für orale Mikroorganismen dar, die so zum Ausgangspunkt für Entzündungen der umliegenden Gewebe werden (Otten et al. 1998). Diesen Infektionen liegt ein charakteristisches, polymikrobielles Erregerspektrum zugrunde, das von anaeroben Genera wie *Prevotella*, *Fusobacterium* und *Peptostreptococcus* dominiert wird (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004).

Das klinische Erscheinungsbild reicht von einfachen submukösen Abszessen, die in der Umgebung des Alveolarfortsatzes lokalisiert sind bis hin zu lebensbedrohlichen Entzündungsprozessen, die sich entlang kommunizierender Logen des Kopf-Hals-Bereiches ausbreiten. Um in diesen Fällen Komplikationen bis hin zu letalen Verläufen entgegenzuwirken, ist ein unverzüglicher Therapiebeginn notwendig (Schwenzer & Ehrenfeld 2000). Des Weiteren können pathologische Prozesse an den zuvor genannten Eintrittspforten zu sekundären entfernten Infektionen, den sogenannten distant site infections, führen (Achen & Jaske 2012).

Die schädliche Auswirkung akuter bakterieller Infektionen beruht wesentlich auf der Eiterproduktion. Im Eiter kommt es zu einer Erregervermehrung mit der Gefahr der hämatogenen Invasion mit allen klinischen Effekten bis hin zur Sepsis und septischem Schock. Weiterhin kann es durch direkte Druckwirkung des Abszesses und mit Hilfe bakterieller extrazellulärer Enzyme zur lokalen Gewebeerstörung kommen (Marsh & Martin 2003).

Die effektivste Maßnahme den Eiter zu beseitigen, besteht in der chirurgischen Inzision und Drainage, die sowohl eine Keimreduktion als auch Druckentlastung des Gewebes bewirkt. Eine antibiotische Therapie besitzt einen begleitenden Charakter, um die weitere Ausbreitung von akuten Abszessen lokal zu begrenzen (Al-Nawas & Ziegler 2009).

Die Indikationsstellung einer antimikrobiellen Therapie bei odontogenen, pyogenen Infektionen ist nicht klar durch Studien belegt. Aus der klinischen Erfahrung ergeben sich jedoch einige Indikationen bei denen eine antibiotische Therapie unbedingt erforderlich ist (Al-Nawas 2002, Schubert 2003).

Dabei wird eine Antibiotikagabe zur Vermeidung von Wundinfektionen von der Antibiotikatherapie unterschieden (Nkenke 2008). Bei der Antibiotikatherapie von Infektionen

im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich sind absolute und relative Indikationen weitgehend anerkannt (Schubert 2003).

Absolute Indikationen für eine Antibiotikatherapie:

- Akute Osteomyelitis
- Phlegmone
- Thrombophlebitis (Angularisthrombose)
- Mehrloggenabszess
- Ausgedehnte Wundinfektion
- Akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (ANUG)
- Sepsis
- Akute bakterielle Entzündungen bei eingeschränkter Immunkompetenz (z. B. HIV, entgleister Diabetes mellitus, akute Leukämie, zytostatische Chemotherapie)

Relative Indikationen für eine Antibiotikatherapie:

- Entzündliches Weichteilinfiltrat
- Sialadenitis
- Abszess medial des Unterkiefers
- Logenabszess mit deutlicher klinischer Allgemeinreaktion
- akute Sinusitis maxillaris
- Dentitio difficilis mit Ausbreitungstendenz
- Parodontale Infektion
- Entzündliche Komplikation nach Implantationen

Indikationen für einen prophylaktischen Einsatz von Antibiotika:

- Endokarditisprophylaxe
- Zeitlich ausgedehnter und großflächiger Eingriff am Knochen
- Zystenauffüllung mit Schulte-Koagulum
- Ausgedehnte Weichteilverletzung mit Fremdkörperbelastung
- Komplizierte Kieferfraktur bei verzögertem Therapiebeginn
- Eingriffe bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus und immunsupprimierten Patienten einschließlich ausgeprägter Leber- und Niereninsuffizienz
- Eingriffe im bestrahlten Gebiet (Knochen)

Der Stellenwert der Antibiotikaverordnung aus prophylaktischer Indikation ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Daher existieren hier keine allgemein gültigen Richtlinien. Die prophylaktische Indikation kann in lokale und systemische Prävention unterteilt werden.

So besteht für Patienten infolge des gestörten Knochenstoffwechsels nach einer Radiatio des Kopf-Hals-Bereichs oder für Patienten während oder nach einer Therapie mit Bisphosphonaten lebenslang ein lokal erhöhtes Infektionsrisiko bei lokalen chirurgischen Eingriffen (Achen & Jaske 2012). Bei Vorliegen einer solchen lokalen Risikosituation ist neben entsprechenden chirurgischen Maßnahmen, wie dem Primärverschluss der Wunde, eine prolongierte, antiinfektive Prophylaxe indiziert (Trölsch et al 2013, Halling 2008, Al-Nawas 2007, Halling 2008).

Systemische Risikosituationen liegen vor, wenn durch einen zahnärztlichen Eingriff die erhöhte Gefahr besteht, den Übertritt von Keimen in die Blutbahn und ins Gewebe zu provozieren und dadurch systemische Infektionen mit schwerwiegenden Komplikationen zu verursachen. Derartige Risikosituationen bestehen im Wesentlichen für Patienten mit vorgeschädigtem Endokard oder Klappenersatz, unzureichend eingestellte Diabetiker, Organtransplantierte, Rheumatiker und für Endoprothesenträger. Richtlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften existieren auch für diese Patientengruppe nicht. Lediglich für die Endokarditisprophylaxe gibt es einheitliche Richtlinien für zahnärztliche Eingriffe die durch die AHA festgelegt sind (Ziebolz 2009). Diese Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe unterscheiden sich heute jedoch gravierend von früheren Leitlinien. Die ESC veröffentlichte 2009 neue Leitlinien, die eine Antibiotikaprophylaxe nur noch für Hochrisikopatienten empfiehlt. Hauptargument für diese Empfehlungsänderung war, dass Bakteriämien nicht nur bei zahnärztlichen Eingriffen sondern auch im Alltag beim Reinigen der Zähne oder beim Kauen auftreten. Ebenso fehlte die wissenschaftliche Evidenz für die Effektivität der Antibiotikaprophylaxe. Das geringe aber doch existierende Risiko der Anaphylaxie und die zunehmende Resistenzentwicklung von Keimen durch die übermäßige Verwendung von Antibiotika führte zu einem neuen Abschätzen der Risiko-Nutzen-Relation. Bei allen zahnmedizinischen Prozessen, die mit einer Manipulation der Gingiva, der periapikalen Region oder Perforation der Schleimhaut einhergehen, wird für Hochrisikopatienten eine antibiotische Prophylaxe empfohlen.

Nach den neuen Leitlinien der AHA gelten als solche:

- Patienten mit prothetischem Ersatz einer Herzklappe
- Zustand nach bakterieller Endokarditis
- kongenitale zyanotische Vitien
- Herztransplantierte Patienten, die eine kardiale Valvulopathie entwickeln

Es wird 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff eine Einzeldosis von 2g Amoxicillin p.o./ i.v. oder bei bestehender Penicillinallergie eine Gabe von 600mg Clindamycin empfohlen (Baumgartner 2011, Naber et al. 2007, Wilson et al. 2007).

Für die anderen Gruppen der benannten Risikopatienten finden sich in der Literatur lediglich Empfehlungen zur Prophylaxe, die sich an der AHA-Richtlinie orientieren. Auch für folgende Risikopatienten wird eine Prophylaxe angeraten (Ziebolz 2009):

- länger bestehender Diabetes mellitus bei instabiler Blutzuckereinstellung
- Organtransplantierte Patienten

Bei zahnärztlichen Eingriffen mit erhöhten Bakteriämierisiko wird eine Prophylaxe notwendig erachtet bei:

- Endoprothesenträger (1-2 Jahre nach Insertion und bei bestehendem Hochrisiko)
- Rheumatiker mit medikamentöser Immunsuppression

Das individuelle Bakteriämierisiko sollte jedoch immer Patienten-bezogen eingeschätzt werden, da das Auftreten einer Bakteriämie beispielsweise bei Parodontalerkrankungen oder unzureichender Mundhygiene infolge der höheren Keimdichte länger und stärker andauert als bei einem Patienten mit gesunder Mundhöhle (Nawrath et al 2009, Ziebolz 2009). Auch bei medikamentöser Immunsuppression handelt es sich um unterschiedliche Risikosituationen, die nach Rücksprache mit den entsprechenden Fachärzten richtig eingeschätzt werden müssen.

In seinen Empfehlungen zur Indikationsstellung zur antiinfektiven Prophylaxe unterscheidet Al-Nawas (Al-Nawas 2007) neben den beschriebenen patientenbezogenen Faktoren noch prozedurbezogene Faktoren, bei denen sich eine perioperative Prophylaxe bewährt hat. Da bei allen operativen Eingriffen die Gefahr einer postoperativen Wundinfektion besteht, untersuchte Nkenke (Nkenke 2008) anhand einer umfassenden Literaturanalyse, bei welchen elektiven, intraoralen Eingriffen eine perioperative antiinfektive Prophylaxe zu einer tatsächlichen Reduktion postoperativer Komplikationen führte. Intraorale Eingriffe in der Zahn-Mund und Kieferheilkunde werden als sauber kontaminiert eingestuft. In Abhängigkeit von der Art des Eingriffs liegt die Rate der Bakteriämie bei über 50 Prozent. Diese Tatsache allein rechtfertigt jedoch keine systemische perioperative Gabe von Antibiotika. Es muss bei derartigen Eingriffen, die mit einer Bakteriämie einhergehen, folglich auch ein erhöhtes Risiko für eine Wundinfektion vorliegen. Daher sollte eine antibiotische Prophylaxe nur bei Eingriffen verabreicht werden, bei denen sich tatsächlich eine Reduktion postoperativer Infektionen gegenüber dem Verzicht auf eine solche ergibt. Das Ergebnis dieser Analyse zeigte, dass für die meisten dentoalveolären Eingriffe, für Patienten ohne infektionsdisponierende Systemerkrankungen, keine Indikation für eine antiinfektive Prophylaxe besteht. Hinweise für einen Nutzen einer sogenannten prozedurbezogenen Prophylaxe bestehen bei längeren, komplexen Implantationen, augmentativen Maßnahmen mit autogenem Knochen und in der orthognathen Chirurgie (Nkenke 2008). Grundlegend gilt, dass der Zeitpunkt für eine One-Shot-Prophylaxe so gewählt werden muss, dass während des operativen Eingriffs ein suffizienter Wirkspiegel im Gewebe vorliegt. Mit einer Prophylaxe postoperativ zu beginnen ist nicht sinnvoll (Al-Nawas 2007, Nkenke 2008).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einsatz von Antibiotika in der Zahnheilkunde auf Grund möglicher Nebenwirkungen und vor allem zur Reduktion der Gefahr von Resistenzzunahmen weiter kritisch abgewogen werden muss. Demnach stellt im

therapeutischen Bereich die Inzision und Drainage bei Infektionen, die chirurgisch ausreichend zu behandeln sind, nach wie vor das Mittel der Wahl dar. Für die prophylaktische Antibiotikagabe existieren nur wenige Leitlinien. Daher entfällt eine wichtige Komponente auf die Patientenanamnese und die interdisziplinäre Zusammenarbeit, um behandlungsbezogene Risikosituationen richtig einzuschätzen.

2. Fragestellung

Die Resistententwicklung gegen Antibiotika wird von zwei Faktoren wesentlich beeinflusst:

1. der Präsenz von resistenten Erregern bzw. von übertragbaren Resistenz kodierenden Genen und
2. dem durch Antibiotika ausgeübten Selektionsdruck auf resistente Erreger (RKI 2013).

Für die i. d. R. kalkulierte Therapie odontogener Infektionen ist sowohl das Erregerspektrum als auch die Antibiotika-Resistenz der Erreger entscheidend. Um einem unangemessenen aber Resistenz-induzierenden Einsatz von Antibiotika vorzubeugen, ist eine Dokumentation der Resistenzsituation odontogener Infektionserreger in regelmäßigen zeitlichen Abständen empfehlenswert. Dennoch finden sich in der Zahnmedizin nur relativ wenige Studien zu diesem Thema, verglichen mit anderen Bereichen der Medizin. Darüber hinaus beschränkt sich ein Großteil der Arbeiten auf stationär behandelte Patienten, bei denen ein besonderes, kritischeres Erregerspektrum verglichen mit ambulanten Fällen erwartet werden kann. Schlussfolgerungen für die Situation beim ambulanten Patienten sind daher nur eingeschränkt möglich (Al-Nawas & Ziegler 2009).

Die Resistenzsituation von Antibiotika im odontogenen Abszessgeschehen wurde in den letzten dreißig Jahren intensiv und regelmäßig in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg analysiert.

Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, das Erregerspektrum odontogener Abszesse und die Resistenzsituation bei diesen Erregern gegenüber in der Zahnheilkunde gängigen Antibiotika in den Jahren 2010-2012 zu bestimmen. Darüber hinaus galt es zu klären, ob Unterschiede im Erregerspektrum und Resistenzverhalten bei ambulant und stationär behandelten Patienten vorlagen. Die Ergebnisse sollten mit den Daten einer ähnlich konzipierten Studie aus den Jahren 1999-2002 verglichen werden, um eventuelle Trends in der Resistenzentwicklung zu dokumentieren, die Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz bei der empirischen Therapie nehmen könnten.

3. Material und Methoden der prospektiven Keimspektrum- und Resistenzanalyse

3.1. Patienten odontogener Infektionen

In die prospektive Studie wurden insgesamt 173 Patienten im Alter von 14 bis 89 Jahren einbezogen, die während des Zeitraumes von August 2010 bis Dezember 2012 auf Grund eines odontogenen Abszesses in der Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine ambulante oder stationäre Behandlung erhielten. Die Behandlung umfasste in allen Fällen die chirurgische Inzision und Drainage (in Lokalanästhesie oder Narkose). Der Gewinn von Material für die mikrobiologische Analyse erfolgte durch Abstrichentnahme unter standardisierten Bedingungen mit sterilen Abstrichtupfern und Versand in einem Transportmedium (Stuart-Medium/BIO-RAD, Best.-Nr. 933033).

Von den soziographischen Daten des Patientengutes wurden nur die infektionsrelevanten Parameter in die Auswertung einbezogen. Patienten, die bereits bei Aufnahme eine Antibiose erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso stellten die Spontanperforation des Abszesses sowie odontogene Infektionen im Rahmen einer Osteochemonekrose bzw. Osteoradionekrose Ausschlusskriterien dar.

3.2. Materialgewinnung und Transport

Zur Vorbereitung der intraoralen Inzision in Lokalanästhesie erfolgte die Desinfektion der Mundhöhle durch Spülen mit Listerinelösung durch den Patienten. Vor der intraoralen Abszessspaltung in Narkose wurde die Mundhöhle manuell mit einem in Chlorhexamed getränkten Stiltupfer gereinigt. Für die Materialgewinnung von extraoral wurde das OP-Feld vor Inzision dreifach mit Isopropanol desinfiziert.

Nach Eröffnung der Abszesse erfolgte unverzüglich die Entnahme einer Eiterprobe mit einem sterilen Abstrichtupfer. Dieser wurde danach in das Transportmedium eingebracht und mit dem nächstmöglichen Transport (i.d.R. innerhalb von 4 Stunden) in das mikrobiologische Labor (Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) transportiert.

3.3. Mikrobiologische Analysen

3.3.1. Erregeranzucht und Antibiogramme

Zur Erregerkultivierung wurden sowohl nicht-selektive Komplexnährböden als auch Selektivmedien verwendet. Für die Anzucht aerober Erreger wurden als nicht-selektive Medien Columbia-Blutagar (Oxoid, Best.-Nr. PB5039A), Kochblut-Agar (bioMérieux, Best.-Nr. 43199) und Dextrose-Bouillon (Sifin, Best.-Nr. TN1140) eingesetzt, als Selektivmedium diente Mac Conkey-Agar (Oxoid, Best.-Nr. PO5002A). Zur Kultivierung obligat anaerober Keime wurde als nicht-selektives Medium Schaedler-Agar (Oxoid, Best.-Nr. P5034A) und Brain-Heart-Bouillon (BHI) (BD, Best.-Nr. 256120) sowie als Selektivmedium Schaedler-Agar mit Zusatz von Kanamycin und Vancomycin (Oxoid, Best.-Nr. P5020A) verwendet. Das Material wurde auf die Medien aufgebracht und zur Gewinnung von Einzelkolonien mittels Drei-Ösen-Ausstriches fraktioniert. Zur Gewährung von anaeroben Bedingungen wurde die BHI-Bouillon nach Beimpfung mit sterilem Paraffinöl überschichtet.

Die Nährböden wurden bei Raumluft (Columbia-Blutagar, Dextrose-Bouillon, BHI-Bouillon), unter erhöhter CO₂-Spannung (Kochblut-Agar) sowie unter strikt anaeroben Bedingungen (Schaedler-Agar, Schaedler-KV-Agar) für mindestens 48 Stunden (mindestens 7 Tage für Anaerobier) bei 36°C ± 1°C im Brutschrank bzw. Anaerobierwerkbank inkubiert. Morphologisch unterschiedliche Kolonietypen wurden bis zur Reinkultur subkultiviert. Die Erregeridentifizierung erfolgte mit laborüblichen Verfahren (Grampräparat, Katalase, Oxidase, biochemische Identifizierung). Letztere umfasste:

- IDase Reagenz (bioMérieux, Best.-Nr. 5556)
- Oxidase-Reagenzstreifen (MAST, Best.-Nr. 181804)
- ID-GNB Identifizierung gramnegativer Keime (bioMérieux, Best.-Nr. 21341)
- ID-GPC Identifizierung grampositiver Keime (bioMérieux, Best.-Nr. 21342)
- ID-NH Identifizierung Haemophilus, Neisserien (bioMérieux, Best.-Nr. 21346)
- api Staph (bioMérieux, Best.-Nr. 20500)
- api Strep (bioMérieux, Best.-Nr. 20600)
- api Coryne (bioMérieux, Best.-Nr. 20900)
- api 20E (bioMérieux, Best.-Nr. 20100)
- api 20NE (bioMérieux, Best.-Nr. 20050)
- api NH (bioMérieux, Best.-Nr. 10400)
- Crystal-ID GP (BD, Best.-Nr. 245140)
- Crystal-ID E/NF (BD, Best.-Nr. 245000)
- Crystal-ID N/H (BD, Best.-Nr. 245130)
- Staphytec Plus (Oxoid, Best.-Nr. DR0850B)
- Plasmakoagulase (BD, Best.-Nr. 240826)
- Streptex Latex Agglutination (Oxoid, Best.-Nr. R30164701)
- rapid ANA II (Oxoid, Best.-Nr. 8311002)

3.3.2. Resistenztestung

Die Resistenztestung von bakteriellen Erregern beruht auf der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) oder davon abgeleiteten Verfahren. Die MHK bezeichnet die in vitro gemessene geringste Konzentration eines Antibiotikums, die das Wachstum des Teststammes in flüssigem oder festem Medium hemmt. Die Verfahren zur MHK-Bestimmung verschiedener Erreger sind in Normen (z.B. DIN, CLSI, EUCAST) beschrieben und standardisiert. In der vorliegenden Arbeit kamen die Mikrobouillondilution nach CLSI, der Agardiffusionstest nach DIN sowie der Gradiententest für Anaerobier (ausgewertet nach CLSI) zur Anwendung. Das Ergebnis der Resistenztestung wurde als sensibel, intermediär oder resistent angegeben. Diese Kategorien sind nach der weltweit gültigen ISO 20776-1 in folgender Weise definiert:

Sensibel (S): Als sensibel gegen ein bestimmtes Antibiotikum wird ein Bakterienstamm dann bezeichnet, wenn er in vitro von einer Konzentration dieses Wirkstoffs inhibiert wird, die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Intermediär (I): Als intermediär gegen ein bestimmtes Antibiotikum wird ein Bakterienstamm dann bezeichnet, wenn er in vitro von einer Konzentration dieses Wirkstoffs inhibiert wird, die mit einem unsicheren therapeutischen Ergebnis assoziiert ist.

Resistent (R): Als resistent gegen ein bestimmtes Antibiotikum wird ein Bakterienstamm dann bezeichnet, wenn er in vitro von einer Konzentration dieses Wirkstoffs inhibiert wird, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens assoziiert ist.

In der statistischen Auswertung wurden intermediäre Ergebnisse mit resistenten Ergebnissen zusammengefasst.

Folgende Antibiotika wurden bei nicht primär resistenten Keimgruppen getestet:

Beta-Laktame:

- Benzylpenicillin: Penicillin G
- Aminopenicillin + β -Lactamase- Inhibitor: Amoxicillin/Clavulansäure
- Acylaminopenicillin + β -Lactamase- Inhibitor: Piperacillin/Tazobactam
- Carbapenem: Imipenem

Lincosamide:

- Clindamycin

Mikrobouillondilutionsmethode

Das Mikrobouillondilutionsverfahren (DIN 58940-8 plus Beiblätter) gilt als Referenzmethode der Resistenztestung. Es handelt sich um einen Reihenverdünnungstest, bei dem geometrische Verdünnungen des zu testenden Antibiotikums in einem flüssigen Nährmedium mit dem Teststamm inokuliert werden. Nach einer Inkubationszeit von 18 bis 22 Stunden wird das Ergebnis visuell oder photometrisch abgelesen und bewertet. Die Konzentration des Chemotherapeutikums, bei der gerade kein sichtbares Wachstum (keine Trübung) erkennbar ist, gilt als minimale Hemmkonzentration. Das Verfahren ist gut standardisierbar und eignet sich zur Automatisierung (RKI 2014). Eine automatisierte Mikrobouillondilution stellt die Testung im VITEK 2 dar, die als Standardmethode für die Testung von nicht anspruchsvollen aeroben Keimen eingesetzt wurde. Die Testkarten enthalten 64 Nöpfchen mit definierten Antibiotikakonzentrationen sowie eine antibiotikafreie Wachstumskontrolle. Nach Beimpfen der Karte mit dem Teststamm wird im Inkubator mit Hilfe der Transmitteremissionsoptik das Wachstum der Bakterien in den Nöpfchen im Vergleich zur Wachstumskontrolle in einem definierten Zeitraum gemessen und der MHK-Wert daraus berechnet.

Zur Herstellung der Keimsuspension wurden 2,5 ml einer 0,45% NaCl-Lösung in ein Röhrchen gegeben und durch Zugabe von Koloniematerial bzw. Kochsalzlösung im Densitometer auf eine Dichte entsprechend Mc Farland-Standard 0,5 eingestellt. Die Röhrchen wurden dann in einen Carrier eingesetzt, in das System eingelesen und im Automaten weiter prozessiert. Die Ergebnisse wurden durch eine spezielle Software, der AES, geprüft und bewertet. Das AES besteht aus einer Datenbasis, die Informationen über Keime, Antibiotika, deren Antibiogramm-Muster und Resistenzmechanismen enthält, mit der die gemessenen Werte verglichen und interpretiert werden können. Das Ergebnis der Resistenztestung wurde als sensibel, intermediär oder resistent angegeben.

Agardiffusionsmethode

Der Agardiffusionstest ist ein von MHK-Bestimmungen abgeleitetes Verfahren. Hier werden Agarplatten mit einem definierten Inokulum des Testkeimes beimpft. Auf die Oberfläche der Agarplatten werden dann Wirkstoffträger aufgebracht, die eine definierte Menge Antibiotikum enthalten. Durch radiale Diffusion des Antibiotikums bildet sich ein Konzentrationsgradient aus. Nach Inkubation der Platten wird das Wachstum des Testkeimes um die Wirkstoffträger bewertet. Ist der Testkeim sensibel gegen das Antibiotikum, bildet sich eine wachstumsfreie Zone um den entsprechenden Wirkstoffträger aus (Hemmhof), dessen Größe indirekt mit der MHK korreliert. Der Hemmhofdurchmesser steht zu der MHK in einem durch Regressionsanalyse bestimmten Verhältnis (Hübner et al 2007, RKI 2014). Für jeden

Wirkstoff sind in den Normen Grenzwerte der Hemmhofgröße definiert, die eine Einstufung des Testkeimes in sensibel, intermediär und resistent ermöglichen.

Der Agardiffusionstest wurde als qualitatives Verfahren zur Resistenztestung für aerobe Erreger eingesetzt. Mit Hilfe einer sterilen Impföse wurden 3-5 gleichartige Kolonien des Teststammes entnommen und in 2 ml steriler NaCl-Lösung verrieben bis eine homogene Lösung entstand. Die Lösung wurde im Densitometer auf einen den Dichtewert entsprechend Mc Farland 0,5 eingestellt. Das Beimpfen des Agars mit der Bakteriensuspension erfolgte innerhalb von 15 min nach Einstellung der Bakteriensuspension. Dazu wurde mit einem sterilen Wattetupfer die Suspension entnommen und mäanderförmig auf Testagarplatten (Mueller-Hinton-Medium, Oxoid Best.-Nr. PO5007) ausgestrichen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, wobei die Agarplatte jeweils um 60°C gedreht wurde, um eine gleichmäßige Verteilung des Inokulums zu erreichen. Innerhalb von 15 min wurden dann die Testplättchen (Wirkstoffträger) mit einem Dispenser auf die getrockneten Nährböden aufgebracht und die Platten anschließend bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ für 18 bis 24 Stunden inkubiert.

Gradiententest (E-Test)

Die MHK-Bestimmung für obligat anaerobe Erreger erfolgte durch einen Gradiententest (E-Test). Das Beimpfen der Platten (Brucella-Agar mit 5% Blut + Vitamin K und Hämin, BD, Best.-Nr. 255509) erfolgte analog der Beimpfung von Testplatten für die Agardiffusion. Der E-Test besteht aus einem nicht porösem Kunststoff- oder Papierstreifen. Auf der Unterseite des Streifens ist ein definierter Gradient eines Antibiotikums aufgebracht, der den auf der Oberseite aufgetragenen MHK-Werten entspricht. Nach dem Auflegen auf den Agar diffundiert innerhalb weniger Minuten der Antibiotikagradient vom E-Test-Streifen in den Agar und bleibt dort stabil. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) des geprüften Stammes kann damit am Schnittpunkt der Hemmhofellipse mit der Werteskala abgelesen werden. Nach anschließender Inkubation für 24-72 h bei $36^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ unter anaeroben Bedingungen wurden die E-Teste abgelesen, die MHKs nach der CLSI-Norm bewertet und als sensibel, intermediär oder resistent angegeben.

3.4. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden zur Auswertung in einer Exceltabelle erfasst und verschlüsselt. Zur statistischen Analyse und Darstellung der Ergebnisse wurden die Parameter mit dem Programm IBM SPSS – STATISTICS Version 20 verarbeitet und statistisch ausgewertet. Um die deskriptive Statistik erheben zu können, führte man für die kategorialen Werte Häufigkeitsanalysen durch. Für metrisch skalierte Werte wurden entsprechend statistische

Messzahlen wie der Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung oder der Standardfehler berechnet und ausgewertet. Die Untersuchung von kausalen Zusammenhängen kategorialer Variablen erfolgte mittels Kreuztabellenanalyse mit dem Chi-Quadrat Test. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat Test nicht gegeben, kam der exakte Test nach Fischer zur Anwendung.

Metrisch skalierte Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung geprüft und bei vorhandener Normalverteilung mittels parametrischer Tests ausgewertet. Der Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben erfolgte mit dem T-Test. Lag keine Normalverteilung vor, fand entsprechend für zwei unabhängige Stichproben der U-Test nach Man and Whitney Anwendung.

Der Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Kategorien wurde durch den H-Test nach Kruskal und Wallis geprüft. Lag keine Normalverteilung vor, wurde bei zwei abhängigen Stichproben mit dem Wilcoxon-Test gearbeitet.

Ergebnisse wurden als signifikant bewertet bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5%, entsprechend einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten odontogener Infektionen

Die prospektive Studie zum Erreger- und Resistenzspektrum bei odontogenen Abszessen umfasste 173 Probanden, die im Zeitraum von August 2010 bis Dezember 2012 in der Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ambulant oder stationär behandelt wurden. Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 14 und 89 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 42,5 Jahre. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (Mann Whitney U-Test $p=0,894$). Bei 64 weiblichen Patientinnen lag das Durchschnittsalter 42,7 Jahren, bei 109 männlichen Probanden lag das Durchschnittsalter bei 42,4 Jahren (Abbildung 1).

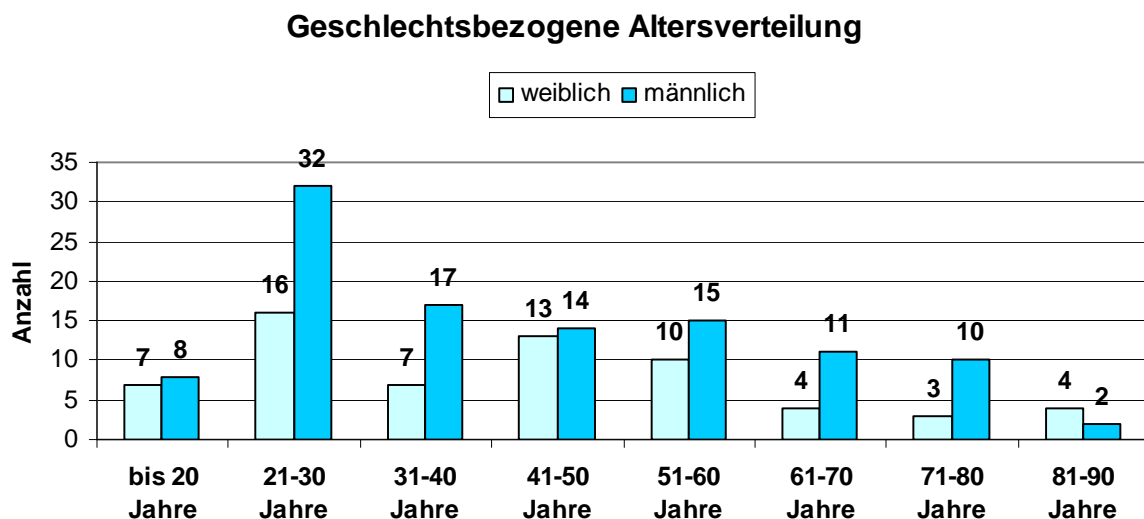


Abbildung 1: Geschlechtsbezogene Altersverteilung der 173 Patienten mit odontogenen Infektionen in der Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg (2010-2012)

114 Patienten wurden ambulant, 59 Probanden stationär behandelt. Das Durchschnittsalter der ambulanten Patienten betrug 41,5 Jahre und lag damit etwas niedriger als das der stationären Patienten (44,5 Jahre). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann Whitney U-Test $p=0,375$).

Männer und Frauen waren innerhalb des ambulanten und stationären Sektors ähnlich verteilt. Von den männlichen Probanden wurden 71 Patienten ambulant und 38 stationär behandelt. Die Anzahl der stationär behandelten Patientinnen betrug 21, die der ambulant versorgten Frauen 43. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Behandlungsart und dem Geschlecht (Chi-Quadrat Test $p=0,869$).

4.2. Kieferchirurgische Diagnosen

Alle odontogenen Infektionsgeschehen wurden unter klinischen Gesichtspunkten nach einfacher, mäßiger und schwerer Verlaufsform/Symptomatik unterteilt. Die jeweiligen Kriterien waren die Lokalisation des Abszessgeschehens mit möglicher Ausbreitungstendenz. Patienten, die eine ausgeprägte Begleitsymptomatik mit entsprechender Paraklinik (Fieber, Leukozytose, erhöhte Entzündungsparameter etc.) aufwiesen, wurden der Gruppe der schweren Verlaufsformen zugeordnet.

Tabelle 1: Lokalisation der odontogenen Abszesse

Einteilung der Abszesse nach Symptomatik und Schweregrad	Vorkommen ambulant	Vorkommen stationär	Gesamt
einfacher Verlauf	95	16	111
submukös	83	11	94
Fossa Canina	4	5	9
palatinal	5	0	5
parodontal	3	0	3
mäßige Symptomatik	20	30	50
perimandibulär	0	18	18
submukös mit perimandibulärer Ausbreitungstendenz	6	0	6
submandibulär	0	6	6
submukös mit submandibulärer Ausbreitungstendenz	3	0	3
submental	3	2	5
Wangenabszess	4	1	5
paramandibulär	1	3	4
sublingual	2	0	2
Zungenabszess	1	0	1
schwerer Verlauf	0	12	12
parapharyngeal	0	4	4
Mehrlogengeschehen	0	4	4
massetericomandibulär	0	2	2
retromaxillär	0	1	1
pterygomandibulär	0	1	1

Der submuköse Abszess war die häufigste Diagnose. Von 94 Fällen entfielen dabei 38 auf weibliche und 56 auf männliche Probanden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Infektion wurden 11 submuköse Abszesse stationär, der überwiegende Teil (n=83) jedoch ambulant behandelt. Ein perimandibulärer Abszess war in 24 Fällen Grund der Behandlung. Zwei Drittel des Krankengutes fand man bei Männern (n=16) und ein Drittel bei Frauen (n=8). Eine stationäre Behandlung war hier in 18 Fällen erforderlich. Submandibuläre Abszesse und Abszesse der Fossa Canina traten bei jeweils 9 Patienten auf. Die restlichen Diagnosen fanden sich nur vereinzelt. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Diagnose und Geschlecht zeigte sich nicht (exakter Test nach Fisher p=0,269).

Die Abszesslokalisierung korrelierte jedoch signifikant mit der ambulanten/stationären Behandlung. Erwartungsgemäß stieg mit der Schwere des Infektionsverlaufes die Häufigkeit der stationären Behandlung (exakter Test nach Fisher $p=0,000$).

Die Tabelle 2 und Abbildung 2 zeigen die Verteilung der klinischen Abszessursachen.

Tabelle 2: Abszessursachen und ihre Verteilung in ambulante und stationäre Fälle

Abszessursachen	Ambulant	Stationär	Gesamt
apikale Parodontitis	53	24	77
post extractionem	21	10	31
infizierter Wurzelrest	17	12	29
Dentitio difficilis	9	4	13
radikuläre Zyste	5	4	9
desolater Gebißzustand, mehrere Zähne ursächlich	3	3	6
marginale Parodontitis	5	0	5
follikuläre Zyste	1	2	3

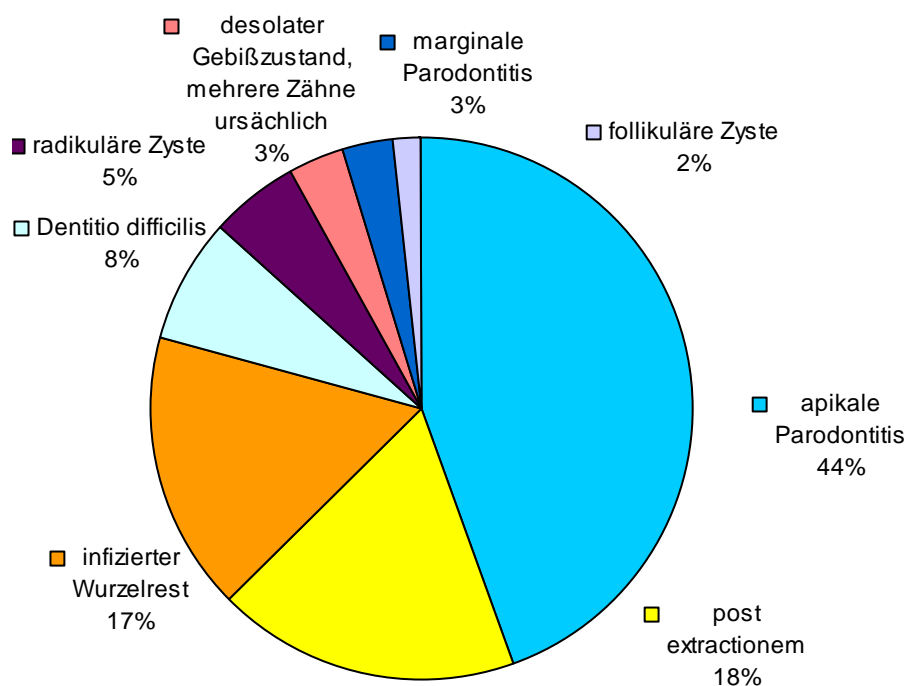


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Abszessursachen

Am häufigsten war die apikale Parodontitis verantwortlich für die Entwicklung des odontogenen Abszesses ($n=77$). In 31 Fällen erfolgte die Infektion postoperativ. Infizierte Wurzelreste konnten 29mal als Causa festgestellt werden, bei 13 Patienten ging der Abszess von erschweren Zahndurchbrüchen aus.

Abszesse im Unterkiefer waren deutlich häufiger ($n=121$, 69,9%) als Abszesse im Oberkiefer ($n=52$, 30,1%). Einen Zusammenhang zwischen Abszessursache und Geschlecht konnte

nicht bestätigt werden (exakter Test nach Fisher $p=0,922$). Auch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Abszessursache und ambulanter bzw. stationärer Behandlung (exakter Test nach Fisher $p=0,513$).

Für das Abszessgeschehen waren im Unterkiefer überwiegend die Weisheitszähne und Molaren ursächlich. Im Oberkiefer waren Prämolaren und Molaren gleichermaßen beteiligt. Frontzähne und obere Weisheitszähne waren für odontogene Abszesse selten ursächlich (Abbildung 3).

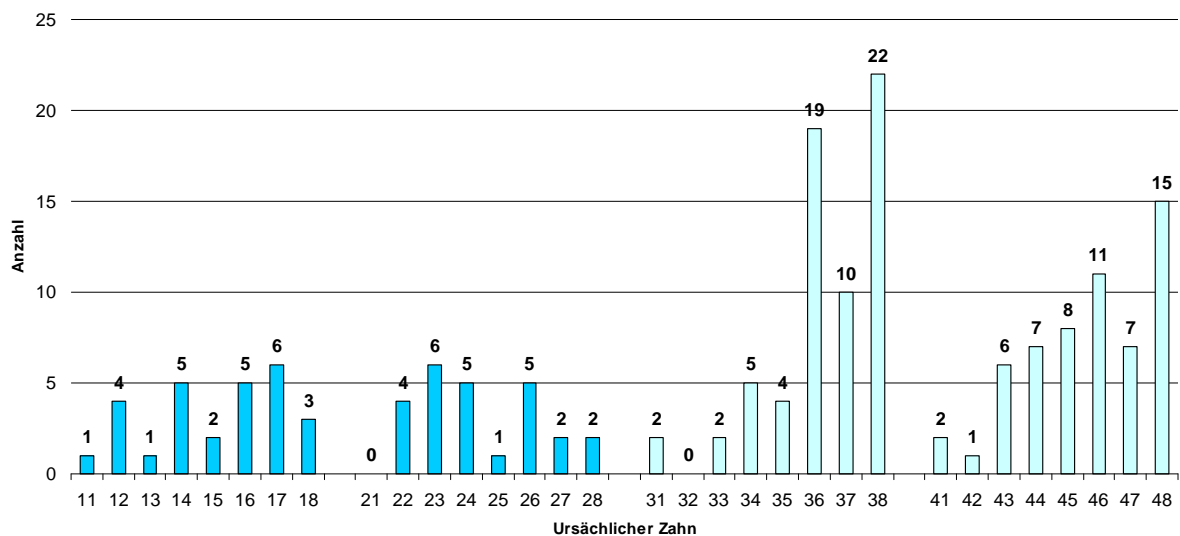


Abbildung 3: Ursächlich betroffene Zähne

4.3. Keimspektren und Antibiotikaresistenz

In den Abszessmaterialien der 173 Patienten wurden insgesamt 593 Keime isoliert. Dabei wurden pro Patient zwischen 0 und 8 verschiedene Erreger nachgewiesen. Die durchschnittliche Anzahl der Keime betrug 3,43 Erreger pro Infektion. Bei ambulant behandelten Infektionen wurden im Mittel mehr Keime (3,78) isoliert als bei stationär behandelten Fällen (2,75). Die 593 Isolate teilten sich in 318 aerobe und 275 anaerobe Erreger auf (Abbildung 4).

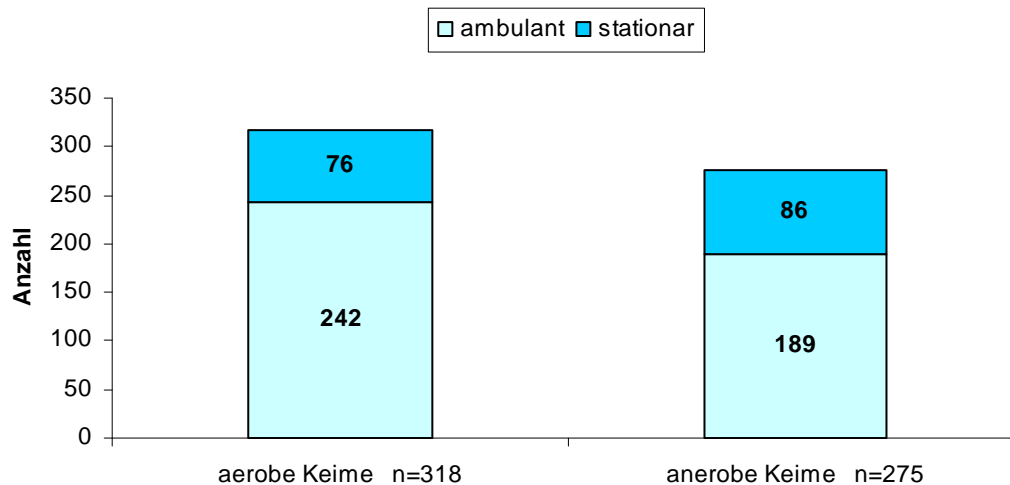


Abbildung 4: Erregerspektrum ambulant/stationär

Durchschnittlich wurden 1,84 Aerobier pro Infektion isoliert. Bei ambulanten Patienten wurde im Durchschnitt ein aerober Erreger mehr isoliert (2,12) als bei stationären Patienten (1,29). Die Anzahl der anaeroben Keime betrug im Mittel 1,59 Erreger pro Infektion. Bei den Anaerobiern war der Unterschied zwischen ambulanten und stationären Fällen nicht so deutlich ausgeprägt. Hier wurden im ambulanten Sektor 1,66 Erregern pro Infektion und im stationären Bereich durchschnittlich 1,46 Isolate nachgewiesen. Der exakte Test nach Fischer belegte den hochsignifikanten Zusammenhang zwischen aerober Keimzahl und ambulanter Behandlungsart ($p=0,000$). Für das anaerobe Spektrum bestand kein entsprechender Zusammenhang ($p=0,069$).

Bezüglich des Geschlechtes gab es keine Unterschiede in der Art und Anzahl der gefundenen Keime (aerob $p=0,064$, anaerob $p=0,408$). Tabelle 3 zeigt die verschiedenen Zusammensetzungen des gefundenen Erregerspektrums bei 173 Infektionen im ambulanten und stationären Bereich.

Tabelle 3: Zusammensetzung des Erregerspektrums bei 173 Infektionen

Erreger	ambulant	stationär	Gesamt
rein aerobe Infektionen	21	9	30
aerobe Monoinfektionen	4	7	11
rein aerobe Erregergemische	17	2	19
rein anaerobe Infektionen	1	5	6
rein anaerobes Erregergemisch	1	1	2
anaerobe Monoinfektionen	0	4	4
Mischinfektionen	92	40	132
kein Keimnachweis	0	5	5

Bei den Infektionsarten dominierten aerob-anaerobe Mischinfektionen (n=132) mit Erregerassoziationen von 2 bis 8 Keimen. 92 Mischinfektionen wurden ambulant und 40 stationär behandelt. Bei 30 Probanden fand man ein rein aerobes Erregerspektrum mit 11 Monoinfektionen und 19 aeroben Mischinfektionen (Minimum 1 Keim, Maximum 5 Keime). Bei den aeroben Monoinfektionen wurden 7 stationär und 4 ambulant behandelt. Aerobe Mischinfektionen wurden überwiegend ambulant behandelt.

Nur in 6 Fällen trat eine ausschließlich von Anaerobiern geprägte Infektion auf mit 4 Monoinfektionen und 2 anaeroben Mischinfektionen mit bis zu 3 Keimen. Eine anaerobe Mischinfektion wurde ambulant, alle anderen Fälle wurden stationär behandelt.

Nur bei fünf stationären Probanden gelang kein Keimnachweis.

Im Folgenden werden die aeroben (Tabelle 4, Tabelle 5) und anaeroben (Tabelle 6, Tabelle 7) Mikroorganismen geordnet nach Isolierungshäufigkeit und getrennt in grampositive (Tabelle 4, Tabelle 6) und gramnegative (Tabelle 5, Tabelle 7) Erreger dargestellt.

Tabelle 4: Grampositives aerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär

Aerobe Keime grampositiv	Anzahl der Isolate ambulant	Anzahl der Isolate stationär	Gesamt
Streptococcus	128	42	170
<i>species</i>	3	0	
vergrünende	96	24	
<i>parasanguinis</i>	0	2	
<i>salivarius</i>	4	1	
<i>intermedius</i>	11	2	
<i>constellatus</i>	10	3	
Gruppe F	1	1	
Gruppe C	0	2	
<i>anginosus</i>	0	4	
<i>vestibularis</i>	2	0	
<i>pneumoniae</i>	1	0	
<i>agalactiae</i>	0	2	
<i>gordonii</i>	0	1	
Staphylococcus	25	13	38
<i>epidermidis</i>	21	9	
<i>aureus</i>	4	1	
<i>capitis</i>	0	1	
<i>hominis</i>	0	2	
Rothia	4	0	4
<i>mucilaginosa</i>	4	0	
Enterococcus	3	2	5
<i>faecium</i>	1	1	
<i>faecalis</i>	2	1	
Corynebacterium	2	0	2
<i>species</i>	1	0	
<i>pseudotuberculosis</i>	1	0	

Unter den grampositiven, aeroben Erregern dominierten mit einem Anteil von 77,6% (n=170) Vertreter der Gattung *Streptococcus*. Vertreter der Gattung *Staphylococcus* stellten 17,3% der grampositiven Aerobier dar (n=38).

Grampositive Aerobier wurden mit 1,27 Isolaten pro Infektion am häufigsten nachgewiesen. Ihr Vorkommen wurde bei ambulant behandelten Infektionen signifikant häufiger beobachtet (Mann Whitney U-Test p= 0,000).

Tabelle 5: Gramnegatives aerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär

Aerobe Spezies gramnegativ	Ambulant (Anzahl Isolate)	Stationär (Anzahl Isolate)	Gesamt
<i>Neisseria</i>	28	6	34
<i>species</i>	24	6	
<i>mucosa</i>	1	0	
<i>cinerea</i>	1	0	
<i>sicca</i>	2	0	
<i>Capnocytophaga</i>	18	3	21
<i>species</i>	18	3	
<i>Moraxella</i>	2	0	2
<i>species</i>	1	0	
<i>atlantae</i>	1	0	
<i>Haemophilus</i>	22	6	28
<i>species</i>	1	1	
<i>parainfluenzae</i>	20	5	
<i>influenzae</i>	1	0	
<i>Klebsiella</i>	5	2	7
<i>oxytoca</i>	4	2	
<i>pneumoniae</i>	1	0	
<i>Enterobacter</i>	4	2	6
<i>aerogenes</i>	1	0	
<i>cloacae</i>	3	2	
<i>Proteus</i>	1	0	1
<i>mirabilis</i>	1	0	

Bei den gramnegativen Aaerobiern dominierten Vertreter der drei Gattungen *Neisseria*, *Haemophilus* und *Capnocytophaga*. Mit durchschnittlich 0,57 Isolaten pro Proband waren gramnegative Aerobier bei odontogenen Abszessen beteiligt. Auch sie wurden ambulant signifikant häufiger als stationär gefunden (Mann Whitney U-Test p=0,020).

Tabelle 6: Grampositives anaerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär

Anaerobe Spezies grampositiv	Ambulant (Anzahl Isolate)	Stationär (Anzahl Isolate)	Gesamt
<i>Peptostreptococcus</i>	3	4	7
<i>species</i>	0	3	
<i>anaerobius</i>	3	1	
<i>Parvimonas</i>	8	15	23
<i>micra</i>	8	15	
<i>Finegoldia</i>	0	1	1
<i>magna</i>	0	1	
<i>Anaerococcus</i>	2	0	2
<i>prevotii</i>	2	0	
<i>Gemella</i>	2	2	4
<i>morbillorum</i>	2	2	
<i>Propionibacterium</i>	8	4	12
<i>acnes</i>	5	4	
<i>species</i>	2	0	
<i>granulosum</i>	1	0	
<i>Eubacterium</i>	1	1	2
<i>species</i>	0	1	
<i>aerofaeciens</i>	1	0	
<i>Actinomyces</i>	11	5	16
<i>species</i>	1	0	
<i>turicensis</i>	2	0	
<i>bovis</i>	2	1	
<i>odontolyticus</i>	5	2	
<i>meyeri</i>	1	0	
<i>israelii</i>	0	2	
<i>Bifidobacterium</i>	2	0	2
<i>species</i>	2	0	
<i>Lactobacillus</i>	0	1	1
<i>species</i>	0	1	

Grampositive Anaerobier wurden am wenigsten häufig isoliert (n=70). Durchschnittlich fanden sich 0,40 Isolate pro Infektionsgeschehen. Hier dominierte mit 32,9% der Isolate *Parvimonas micra* neben Aktinomyzeten (n=16) und Propionibakterien (n=12). Im Gegensatz zu den anderen Erregergruppen wurden grampositiven Anaerobier bei stationären Patienten signifikant häufiger vorgefunden als bei ambulanten Patienten (Mann Whitney U-Test p=0,037).

Tabelle 7: Gramnegatives Anaerobes Spektrum bei 173 odontogenen Infektionen ambulant/stationär

Anaerobe Spezies gramnegativ	Ambulant (Anzahl Isolate)	Stationär (Anzahl Isolate)	Gesamt
Prevotella	68	28	96
<i>species</i>	4	1	
<i>intermedia</i>	20	9	
<i>bivia</i>	6	0	
<i>melaninogenica</i>	9	3	
<i>oralis</i>	2	3	
<i>corporis</i>	7	3	
<i>loeschei</i>	8	2	
<i>buccae</i>	7	4	
<i>oris</i>	5	1	
<i>disiens</i>	0	1	
<i>denticola</i>	0	1	
Fusobacterium	48	16	64
<i>species</i>	10	5	
<i>nucleatum</i>	20	4	
<i>necrophorum</i>	17	6	
<i>varium</i>	1	1	
Bacteroides	10	3	13
<i>species</i>	6	1	
<i>vulgatus</i>	1	0	
<i>stercoris</i>	2	0	
<i>fragilis</i>	1	0	
<i>uniformis</i>	0	1	
<i>eggerthii</i>	0	1	
Pseudoflavonifractor	0	2	2
<i>capillosus</i>	0	2	
Veilonella	5	2	7
<i>species</i>	5	2	
Wolinella	11	0	11
<i>species</i>	11	0	
Porphyromonas	4	2	6
<i>gingivalis</i>	3	0	
<i>endodontalis</i>	1	1	
<i>asaccharolytica</i>	0	1	
Tissierella	6	0	6
<i>praeacuta</i>	6	0	

Gramnegative Anaerobier wurden nach grampositiven Aerobiern am häufigsten isoliert (205 Isolate). Hier dominierten mit 46,8% die Gattung *Prevotella* (n= 96) und mit 31,2% die Gattung *Fusobacterium* (n=64). Mehrmals vertreten waren Stämme der Genera *Bacteroides* (n=15) und *Wolinella* (n= 11).

Mit durchschnittlich 1,18 Isolaten pro Proband waren gramnegative Anaerobier frequent am odontogen Infektionsgeschehen beteiligt. Diese Erreger wurden bei ambulanten Patienten signifikant häufiger als bei stationären Patienten beobachtet (Mann Whitney U-Test p=0,014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich der Resistenzhäufigkeit bei den getesteten Antibiotika dargestellt. Die Darstellung der Globalresistenz (Prozentsatz der nicht-sensibel gewerteten Stämme der Studie) erfolgte dabei in zweifacher Weise. So stellt die Globalresistenz 1 (helle Säule) die Resistenzrate unter Ausschluss von Primärresistenzen graphisch dar. Die Globalresistenz 2 (dunkle Säule) gibt den Prozentsatz resistenter Stämme inklusive bekannter natürlicher Resistenzen wieder. Die Abbildung 5 zeigt deutlich erhöhte Resistenzraten für Clindamycin und Penicillin G/V gegenüber den anderen Präparaten.

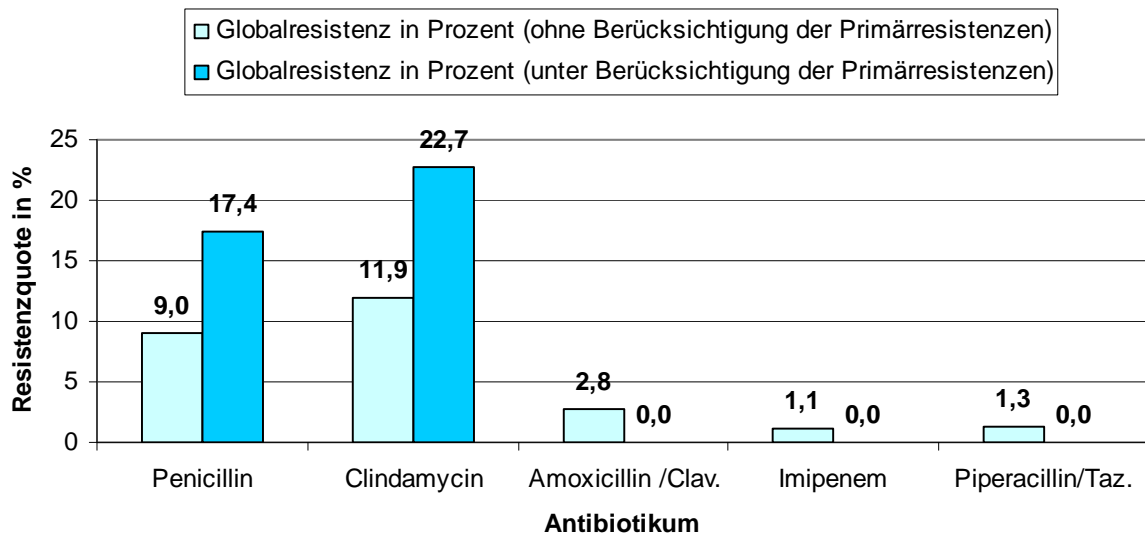


Abbildung 5: Globalresistenz aller Erreger

Die Abbildungen 6 und 7 verdeutlichen ein erhöhtes Auftreten von Resistenzen für den aeroben Bereich bei allen Präparaten. Die Resistenzraten für den aeroben und anaeroben Bereich dominieren dabei wieder bei den Präparaten Clindamycin und Penicillin G/V.

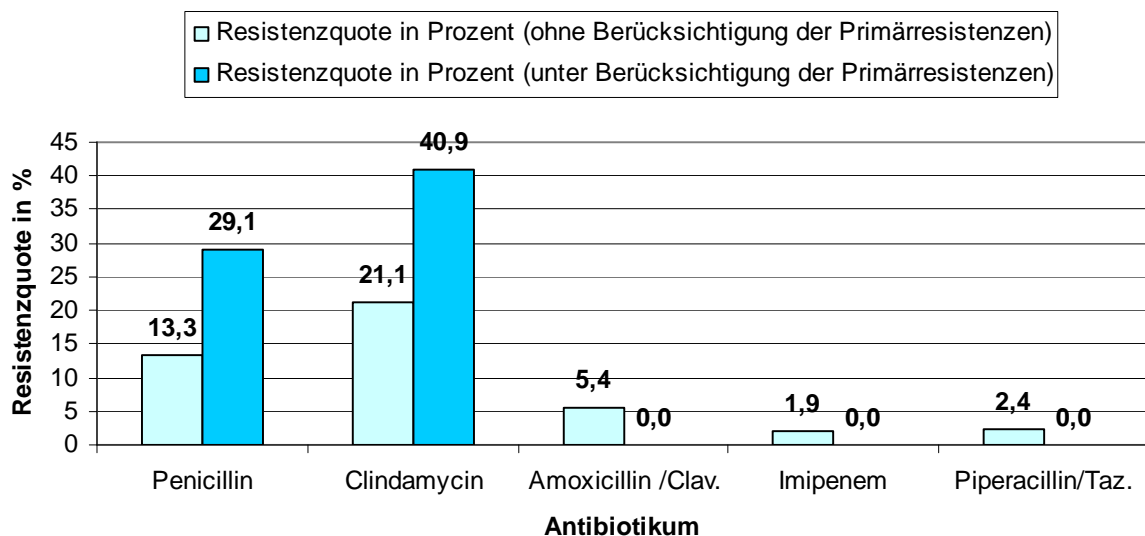


Abbildung 6: Resistenzquoten aerober Spezies

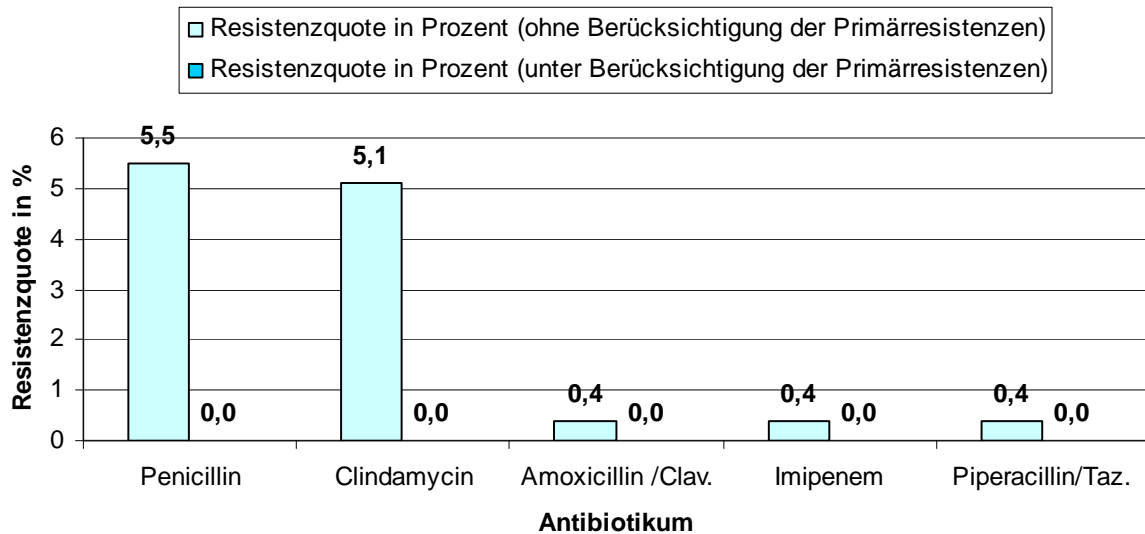


Abbildung 7: Resistenzquoten anaerober Spezies

Resistenzentwicklung bei odontogenen Infektionsgeschehen über einen Zeitraum von 13 Jahren

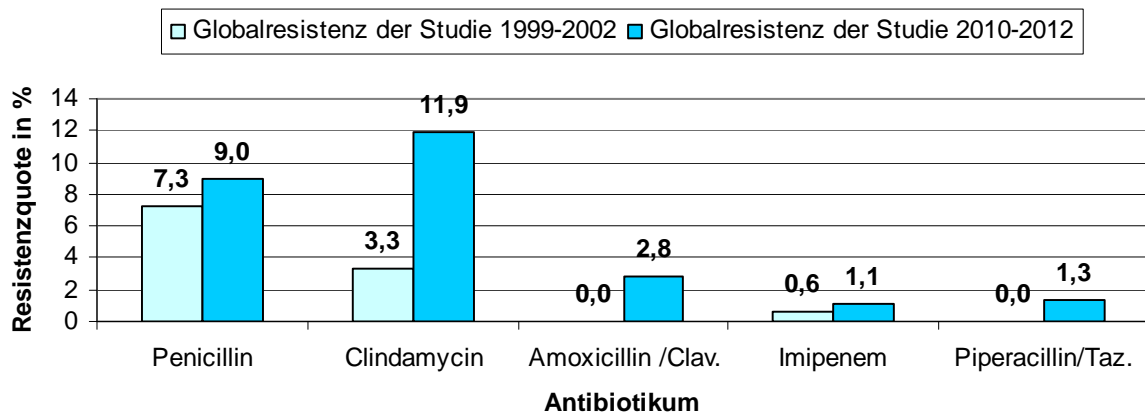


Abbildung 8: Vergleich der Globalresistenz 1 (ohne primär resistente Stämme) mit Daten einer Studie von 1999-2002

In der klinischen Routine sind Penicillin G/V, Amoxicillin/Clavulansäure und Clindamycin häufig eingesetzte Antibiotika. Piperacillin/Tazobactam und Imipenem gelten als Reservepräparate. Eine Resistenzentwicklung bei diesen Antibiotika über die Zeit wäre von großer Bedeutung für die empirische Therapie odontogener Infektionen. Daher wurden die in dieser Arbeit erhobenen Daten mit den Ergebnissen einer vergleichbar gestalteten Studie von 1999-2002 (Eckert 2004) hinsichtlich des Resistenzanstieges mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. Dabei wurde ein signifikanter Resistenzanstieg für Clindamycin (exakter Test nach Fisher $p=0,001$) sowie für Amoxicillin/Clavulansäure (exakter Test nach Fisher $p=0,015$) ermittelt.

Für Penicillin G/V konnte keine signifikante Erhöhung festgestellt werden (exakter Test nach Fisher $p=0,549$). Auch für Piperacillin/Tazobactam (exakter Test nach Fisher $p=0,199$) und Imipenem (exakter Test nach Fisher $p=1,000$) resultierten keine signifikanten Resistenz erhöhungen.

Im Folgenden wurden die Resistenzraten der geprüften Antibiotika getrennt nach Erregern aus dem ambulanten und stationären Infektionsfällen ausgewertet. Dabei wurden die Stämme rot markiert, bei denen das jeweilige Antibiotikum wegen Primärresistenz bzw. klinischer Unwirksamkeit nicht indiziert ist und in mikrobiologischen Analysen daher nicht getestet wird.

Für Penicillin G/V wurden bei Aerobiern im Mittel mit 0,43 Resistenzen signifikant mehr Resistenzen als bei Anaerobiern mit durchschnittlich 0,08 Resistenzen pro Infektion gefunden (Wilcoxon Test $p=0,000$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen ambulant (0,45 Resistenzen pro Infektion) und stationär (0,41 Resistenzen pro Infektion) aufgetretenen Resistenzen. Bei den Aerobiern fanden sich resistente Stämme in erster Linie bei den Staphylokokken, bei denen 57,9% der Stämme auf Penicillin G/V nicht empfindlich getestet wurden. Bei den Anaerobiern wurden Resistenzen deutlich seltener und fast ausschliesslich bei „ambulanten“ Isolaten beobachtet (0,12 Resistenzen pro Infektion). Resistente Stämme fanden sich nur bei den gramnegativen Anaerobiern und hier vor allem bei *Prevotella* (Resistenzrate 9,4%) und *Bacteroides* (Resistenzrate 30,8%).

Tabelle 8: Penicillin-G/V Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, ambulant	% der Species	% der aeroben Erreger n=242
Penicillin	<i>Streptococcus</i> vergrünend (1/96)	1,04	0,41
	<i>Neisseria</i> species (2/24)	8,33	0,82
	<i>Moraxella</i> species (1/1)	100,00	0,41
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (8/21)	38,09	3,31
	<i>Staphylococcus aureus</i> (2/4)	50,00	0,83
	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i> (1/4)	25,00	0,41
	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Haemophilus parainfluenza</i> (20/20)	100,00	8,26
	<i>Haemophilus influenza</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Haemophilus</i> species (1/1)	100,00	0,41
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (4/4)	100,00	1,65
	<i>Klebsiella pneumonia</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterobacter aerogenes</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterobacter cloacae</i> (3/3)	100,00	1,24
	<i>Proteus mirabilis</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterococcus faecalis</i> (2/2)	100,00	0,83

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, stationär	% der Spezies	% der aeroben Erreger n=76
Penicillin	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (8/9)	88,88	10,53
	<i>Staphylococcus hominis</i> (2/2)	100,00	2,63
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Staphylococcus capitis</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Haemophilus parainfluenza</i> (5/5)	100,00	6,58
	<i>Haemophilus species</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (2/2)	100,00	2,63
	<i>Enterobacter cloacae</i> (2/2)	100,00	2,63
	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Enterococcus faecalis</i> (1/1)	100,00	1,32

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, ambulant	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=189
Penicillin	<i>Prevotella intermedia</i> (3/20)	15,00	1,59
	<i>Prevotella melaninogenica</i> (2/9)	22,22	1,06
	<i>Prevotella corporis</i> (2/7)	28,57	1,06
	<i>Prevotella buccae</i> (1/7)	14,29	0,53
	<i>Prevotella bivia</i> (1/6)	16,66	0,53
	<i>Bacteroides tectum</i> (2/3)	66,66	1,06
	<i>Bacteroides fragilis</i> (1/1)	100,00	0,53
	<i>Bacteroides species</i> (1/3)	33,33	0,53

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, stationär	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=86
Penicillin	keine resistenten anaeroben Keime	0	0

Clindamycin-Resistenz trat signifikant häufiger bei Aerobiern (0,61 Resistenzen pro Infektion) als bei Anaerobiern (0,08 Resistenzen pro Infektion) auf (Wilcoxon Test $p=0,000$). Resistente Isolate wurden dabei häufiger bei ambulanten Patienten (0,69 Resistenzen pro Infektion) als bei stationären Patienten (0,46 Resistenzen pro Infektion) beobachtet. Bei den Aerobiern wiesen in erster Linie Streptokokken und Staphylokokken Resistenzen auf (Resistenzrate 19,4% bzw. 15,8%). Clindamycin-Resistenz trat bei gramnegativen Anaerobiern mit durchschnittlich 0,06 Resistenzen pro Infektion signifikant häufiger auf (Wilcoxon $p=0,046$) als bei grampositiven Anaerobiern mit 0,02 Resistenzen. Resistente Stämme fanden sich vor allem bei *Bacteroides* (15,4%) und *Prevotella* (8,3%). Bei grampositiven Anaerobiern wurden Resistenzen vor allem bei Stämmen der Gattung *Actinomyces* nachgewiesen (Resistenzrate 6,3%).

Tabelle 9: Clindamycin-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, ambulant	% der Species	% der aeroben Erreger n=242
Clindamycin	<i>Streptococcus vergrünend</i> (16/96)	16,66	6,61
	<i>Streptococcus constellatus</i> (2/10)	20,00	0,83
	<i>Streptococcus salivarius</i> (2/4)	50,00	0,83
	<i>Streptococcus species</i> (2/3)	66,66	0,83
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (4/21)	19,04	1,65
	<i>Capnocytophaga species</i> (1/18)	5,55	0,41
	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Neisseria species</i> (24/24)	100,00	9,92
	<i>Neisseria sicca</i> (2/2)	100,00	0,83
	<i>Neisseria mucosa</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Neisseria cinerea</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (20/20)	100,00	8,26
	<i>Haemophilus influenzae</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Haemophilus species</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (4/4)	100,00	1,65
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterobacter cloacae</i> (3/3)	100,00	1,24
	<i>Enterobacter aerogenes</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Proteus mirabilis</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterococcus faecalis</i> (2/2)	100,00	0,83
	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100,00	0,41

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, stationär	% der Spezies	% der aeroben Erreger n=76
Clindamycin	<i>Streptococcus vergrünend</i> (6/24)	25,00	7,89
	<i>Streptococcus parasanguinis</i> (1/2)	50,00	1,32
	<i>Streptococcus intermedius</i> (1/2)	50,00	1,32
	<i>Streptococcus</i> Gruppe C (1/2)	50,00	1,32
	<i>Streptococcus</i> Gruppe F (1/1)	100,00	1,32
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2/9)	22,22	2,63
	<i>Neisseria species</i> (6/6)	100,00	7,89
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (5/5)	100,00	6,58
	<i>Haemophilus species</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (2/2)	100,00	2,63
	<i>Enterobacter cloacae</i> (2/2)	100,00	2,63
	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100,00	1,32
	<i>Enterococcus faecalis</i> (1/1)	100,00	1,32

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, ambulant	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=189
Clindamycin	<i>Prevotella intermedia</i> (1/20)	5,00	0,53
	<i>Prevotella melaninogenica</i> (1/9)	11,10	0,53
	<i>Prevotella corporis</i> (1/7)	14,29	0,53
	<i>Prevotella buccae</i> (2/7)	28,57	1,06
	<i>Bacteroides species</i> (2/3)	66,66	1,06
	<i>Gemella morbillorum</i> (2/2)	100,00	1,06
	<i>Actinomyces turicensis</i> (1/2)	50,00	0,53

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, stationär	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=86
Clindamycin	<i>Prevotella buccae</i> (1/4)	25,00	1,16
	<i>Prevotella oralis</i> (1/3)	33,33	1,16
	<i>Prevotella loeschei</i> (1/2)	50,00	1,16
	<i>Bacteroides capillosus</i> (1/2)	50,00	1,16

Resistenzen gegen Amoxicillin/Clavulansäure traten bei Aerobiern (0,08 Resistenzen pro Infektion) signifikant häufiger auf (Wilcoxon Test $p=0,002$) als bei Anaerobiern (0,01 Resistenzen pro Infektion). Resistente Isolate wurden häufiger bei ambulanten (0,11 Resistenzen pro Infektion) als bei stationären Patienten (0,03 Resistenzen pro Infektion) isoliert. Resistente Isolate fanden sich vor allem bei Enterobacter-Arten (Resistenzrate 66,7%) und Staphylokokken (10,5%).

Tabelle 10: Amoxicillin-Clavulansäure-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, ambulant	% der Species	% der aeroben Erreger n=242
Amoxicillin/Clavulansäure	<i>Streptococcus vergrünend</i> (1/96)	1,04	0,41
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (4/21)	19,04	1,65
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (1/20)	5,00	0,41
	<i>Haemophilus species</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Enterobacter cloacae</i> (3/3)	100,00	1,24
	<i>Enterobacter aerogenes</i> (1/1)	100,00	0,41
	<i>Rothia mucilaginosa</i> (1/4)	25,00	0,41

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, stationär	% der Spezies	% der aeroben Erreger n=76
Amoxicillin Clavulansäure	<i>Enterobacter cloacae</i> (1/2)	50,00	1,32
	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100,00	1,32

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, ambulant	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=189
Amoxicillin Clavulansäure	<i>Bacteroides species</i> (1/3)	33,33	0,53

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, stationär	% der Spezies	% der anaeroben Erreger n=86
Amoxicillin Clavulansäure	keine Keime	0,00	0,00

Die Ergebnisse für die Reservepräparate Piperacillin/Tazobactam und Imipenem waren ähnlich. Hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei Aerobiern (0,03 Resistenzen

pro Infektion) und Anaerobiern (0,01 Resistenzen pro Infektion) feststellen (Tabelle 11, Tabelle 12).

Tabelle 11: Imipenem-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, ambulant	% der Species	% der aeroben Erreger n=242
Imipenem	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (3/21)	14,29	0,41
	<i>Rothia mucilaginosa</i> (1/4)	25	0,41

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, stationär	% der Species	% der aeroben Erreger n=76
Imipenem	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100	1,32

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, ambulant	% der Species	% der anaeroben Erreger n=189
Imipenem	<i>Bacteroides species</i> (1/3)	33,33	0,53

Tabelle 12: Piperacillin-Tazobactam-Resistenz bei ambulanten und stationären Fällen

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, ambulant	% der Species	% der aeroben Erreger n=242
Piperacillin/ Tazobactam	<i>Streptococcus vergrünend</i> (1/96)	1,04	0,41
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (3/21)	14,29	0,41
	<i>Rothia mucilaginosa</i> (1/4)	25	0,41

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme aerob, stationär	% der Species	% der aeroben Erreger n=76
Piperacillin Tazobactam	<i>Enterococcus faecium</i> (1/1)	100	1,32

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme anaerob, ambulant	% der Species	% der anaeroben Erreger n=189
Piperacillin Tazobactam	<i>Bacteroides species</i> (1/3)	33,33	0,53

5. Diskussion

5.1. Abszesslokalisationen, Ursachen und Patienten odontogener Infektionen

Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, das Erregerspektrum bei ambulanten und stationären odontogen bedingten Abszessen zu bestimmen, sowie Resistenzen gegenüber in der Zahnmedizin häufig angewandten Antibiotika zu erfassen. Hauptaugenmerk lag dabei auf den Antibiotika Penicillin G/V, Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure, die aus regionaler Sicht als Therapeutika der ersten Wahl empfohlen wurden (Eckert 2004). Daneben sollte auch der Stellenwert der für die Behandlung schwerwiegender, stationärer Fälle bedeutsamen Präparate Imipenem und Piperacillin/Tazobactam ermittelt werden.

In einem Zeitraum von gut 2 Jahren wurden 173 Patienten untersucht, von denen 114 Patienten ambulant und 59 stationär behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 42,5 Jahren. Studien anderer Autoren behandelten meist ein durchschnittlich 8-10 Jahre jüngeres Patientenkollektiv (Poeschel et al. 2010, Chunduri et al. 2012). Auch bei der vergleichbar konzipierten Studie aus der Hallenser Universitäts-Zahnklinik aus den Jahren 1999-2002 war das Durchschnittsalter mit 35,7 Jahren der stationären Patienten niedriger als in dieser Studie mit durchschnittlich 44,5 Jahren. Wahrscheinlich ist die Alterszunahme dem demographischen Wandel der letzten Jahre in Sachsen-Anhalt geschuldet. So berichtet das statistische Landesamt Sachsen-Anhalt über eine deutliche Verschiebung der Altersstruktur, die sich parallel zu Bevölkerungsverlusten auf Grund von Abwanderung vollzieht. Zwischen den Jahren 2000 und 2008 ist die Zahl der unter 20-Jährigen um mehr als 20% zurückgegangen, während die Zahl der über 65-Jährigen trotz des allgemeinen Bevölkerungsrückganges um 25% gestiegen ist. Damit gehört das Land Sachsen-Anhalt bei Fortsetzung dieses Trends prognostisch zu den am stärksten schrumpfenden Regionen in Deutschland und Europa (Demographiebericht Sachsen-Anhalt 2013).

Das untersuchte Patientengut setzte sich aus 109 männlichen und 64 weiblichen Probanden zusammen. Die hier beobachtende Dominanz des männlichen Geschlechts zeigt sich auch in zahlreichen nationalen und internationalen Arbeiten über odontogene Infektionen (Shweta & Prakash 2013, Poeschel et al. 2010, Eckert 2004). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der kieferchirurgischen Diagnosen und der ambulanten/stationären Behandlung konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Hinsichtlich des Schweregrades der Infektion zeigten 64,2% der Patienten einen einfachen Verlauf. Bei 28,9% lag eine mäßige und lediglich bei 6,9% des Patientengutes eine schwere Symptomatik vor. Vergleicht man die daraus resultierenden Behandlungsmodalitäten

(ambulant/stationär) miteinander, so zeigt sich erwartungsgemäß ein Überwiegen ambulant therapierter Patienten.

Der submuköse Abszess wurde in 94 Fällen diagnostiziert und stellte mit 54,3% die Mehrheit unter den Patientenfällen dar. Damit weicht die aktuelle Studie von den Ergebnissen anderer Autoren ab, die submandibuläre oder perimandibuläre Abszesse häufiger beobachteten (Chunduri et al. 2012, Poeschl et al. 2010, Rega et al. 2006, Eckert 2004). Erklärbar ist dieser Unterschied damit, dass die anderen Arbeiten ausschließlich stationär behandelte Fälle in die Untersuchung einbezogen und damit deutlich schwerwiegendere Verläufe beinhalteten.

Während nach anerkanntem Behandlungsstandard Logenabszesse in Narkose inzidiert werden und entsprechend einer stationäre Nachsorge bedürfen (Schwenzer & Ehrenfeld 2000), sind einfache Abszesse in Lokalanästhesie unter ambulanten Bedingungen behandelbar. Abweichungen erfolgen, wenn schwere Begleiterkrankungen vorliegen, eine Ausbreitungstendenz besteht oder eine erheblich reduzierte allgemeine Immunabwehr (fortgeschrittener Diabetes, HIV, Radiatio, etc.) bekannt ist (Opitz et al. 2015). Diesen prinzipiellen Therapiestandards wurden im Rahmen dieser Studie gefolgt. So bestand zwischen dem Schweregrad des infektiösen Verlaufs und der resultierenden Behandlung erwartungsgemäß ein höchst signifikanter Zusammenhang (exakter Test nach Fisher $p=0,000$). Je schwerer das Abszessgeschehen, umso häufiger war eine stationäre Behandlung erforderlich.

10,4% der Infektionen wurden durch perimandibuläre Abszesse ausgelöst, die stationär behandelt wurden und damit bezogen auf das stationäre Patientengut wieder deutlich mit den Ergebnissen anderer Autoren korrelierten (Eckert 2004).

Auch in der vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang (exakter Test nach Fisher $p=0,002$) zwischen der Abszesslokalisation, dem daraus resultierenden Schweregrad des Verlaufs und den ursächlichen Zähnen. Mit deutlicher Mehrheit von 69,9% ging das Abszessgeschehen vom Unterkiefer aus, wovon in 48,5% die Molaren die Ursache darstellten. So waren die Molaren bei schweren Verlaufsformen der Logeninfektionen zu 100% und bei jenen die mit einer mäßigen Symptomatik einhergehen zu 72% ursächlich beteiligt. Auch für die alveolarfortsatznahen Weichteilinfektionen mit einfachem Verlauf konnten zu 53% die Molaren verantwortlich gemacht werden. Andere Autoren zeigten in ihren Arbeiten ähnliche Ergebnisse auf (Poeschel et al. 2010, Halling & Mertens 1992).

Innerhalb des Ursachenspektrums bestätigten 77 apikale Parodontitiden mit einem dominierenden Anteil von 44% die mikrobielle Infektion des Endodonts als einen Hauptstimulus für die Entwicklung eines akuten Abszessgeschehens (Siquera & Rocas 2013, Robertson & Smith 2009, Schwenzer & Ehrenfeld 2000).

Wundinfektionen post extractionem wurden in 18%, infizierte Wurzelreste in 17% als Infektionsursache diagnostiziert. Die Entstehung einer Wundinfektion post extractionem ist auf verschiedenen Wegen möglich. Einerseits kann es durch die sekundäre Infektion der Knochenwunde zur Ausbreitung der Entzündung kommen (Schwenzer & Ehrenfeld 2000), andererseits können im Knochen verbliebene oder durch die Extraktion verschleppte Reste von Gewebe inzipienter oder chronischer Entzündungsprozesse, die bereits vor der Extraktion bestanden, die Entzündung auslösen. Die Eintrittspforte für Infektionen verbliebener Wurzelreste stellt wiederum die nekrotische Pulpa oder das Parodont dar. Auch Zahnfleischtaschen können ein Hauptreservoir für Bakterien darstellen (Lambrecht 2004). Abszessgeschehen, die von den Weisheitszähnen ausgehen, werden in der Regel nicht durch eine bakterielle Kontamination der Pulpa avitaler Zähne verursacht, sondern sind häufig Resultat sogenannter Schlupfwinkelinfektionen, die beim Durchbruch von Zähnen auftreten können (Schwenzer & Ehrenfeld 2000). Die Dentitia difficilis, als Eintrittspforte für Erreger, stellte mit 8% einen geringeren Anteil der Causae dar. Andere Ursachen wie infizierte Zysten, marginale Parodontiden etc. waren quantitativ von untergeordneter Bedeutung.

5.2. Erregerspektrum odontogener Infektionen

Die Mundhöhle ist Lebensraum einer typischen Residentmikroflora mit einer charakteristischen Zusammensetzung, die physiologischerweise mit dem Wirt in Einklang steht. Die Wirtsabwehr und die Residentmikroflora dienen dazu, auf den Oberflächen der Mundhöhle die mikrobielle Homöostase aufrecht zu erhalten. Diese Stabilität beruht auf einem dynamischen Gleichgewicht mikrobieller Wechselwirkungen zu dem Synergismus und Antagonismus gehören. Bestandteile dieser Mikroflora können als Opportunisten fungieren. Infektionen mit Opportunisten (endogene Infektionen) stellen in der Mundhöhle die häufigste Infektionsart dar. Sie entstehen durch übermäßige Vermehrung von Bakterien der oralen Flora, die auf einer Veränderung der lokalen Bedingungen beruht. Opportunistische Infektionen können selten durch einen einzelnen Mikroorganismus verursacht werden, häufiger jedoch sind Mischinfektionen mit Beteiligung von zwei oder mehr bakteriellen Spezies (Marsh & Martin 2003).

Der Fortschritt in den mikrobiologischen Nachweistechiken hat zu einer Verbesserung der Kulturergebnisse beigetragen und dazu geführt, dass sich teilweise bis zu acht verschiedene Erreger am odontogenen Infektionsgeschehen nachweisen lassen (Eckert & Kolk 2014). In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls Mischinfektionen mit bis zu acht Erregern diagnostiziert. Im Durchschnitt wurden jedoch 3,43 Erregern pro Infektionsgeschehen nachgewiesen. In der Vergleichsstudie von 2004 wurde ein vergleichbares Ergebnis mit durchschnittlich 3,65 Erregern pro Infektion erreicht (Eckert 2004). Die Ergebnisse im

internationalen Vergleich sind uneinheitlich (Tabelle 13). Hier wurden bei unterschiedlichen Studienkonzepten zwischen 1,3 bis 5,5 Erregern pro Infektion nachgewiesen, wobei retrospektive Studien klar mit deutlich weniger Erregern einhergingen.

Tabelle 13: Erreger- und Resistenzspektrum odontogener Infektionen (Mod. und ergänzt nach Eckert 2012)

Autor und Jahr	Ort	Studien-design	Anzahl der Fälle	Erreger/ Infektion	Penicillin-Resistenz (%)
Warnke et al. 2008	Kiel	prospektiv	94	5,5	21 ^a , 39 ^b
Kuriyama et al. 2007	Kanazawa, Japan	prospektiv	218	3,66	34 ^c
Rega et al. 2006	New Jersey, USA	retrospektiv	103	2,6	12,9 ^d
Flynn et al. 2006	Boston, USA	prospektiv	37	3,8	54
Al-Qamachi et al. 2008	Dundee, Schottland	retrospektiv	75	1,3	4 ^d
Al-Nawas et al. 2008	Mainz	prospektiv	30	2,2 ^g	31
Eckert et al. 2012	Halle	retrospektiv	19	2	7,1 ^e , 8,1 ^f
Singh et al. 2014	Indore, Indien	retrospektiv	30	–	22

^a Aerobe/fakultativ anaerobe Genera. ^b Strikt anaerobe Erreger. ^c Ausschließliche Resistenz von *Prevotella* spp. gegen Amoxicillin. ^d Resistenzanalyse nur für Streptokokken der Viridans-Gruppe. ^e Penicillinresistenz im aeroben Bereich. ^f Penicillinresistenz im anaeroben Bereich. ^g Lediglich anaerobe Erreger pro Infektion.

In der quantitativen Analyse des Erregerspektrums dominierten anerob/aerobe Mischinfektionen mit einem Anteil von 76,3%. Auch in anderen Arbeiten finden sich in der Mehrzahl polymikrobielle Mischinfektionen bei odontogenen Abszessen (Robertson & Smith 2009, Stefanopoulos & Kolokotronis. 2004, Otten et al. 1998, Siqueira et al. 1998, Aderholt et al. 1980). Experimentelle Studien zeigten, dass synergistische Prozesse zwischen aeroben und anaeroben Bakterien das pathogene Potential der Keime erheblich steigern können (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004). Demnach haben Mischinfektionen typischerweise einen schwerwiegenderen Verlauf als Monoinfektionen (Siquera et al. 1998). So ermöglicht z.B. der Sauerstoffverbrauch der Aerobier und fakultativen Anaerobier die Etablierung von obligat anaeroben Erregern. In der Frühphase der Abszessbildung findet man daher aerob/anaerobe Mischinfektionen, bei denen vor allem *Streptococcus*-Arten dominieren. Jene leiten durch die Produktion von Stoffwechselprodukten, Enzymen und Exotoxinen die zelluläre Entzündungsphase ein, limitieren durch Sauerstoffverbrauch ihr eigenes Wachstum und schaffen so ein günstiges Milieu für obligat anaerobe Erreger. Die Spätphase der Abszessbildung ist durch eine Überwucherung mit Anaerobiern und die Ausbildung einer rein anaeroben Infektion charakterisiert (Chunduri et al. 2012, Stefanopoulos & Kolokotronis. 2004, Aderholt et al. 1980). Obwohl die Rolle der Anaerobier in der Pathogenese von odontogenen Abszessen lange unterschätzt wurde, ist ihre Dominanz bei odontogenen Weichteilinfektionen mittlerweile vielfach belegt (Robertson & Smith 2009, Eckert 2004, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Gleichgewicht von Aerobiern zu Anaerobiern. 1,84 aeroben Isolaten pro Infektion standen 1,59 anaerobe Isolate gegenüber. Demnach war das anaerobe Spektrum im Vergleich zu anderen Studien deutlich unterrepräsentiert. Die Vergleichsstudie 2004 zeigte klar die Dominanz anaerober Erreger, die in einem Verhältnis von mehr als 2:1 überwogen (Eckert 2004). Dennoch beschreiben auch andere Autoren in aktuellen Erhebungen das Vorherrschen aerober Spezies (Kohli et al.2009, Poeschl et al.2008, Rega et al.2006).

Eine Ursache der möglicherweise zu geringen Isolationsrate von Anaerobiern kann in einer inadäquaten Probeentnahme oder zu langen Transportdauer begründet sein. Hier reagieren vor allem die empfindlichen Anaerobier besonders sensibel (Eckert et al.2014, Eckert et al. 2012, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004).

Die Technik der Probennahme hat entscheidenden Einfluss auf das Kulturergebnis. So können intraorale Abstriche nach Abszessinzision durch Kontamination mit physiologischer Mundflora zu verfälschten Befunden führen und sind insbesondere in der Ausbeute von obligat anaeroben Bakterien wenig ergiebig (Shweta & Prakash 2013, Chunduri et al.2012, Poeschl et al.2010, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004). Dahlén berichtet in einem Übersichtsartikel über den Erfolg diverser Entnahmemethoden zur Gewinnung mikrobiologischen Materials. Er beschreibt eine Ausbeute zwischen 2,5 und 7,4 Erregern bei der Punktion und lediglich ein Gewinn zwischen 1 und 1,6 Erregern bei Abstrichentnahme mittels Tupfer (Dahlén 2000). Besser geeignet ist die Materialgewinnung durch Punktion nach vorangegangener Oberflächendesinfektion (Schulz & Westphal 1986). Auch in der Vergleichsstudie von 2004 gelangen mit der Punktatentnahme durch Kanüle doppelt so viele Anaerobier-Isolationen (Eckert 2004). In der vorliegenden Studie gelang es nicht immer, den geschlossenen Abszess zu punktieren. Gerade beim submukösen Abszess war die Punktatmenge oft nicht ausreichend. Somit wurde als Näherung der klassische Abstrich mit Verwendung eines Transportmediums herangezogen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Logenabszessen wurde ein einheitliches Verfahren der Materialgewinnung angestrebt. Damit bestanden trotz standardisiertem Vorgehen Unterschiede bei der gewinnbaren Sekretmenge, wobei in Einzelfällen die Entnahme von erregerhaltigem Material in Frage stand. Dennoch zeigten die vorliegenden Ergebnisse eine deutlich höhere Erregerausbeute als z.B. von Dahlén (Dahlén 2000) beschrieben, was für eine insgesamt gute Entnahmetechnik spricht. Auch die optimalen Bedingungen für die Transportzeit sind unter klinischen Bedingungen oft nicht zu gewährleisten. Bei jeder Entnahmetechnik verringert sich mit zunehmender Transportzeit die bakteriologische Ausbeute. Sicherste Ergebnisse sind zu erwarten, wenn zwischen Materialgewinnung und Anlage der Kulturen nicht mehr als 4 Stunden vergehen (Schulz und Westphal 1986). Auch ist das Spektrum der durch mikrobiologische Kulturverfahren nachweisbaren Erreger immer noch limitiert. Es ist wahrscheinlich, dass

konventionelle Kulturmethode zu einer Unterschätzung der an einem Infektionsprozess beteiligten Mikroorganismen führen können (Marsh & Martin 2003).

Ein negativer Einfluss antibiotischer Vorbehandlung auf das Kulturergebnis konnte ausgeschlossen werden, da diese Patientengruppe nicht in die Studie mit einbezogen wurde.

Bei 3,5% der Infektionen wurden nur anaerobe Erreger isoliert. Dies ist deutlich weniger als in der Vergleichsstudie von 2004, in der etwa 30% rein anaerobe Mono- und Mischinfektionen waren (Eckert 2004). Obwohl rein anaerobe Infektionen als eher ungewöhnlich gelten, werden sie in der Literatur mit einer Häufigkeit von bis zu 20% angegeben. Die unterschiedlichen Ergebnisse liegen vor allem in methodischen Differenzen begründet (Shweta & Prakash 2013, Robertson & Smith 2009, Fry & Schermer 2000). Daneben spielt jedoch auch, wie bereits oben beschrieben, der zeitliche Ablauf für die Erregerzusammensetzung eine Rolle. So ist die Spätphase der Abszessbildung von einer Überwucherung mit Anaerobiern und der Ausbildung einer reinen Anaerobierinfektion gekennzeichnet (Aderholt et al. 1980, Chunduri et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass unkomplizierte und ambulant behandelbare Abszesse, die in dieser Studie den Großteil der untersuchten Infektionen darstellten, eher ein Erregerspektrum der frühen oder mittleren Infektionsphase repräsentieren und späte Abszessgeschehen eher zu den komplizierten und stationär behandelten Fällen gehörten. Das wird auch durch das Ergebnis gestützt, das sich in 17,3% der Fälle rein aerobe Mischinfektionen nachweisen ließen. 12,0% der Fälle waren dabei ambulant behandelte Fälle. In anderen Arbeiten wird die Häufigkeit von rein aeroben Infektionen mit einer Häufigkeit von bis zu 6% angegeben (Shweta & Prakash 2013, Goumas et al. 1997). Die Gründe dafür liegen, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich in unterschiedlichem Patientengut.

Während die Rolle von Bakterien in der Pathogenese der intraoralen Abszesse unbestritten ist, konnte jedoch auch mit modernen Diagnostiktechniken bislang kein alleinig ursächliches Pathogen bestimmt werden (Robertson & Smith 2009). Odontogene Infektionen sind typischerweise polymikrobieller Natur. So postuliert die ökologische Plaquehypothese, dass potentiell pathogene Mikroorganismen auch bei Gesunden nachweisbar sind, allerdings in zu kleinen Mengen, um klinisch relevant zu sein. Eine Erkrankung entsteht durch die Verschiebung der Residentmikroflora auf Grund von Veränderungen lokaler Bedingungen. Opportunistische Infektionen werden selten durch einen einzelnen Mikroorganismus verursacht, sondern entstehen häufig durch die Aktivität von zwei oder mehr Erregern (Marsh & Martin 2003). Nach Finegold bestimmen diejenigen Bakterien das polymikrobielle Abszessgeschehen, die die höchste Virulenz besitzen, eine Antibiotikaresistenz aufweisen und jene, die den größten Erregeranteil ausmachen (Finegold 1995). Siquera untersuchte in einer Studie am Tiermodell die Pathogenität einzelner und gemischter Bakterienkulturen. Als

Resultat dieser Arbeit erwiesen sich polymikrobielle Infektionen auf Grund von Synergieeffekten pathogener als Monoinfektionen (Siquera et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 8,7% der Probanden nur ein Keim isoliert, 6,4% im Sinne einer Aerobier-Infektion und 2,3% als Anaerobier-Infektion. In zwei Fällen gelang der Nachweis von *Parvimonas micra*, den man wegen des pathogenen Potentials des Erregers als echte Monoinfektion bewerten kann. So zeigte *Parvimonas micra* in Tiermodellen die Fähigkeit, auch als alleiniger Erreger Abszesse auslösen zu können (Kuriyama et al. 2000a). Bei den meisten Isolaten handelte es sich jedoch um wenig virulente Erreger und typische Kommensalen (z.B. Streptokokken). Hier könnte evtl. durch inadäquate Probengewinnung oder verlängerte Transportdauer das ursächliche Pathogen verpasst worden sein. In der Vergleichstudie von 2004 wurden 12% anaerobe Monoinfektionen isoliert. Auch Eckert stützte seinerzeit die These, dass es sich um echte Monoinfektionen handelt mit dem Potential der nachgewiesenen Erreger, im Tiermodell allein Abszesse auslösen zu können (Eckert 2004, Kuriyama 2000a).

Bei 2,9% der Infektionen der aktuellen Studie gelang kein Erregernachweis. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine fundierte mikrobiologische Diagnostik, da in 97,1% der Infektionen ein Keimnachweis gelang.

Zu den dominierenden fakultativ anaeroben Erregern, die im odontogenen Infektionsgeschehen isoliert werden, zählen die vergrünenden Streptokokken sowie die Streptokokken des Anginosus-Komplexes (Shweta & Prakash 2013, Robertson & Smith 2009, Dahlén 2000). In der vorliegenden Arbeit gehörten 53,5% der identifizierten Aerobier der Gattung *Streptococcus* an. Mit 28,7% stellten sie den größten Anteil aller Erreger dar. Innerhalb der Gattung *Streptococcus* machten die vergrünenden Streptokokken einen Anteil von 76,5% aus und umfassten Keime der *Streptococcus salivarius*-Gruppe, der *Streptococcus mitis*-Gruppe und nicht weiter differenzierten vergrünenden Streptokokken. Als typische Standortflora besitzen die vergrünende Streptokokken ein relativ geringes pathogenes Potential. Dennoch können alpha-hämolytische orale Streptokokken Sepsis, Endokarditis und andere metastatische Infektionen verursachen (Sanderik et al. 2004). Als Wegbereiter der Anaerobier, die durch den Sauerstoffverbrauch der Streptokokken das geeignete Milieu vorfinden, wird ihnen im odontogenen Abszessgeschehen eine maßgebliche Rolle zugesprochen (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004, Aderholt et al. 1980). Streptokokken der Anginosus-Gruppe waren mit 9,4% unter den Aerobiern in der eigenen Arbeit vertreten. Auch bei dieser Keimgruppe handelt es sich um potentielle Opportunisten mit einem im Vergleich zu anderen vergrünenden Streptokokken wesentlich höherem pathogenen Potential zur Auslösung invasiver pyogener Infektionen (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004, Marsh & Martin 2003). So belegten Studien am Tiermodell eine

Steigerung der Virulenz durch synergistische Wechselwirkung von *Streptococcus constellatus* und *Fusobacterium nucleatum* (Kuriyama et al. 2000, Nagashima et al. 1999). Im ambulanten wie auch im stationären Bereich wurden Streptokokken am häufigsten isoliert. Dennoch wurden 40,3% aller aeroben Isolate bei ambulanten Fällen und nur 13,2% bei stationären Fällen nachgewiesen. Diese Verteilung scheint wiederum die Beobachtung zu stützen, dass Streptokokken vor allem in der Frühphase der Abszedierung eine wesentliche Rolle spielen (Sobottka et al. 2012, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004, Aderholt et al. 1980).

Neisserien stellten einen Anteil von 10,7% aller Aerobier dar und wurden überwiegend bei ambulanten Fällen beobachtet (8,8%). Neben den vergrünenden Streptokokken spricht die Arbeitsgruppe um Sobottka dem Genus *Neisseria* eine maßgebliche Bedeutung in der Ätiologie odontogener Infiltrate zu (Sobottka et al. 2012). Die meisten der gramnegativen Kokken finden sich als kommensale Flora auf den Schleimhäuten des Oronasopharynx. Im oralen Biofilm steigern Neisserien möglicherweise den Sauerstoffverbrauch während der frühen Phase der Plaquebildung, wodurch das Wachstum fakultativer und obligat anaerober Arten begünstigt wird (Sanderik et al. 2004). Dennoch werden orale Neisserien im Allgemeinen selten mit Erkrankungen in Verbindung gebracht und spielen für das odontogene Abszessgeschehen im Sinne echter Pathogenität eine eher untergeordnete Rolle (Marsh & Martin 2003).

Die Gattung der Staphylokokken präsentierte sich mit einer Beteiligung von 11,9% innerhalb der aeroben Erreger. Dabei nahm *Staphylococcus aureus* einen Anteil von 1,6% an den aeroben Erreger ein, *Staphylococcus epidermidis* dagegen 10,4%.

Staphylokokken und hier insbesondere koagulase-negative Arten gehören normalerweise nicht zu den dominierenden Gattungen der oralen Residentflora, sondern haben ihren bevorzugten Standort eher auf der Haut und der Nasenschleimhaut (Marsh & Martin 2003). Die Isolierung dieser Keime in odontogenen Abszessen wird häufig als Kontamination durch Entnahmefehler oder als Folge von Keimverschleppung während der chirurgischen Intervention interpretiert (Sanderik et al. 2004). Die Beteiligung von *Staphylococcus epidermidis* bei odontogenen Abszessen wird in der Literatur mit 4-65% angegeben (Robertson & Smith 2009). Lange nahm man an, dass diese Keimgruppe keine wesentliche Rolle für die Pathogenese oraler Infektionen spielt. Dennoch zeigte die Arbeitsgruppe um Smith, dass Staphylokokken die oralen Gewebe häufiger besiedeln als bislang angenommen (Smith et al. 2001). Während *Staphylococcus epidermidis* von der Arbeitsgruppe als nicht pathogen eingestuft wurde, kommt *Staphylococcus aureus* als humanpathogenem Keim bei verschiedenen Infektionen auch im Kopf-Hals-Bereich eine unbestrittene Bedeutung zu. Der

Anteil von *Staphylococcus aureus*-Isolaten in odontogenen Abszessen schwankt in der Literatur zwischen 0,7% – 15% (Robertson & Smith 2009). Bei 40% der Bevölkerung wird *Staphylococcus aureus* im Nasopharynx nachgewiesen. Von dort aus kann der Erreger in die Mundhöhle gelangen und als transienter Besiedler oraler Schleimhäute auftreten. Des Öfteren wurde der Keim aus Parodontaltaschen, kariösen Wurzelläsionen oder in Plaqueproben von Prothesenträgern isoliert (Smith et al. 2001, Sanderik et al. 2004, Marsh und Martin 2003). Ebenso wurde der Keim bei protheseninduzierten Stomatitiden und oralen Läsionen der Mukosa nachgewiesen. Da der Keim jedoch sowohl bei Gesunden wie auch bei Erkrankten isoliert werden kann, muss die Bedeutung eines Nachweises im Einzelfall sorgfältig geprüft werden (Smith et al. 2001).

Die Mehrheit der nachgewiesenen fakultativ anaeroben, gramnegativen Stäbchen gehörten zur Gattung *Haemophilus*, die einen Anteil von 8,8% bei den aeroben Erregern ausmachte. Selten werden Stämme dieser Gattung bei Infektionen des Kiefers oder in Fällen infektiöser Endokarditis isoliert. Insgesamt wird das pathogene Potential dieser Keimgruppe bei odontogenen Abszessen eher als niedrig eingestuft (Marsh & Martin 2004).

6,6% der aeroben Erreger gehörten zur Gattung *Capnocytophaga*. Bei dieser Gattung handelt es sich um CO₂-abhängige gramnegative Stäbchen, die ätiologische Bedeutung bei marginalen Parodontiden besitzen. Als opportunistische Infektionserreger können sie insbesondere bei immunsupprimierten Patienten Infektionen hervorrufen. Vor allem bei parodontalerkrankten Diabetikern wird diese Keimgruppe mit einem erhöhten prozentualen Anteil nachgewiesen.

Andere aerobe Genera waren auf Grund von niedrigen Isolationszahlen und geringem pathogenem Potential für odontogene Weichteilinfektionen von untergeordneter Bedeutung. Das Spektrum der isolierten aeroben Erreger mit führender Beteiligung der Streptokokken finden Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (Poeschl et al. 2010, Warnke et al. 2008, Eckert 2004).

In der Literatur herrscht Konsens über die Bedeutung anaerober Spezies im odontogenen Abszessgeschehen. Viele Autoren bescheinigen dabei den obligat anaeroben Genera *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* und *Porphyromonas* eine führende Rolle (Robertson & Smith 2009, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004, Eckert 2004, Eick et al. 2000).

In Übereinstimmung gehörte das gefundene anaerobe Erregerspektrum mit 72,4% diesen Genera an, wobei der Gattung *Prevotella* mit 34,0% die dominierende Rolle zukam. Die Dominanz dieser Gattung bei odontogenen Infektionen bestätigten auch andere aktuelle Arbeiten (Poeschl et al. 2010, Eckert 2004, Dahlén 2000, Eick et al. 2000, Otten et al. 1998).

Die Mehrzahl der gramnegativen anaeroben Stäbchen ist Teil der physiologischen Oropharyngealfloora des Menschen. Bei der Gattung *Prevotella* werden pigmentierte und nicht pigmentierte Arten unterschieden. Schwarz pigmentierte anaerobe Stäbchen werden häufig in der nekrotischen Pulpa isoliert und für die Symptomatik des infizierten Wurzelkanals verantwortlich gemacht (Dahlén 2000). Unter den oralen Arten besitzt *Prevotella intermedia* als parodontalpathogener Keim besondere Bedeutung. Vor allem in Synergie mit *Porphyromonas gingivalis* verfügt dieser Erreger über ein hohes pathogenes Potential (Siquera et al. 1998).

In der eigenen Arbeit überwogen mit 62,5% schwarz pigmentierten Arten, bei denen wiederum *Prevotella intermedia* mit 30,2% den grössten Anteil ausmachte. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Arbeitsgruppe von Jacinto, die unter den Anaerobier am häufigsten Isolate von *Prevotella intermedia* detektierte (Jacinto et al. 2006). Der *Prevotella*-Anteil der Erhebungen von Eckert 2004 betrug, ähnlich der eigenen Arbeit, 30,8%. Hier überwogen aber mit 60,9% nicht pigmentierte Arten. Die dominierende Spezies mit 32,6% war jedoch auch hier *Prevotella intermedia* (Eckert 2004).

Eine weitere große Gruppe von obligat anaeroben, gramnegativen Bakterien bildete die Gattung *Fusobacterium*, zu denen 23,3% der Isolate gehörten. Andere Autoren ermittelten für diese Erregergattung etwas geringere Werte (Eckert 2004, Eick et al. 2000). Diese Keimgruppe wird mit Infektionen des Kopf-Hals-Bereiches in Verbindung gebracht und ihr Vorkommen bei entsprechenden Infektionen in der Literatur mit über 52% der Erreger angegeben (Robertson & Smith 2009). Dabei wird *Fusobacterium nucleatum* am häufigsten aus Infektionsprozessen isoliert (Robertson & Smith 2009, Dahlén 2000). Auch in der vorliegenden Arbeit war *Fusobacterium nucleatum* mit einem Anteil von 37,5% der isolierten Fusobakterien die dominierende Spezies. Dieses Bakterium wird in großer Zahl in subgingivaler Plaque gefunden und ist ätiologisch mit Parodontalerkrankungen assoziiert. Auf Grund seiner Fähigkeit zu Koaggregation mit allen anderen bedeutenden odontopathogenen Erregern spielt diese Spezies eine wichtige Rolle bei der Reifung oraler Biofilme. *F. nucleatum* vermittelt die Kolonisierung von schlecht haftenden pathogenen Bakterien und ermöglicht so dem Biofilm, seine pathogenen Eigenschaften zu entfalten (Sanderik et al. 2004). Synergistische Prozesse von *Fusobacterium nucleatum* mit *Streptococcus constellatus* tragen zur Progression orofacialer Infektionen bei (Kuriyama et al. 2000c). Ähnliche pathogenitätssteigernde, synergistische Effekte sind auch für das Zusammenspiel von *Fusobacterium nucleatum* mit *Prevotella oralis* bekannt (Kuriyama et al. 2000a).

Anaerobe grampositive Kokken werden häufig aus kariösen Läsionen, infizierten Wurzelkanälen, bei fortgeschrittenen Parodontalerkrankungen und odontogenen Abszessen

isoliert. Viele Stämme wurden der Gattung *Peptostreptococcus* zugeordnet, zu deren wichtigsten Vertretern *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus magnus* und *Peptostreptococcus anaerobius* gehörten (Marsh & Martin 2003). Die Keimgruppe unterzog sich jedoch in den letzten Jahren umfangreichen taxonomischen Änderungen. Die Spezies *P. micros* und *P. magnus* wurden in die neuen Gattungen *Micromonas* und *Fingoldia* überführt (Murdoch & Shah 1999). Im Jahr 2006 wurde das Genus *Micromonas* durch *Parvimonas* mit der Spezies *Parvimonas micra* ersetzt (Tindall & Euzéby 2006). *Peptostreptococcus prevotii* wurde in die Gattung *Anaerococcus* überführt. *Parvimonas micra* gilt als der dominierende Vertreter unter den grampositiven, anaeroben Kokken im odontogenen Abszessgeschehen (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Gattung bei 8,4% der Anaerobier vor allem bei stationären Patienten isoliert. *Peptostreptococcus*-Spezies waren mit 2,5% vertreten. *Parvimonas micra* gilt als stark proteolytisch und besitzt als Produzent flüchtiger Schwefelverbindungen ebenso zytotoxische Eigenschaften (Sanderik et al. 2004). Daher wird ein Zusammenhang mit parodontaler Destruktion angenommen (Riggio et al. 2001).

Der Anteil von *Actinomyces*-Arten an den Anaerobiern betrug 5,8%. Die Mundhöhle gilt als primärer Lebensraum humaner *Actinomyces*-Spezies, wo sie als Kommensale nahezu auf allen speichelbedeckten Oberflächen kolonisieren. Ätiologisch werden sie mit opportunistischen Erkrankungen wie der Aktinomykose, akuten Pharyngitiden, kariösen Wurzelläsionen sowie marginalen als auch periapikalen Parodontitiden in Verbindung gebracht (Sanderik et al. 2004). In anderen Arbeiten wurde diese Keimgruppe mit 2,7% vergleichsweise selten oder gar nicht isoliert (Poeschl et al. 2010, Warnke et al. 2008, Eckert 2004, Eick et al. 2000). Obwohl Aktinomyzeten mit parodontalen Erkrankungen assoziiert werden, gehören sie nicht zu den maßgebenden parodontalpathogenen Keimen. Mit zunehmendem Entzündungsgrad nimmt sogar ihr relativer Anteil gegenüber dem Anteil gramnegativer parodontalpathogener Anaerobier ab (Sanderik et al. 2004).

Ihre Bedeutung im odontogenen Infektionsgeschehen scheint demnach von untergeordneter Rolle zu sein.

4,7% der anaeroben Isolate gehörten zur Gattung *Bacteroides*. In anderen Studien werden sie mit einer ähnlichen Häufigkeit von 4,0-5,5% angegeben (Warnke et al. 2008, Eckert 2004). *Bacteroides*-Arten haben ihren natürlichen Standort in der humanen Darmflora und werden üblicherweise bei intraabdominellen Infektionen vorgefunden. Sie gehören nicht zu den typischen Kommensalen der Mundhöhle (Robertson & Smith 2009).

Ursprünglich wurden eine Vielzahl von oralen anaeroben Stäbchen der Gattung *Bacteroides* zugeordnet. Im Verlauf wurden dann die oralen saccharolytischen Arten in die Gattung

Prevotella und die asaccharolytischen Vertreter in die Gattung *Porphyromonas* reklassifiziert (Marsh & Martin 2003). Eine deutlich höhere Beteiligung von *Bacteroides*-Arten mit 12% zeigte eine Studie aus Wien (Poeschl et al. 2010). Möglicherweise ist dies in der Verwendung älterer taxonomischer Benennungen begründet (Dahlén 2000).

Insgesamt wurde eine Vielzahl verschiedener bakterieller Spezies isoliert, von denen jedoch nicht alle gleichermaßen pathogenes Potential besitzen. Analog zu anderen Arbeiten handelte es sich um typische Erregergattungen, die mit oralen Infektionen in Verbindung gebracht werden. Qualitative Änderungen im Erregerspektrum wurden nicht nachgewiesen. Bereits Eckert verwies 2004 auf den Sachverhalt, dass ein Wandel des Erregerspektrums bei odontogenen Infektionen nicht stattgefunden hat (Eckert 2004). Im Vergleich zu den Erhebungen von vor gut zehn Jahren muss angemerkt werden, dass einige taxonomische Neuerungen erfolgten.

Innerhalb der vielen mit odontogenen Infektionsprozessen assoziierten Keime werden einzelnen Erregern von obligaten Anaerobiern (wie z.B. *Prevotella spp.* und *Fusobacterium spp.*) und fakultativen Anaerobiern eine bedeutende Rolle in der Pathogenese odontogener Infektionen zugeschrieben (Stefanopoulos & Kolokotronis 2004). Streptokokken, Prevotellen und Fusobakterien dominierten auch das Abszessgeschehen in der vorliegenden Arbeit. Hinsichtlich der qualitativen Analyse des Keimspektrums bestanden zwischen ambulanten und stationären Patienten keine gravierenden Unterschiede. In quantitativer Hinsicht jedoch unterschieden sich die Ergebnisse für das ambulante und stationäre Patientenkollektiv. So wurden aerobe Genera signifikant häufiger bei ambulanten als bei stationären Fällen beobachtet. Bei den Anaerobiern dominierten sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten gramnegative Spezies, wobei diese Dominanz bei ambulanten Fällen deutlicher ausgeprägt war als bei stationären Fällen. Gründe hierfür sind bei den Entnahme- und Transportfehlern zu suchen.

5.3. Antibiotikaresistenz bei odontogenen Infektionen

In der zahnärztlichen Routine, wo ein Therapiebeginn ohne zeitliche Verzögerung notwendig ist, dominiert die kalkulierte Therapieform der Antibiotikaverordnungen (Halling 2008). Eine mikrobiologische Diagnostik wird von vielen Autoren nur bei ausgedehnten Abszessen, Infiltraten, Phlegmonen oder bei chronischen Prozessen gefordert, da sich mikrobiologische kulturbasierte Diagnostik im zahnärztlich ambulanten Bereich als sehr aufwendig und fehleranfällig erweist (Al-Nawas 2002).

Für diese empirische und kalkulierte Therapie ist jedoch die zunehmende Resistenzentwicklung der Erreger von entscheidender Bedeutung (Eckert 2005). Die

Kenntnis des Erregerspektrums sowie der Resistenzsituation ist dafür unbedingt erforderlich, um eine klinisch effektive und erregerspezifische Antibiose zu gewährleisten. Regelmäßige Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um mögliche Änderungen der bakteriellen Resistenzlage zu erkennen und notwendige Anpassungen bei den Antibiotikaempfehlungen vornehmen zu können (Eckert 2004). In der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgte eine größer angelegte Studie letztmalig im Zeitraum 1999-2002. In dieser Studie wurden außerordentlich niedrige Resistenzraten für die in der zahnärztlichen Routine häufig angewendeten Präparate Penicillin G/V sowie Clindamycin beobachtet. Auch die für die Behandlung stationärer Fälle eingesetzten Präparate Imipenem und Piperacillin/Tazobactam wiesen eine ausgezeichnete Wirksamkeit auf. Penicillin G/V wurde nach dieser Studie für die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Halle weiter als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Eckert 2004, Eckert 2005). Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sollten mit den Ergebnissen der oben aufgeführten Studie verglichen werden und die Gültigkeit der Empfehlungen überprüft werden.

Dentogene Infektionen sind polymikrobieller Natur, für die lange Zeit Penicillin G/V als Mittel der ersten Wahl galt (Al-Nawas & Ziegler 2009). Als vorteilhaft gelten bei dem Einsatz von Penicillin G/V seine bakterizide Wirkung, die gute Verträglichkeit und die große Dosierspanne durch geringe Toxizität (Simon & Stille 2000). Aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung vor allem der anaeroben Erreger, bei denen sich Penicillin G/V in lediglich 70-80% als wirksam erwies, kam es 2002 zu einem Empfehlungswechsel durch die Paul Ehrlich Gesellschaft, die seither Amoxicillin favorisiert (Vogel et al. 2002, Al-Nawas 2002).

In der vorliegenden Arbeit betrug die Globalresistenz für Penicillin G/V 9% (ohne Primärresistenzen). Demnach waren 91% der Erreger, die im primären Wirkungsspektrum von Penicillin G/V liegen, empfindlich. Bei aeroben Erregern betrug die Resistenzrate 13,3%, bei anaeroben Erregern nur 5,5%. Andere Autoren beschrieben deutlich höhere Resistenzraten. So zeigte die Arbeitsgruppe von Warnke eine Resistenzrate von 39% für Aerobier und von 21% für Anaerobier (Warnke et al. 2008). Andere Autoren geben mit 22%, 33% und 54% ebenfalls deutlich höhere Globalresistenzen an (Singh et al. 2014, Sobottka et al. 2012, Flynn et al. 2006). Eine Wiener Studie aus jüngerer Zeit berichtete jedoch über niedrigere Resistenzraten von 7% bei Aerobiern und von 8% bei Anaerobiern (Poeschl et al. 2010). Die Vergleichsstudie von Eckert zeigte ebenfalls eine niedrige Resistenzrate von 7,3% global. Dabei lagen die Resistenzraten für das Präparat bei 4,5% im aeroben Bereich und bei 8,1% für die Anaerobier (Eckert 2004).

Penicillin G/V besitzt ein schmales Wirkspektrum, das zwar auch Anaerobier erfasst, sich jedoch vor allem auf grampositive Erreger beschränkt (Rahn & Schäfer 2003).

Resistenzzunahmen werden vor allem bei gramnegativen Anaerobiern beobachtet (Eckert et al. 2005, Stefanopoulos & Kolokotronis 2004).

Im Wesentlichen basiert die Resistenz gegen β -Laktamantibiotika auf 3 Mechanismen, die teilweise allein oder in Kombination zur klinisch relevanten Unwirksamkeit führen. Zu diesen Resistenzmechanismen gehören die Produktion inaktivierender Enzyme, die Bildung modifizierter Zielstrukturen sowie die Reduktion der Antibiotikakonzentration an der Zielstruktur (Heisig 2006).

Der häufigste Resistenzmechanismus bei den β -Laktamantibiotika stellt dabei die Bildung von β -Laktamasen dar, die nahezu von allen Bakterien gebildet werden können. Die klinische Bedeutung dieser β -Laktamasen ist vor allem in ihrer Vielfältigkeit und Anpassungsfähigkeit an den Selektionsdruck durch den weltweit steigenden Einsatz von β -Laktamantibiotika zu sehen (Theuretzenbacher 2006).

Neben der Bildung von β -Laktamasen stellt die Veränderung der Zielstruktur den zweiten klinisch bedeutsamen Resistenzmechanismus dar. Für die Veränderungen der Zielstruktur sind als Mechanismen Mutation, enzymatische Veränderung, Regulatormutation und schließlich der Austausch des Gens für die empfindliche Zielstruktur bekannt. Diese Mechanismen können zwar sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien vorkommen, jedoch spielen die β -Laktamasen bei den gramnegativen Erregern und die Veränderung von Zielstrukturen bei den grampositiven Bakterien eine übergeordnete Rolle (Heisig 2006).

Die Globalresistenz bezeichnet die Resistenz aller nachgewiesenen Keime der Studienpopulation bezogen auf das jeweilige Antibiotikum. Für den Kliniker ist die Globalresistenz eine entscheidende Größe. Für Penicillin G/V ließ sich im hauseigenen Vergleich ein leichter, jedoch nicht signifikanter Zuwachs der Globalresistenz um 1,7% vermerken (exakter Test nach Fisher $p=0,549$).

Aus mikrobiologischer Sicht ist eine detaillierte, qualitative Resistenzanalyse bedeutsam. Mit einer Resistenzrate von 0,58% innerhalb des Genus *Streptococcus* war Penicillin G/V auch in dieser Studie hoch wirksam gegenüber den dominierenden aeroben Erregern. Internationale Studien berichten über deutlich höhere Resistenzquoten für Penicillin G/V. So wurden für Streptokokken Resistenzraten von 23%, für pigmentierte *Prevotella*-Arten zwischen 28,0-34,4%, für *Fusobacterium*-Arten zwischen 11,0-38,5% und für das Genus *Porphyromonas* Raten zwischen 0,0-16,7% ermittelt (Kuriyama et al. 2000b, Eick et al. 2000). Die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegenüber den β -Laktamantibiotika zeichnete sich in den letzten Jahren immer mehr im Bereich der gramnegativen Genera *Prevotella*, *Porphyromonas* und *Fusobacterium* ab (Eckert 2004). In der vorliegenden Arbeit waren 9,4% der *Prevotella*-Isolate und 30,8% der *Bacteroides*-Isolate Penicillin-resistent. Für

die Genera *Fusobacterium* und *Porphyromonas* und bei den grampositiven Anaerobiern wurden dagegen keine Resistenzen beobachtet.

Insgesamt wurden für Penicillin G/V im Vergleich zur Studie von 2004 eher ein Zuwachs der Resistenzen bei den aeroben Erregern (um 8,8%) und eine Senkung bei den anaeroben Erregern (um 2,6%) registriert. Auch wenn mögliche Probleme in der Präanalytik zu einer geringeren Isolationsrate von obligaten Anaerobiern beigetragen haben können, so erscheint die Resistenzentwicklung gegenüber Penicillin G/V bei den Anaerobiern nicht deutlich ausgeprägt zu sein.

Bei der empirischen Therapie müssen jedoch auch die bekannten Primärresistenzen für Penicillin G/V beachtet werden. Die natürliche (primäre) Resistenz wird auf genetisch kodierte Eigenschaften einer Bakterienart zurückgeführt und führen zu einer Unempfindlichkeit der Bakterienspezies bereits vor Therapiebeginn. Die Anwendung eines Antibiotikums gegen eine primär resistente Bakterienart ist wenig Erfolg versprechend. Bei Nachweis solcher Erreger wird daher auf die Empfindlichkeitstestung und die Anwendung derartiger Antibiotika verzichtet (Ingo Stock, Bernd Wiedemann 1998).

Erreger mit primärer Penicillinresistenz fanden sich unter den Aerobiern und betrafen weniger als 10,0% aller Isolate. Bei einer Vielzahl dieser Stämme, die typische Kommensalen des Oropharynx darstellten, war das pathogene Potential am odontogenen Infektionsgeschehen fraglich und der Einsatz von Penicillin G/V führt in der Regel zum Therapieerfolg. Davon ausgenommen ist jedoch eine sich in den letzten Jahren abzeichnende Entwicklung des fortschreitenden odontogenen Infektionsgeschehens mit konsekutiver Intensivbetreuung. Hier sind vor allem Komorbiditäten (entgleister Diabetes mellitus, Immunsuppression etc.) von Bedeutung für den Therapieerfolg (Opitz et al. 2015). In die klinische Entscheidung wird neben der Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein und der Procalcitoninspiegel berücksichtigt. Bei derartigen Patienten können auch Kommensalen eine pathogene Bedeutung erlangen. Für diese Patientensubgruppe ist eine Erregerbestimmung und Resistenzanalyse für einen Behandlungserfolg unbedingt erforderlich.

Der qualitative und quantitative Antibiotikaverbrauch wirkt sich nachhaltig auf das Resistenzverhalten aus (Tschäpe 1997). Im Vergleich zu anderen, internationalen Arbeiten wäre für Penicillin G/V eine deutlich höhere Resistenzrate zu erwarten gewesen. Folglich ergibt sich aus regionaler Sicht ein günstiges Bild für den Einsatz von Penicillin G/V. Eine mögliche Ursache ist die kritische Haltung zur Verordnung begleitender antibiotischer Substanzen bei odontogenen Infektionen am Hause. Der kritische und zurückhaltende Einsatz von Antibiotika stellt eine wichtigste Grundlage für eine bleibende gute Effektivität von Antibiotika dar (Eckert 2004). Eine weitere Ursache für das relativ geringe und regional

nur langsam ansteigende Resistenzniveau liegt auch im Mechanismus vom Mehrschritttyp, der bei der Entwicklung von Penicillinresistenz ursächlich ist (Eckert et al. 2005).

Auch wenn Penicillin G/V nicht mehr als Mittel der ersten Wahl gilt und von Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen abgelöst wird, muss bei den Kombinationspräparaten mit erhöhtem Vorkommen gastrointestinaler Nebenwirkungen gerechnet werden (Al-Nawas 2002). Deshalb bleibt der Einsatz von Penicillin G/V bei unkomplizierten Verläufen in der Zahnmedizin weiterhin gerechtfertigt (Al-Nawas 2007a). Die regional günstigen Resistenzquoten befürworten den weiteren Einsatz des Präparates ebenfalls.

Im Hinblick auf die Antibiotikaempfehlungen der Vergleichstudie vor gut 10 Jahren und seine gegenwärtige Stellung als Mittel der Wahl bei odontogenen Infektionen soll nun das Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure näher betrachtet werden.

Als Aminopenicilline stehen Ampicillin und Amoxicillin zur Verfügung, die auf Grund chemischer Veränderungen gegenüber Benzypenicillin über den Vorteil eines erweiterten Wirkspektrums im gramnegativen Bereich verfügen. Da Ampicillin auf Grund mäßiger enteraler Verfügbarkeit und erheblicher gastrointestinaler Nebenwirkungen für die orale Zufuhr obsolet ist, stellt Amoxicillin, das eine doppelt so hohe Resorptionsquote aufweist, die orale Applikationsform dar (Lüllmann et al. 2006).

Der häufigste Resistenzmechanismus gegen β -Laktam-Antibiotika ist die enzymatische Spaltung durch bakterielle β -Laktamasen. Um der Inaktivierung zu entgehen und die vollständige Wirksamkeit zu erhalten, wird das Aminopenicillin mit einem β -Laktamase-Inhibitor kombiniert, der die Wirksamkeit des β -Laktam-Antibiotikums wieder herstellt. Zu diesen Inhibitoren zählen die Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam. Amoxicillin wird in der Regel mit Clavulansäure in einem Verhältnis 1 zu 4 kombiniert (Lode 2006).

Die Resistenzrate bei Amoxycillin/Clavulansäure betrug insgesamt nur 2,8% (global). Im Vergleich zu Vorstudie von 2004, bei der gegen diese Substanz noch keine Resistenz nachweisbar war und die danach als Reservemittel eingestuft wurde, war dieser Zuwachs statistisch signifikant (exakter Test nach Fisher $p=0,015$). Dabei lagen die nachgewiesenen Resistenzen vor allem bei aeroben Erregern. Hier wurde mit einer Resistenzrate von 5,4% der deutlichste Anstieg beobachtet. Gründe hierfür liegen in der Tatsache, dass nicht alle β -Laktamasen durch Clavulansäure inhibierbar sind und dass auch andere Resistenzmechanismen (z.B. Änderung des Angriffspunktes) wirksam werden. Eine sehr niedrige Resistenzrate von 0,4% bescheinigte dem Präparat nach wie vor eine hervorragende Effektivität im anaeroben Bereich. Für die dominierenden anaeroben Spezies (*Prevotella*, *Fusobacterium*) zeigte das Präparat die höchste antimikrobielle Aktivität. Insgesamt fand sich mit 0,58% auch für die dominierenden aeroben Erreger (Streptokokken) eine sehr niedrige Resistenzrate.

Die Zahl der β -Laktamasen (mehr als 800 Enzyme) und deren z.T. variable Expression stellen ein diagnostisches, therapeutisches und hygienisches Problem dar. Es existieren derzeit keine labordiagnostischen Verfahren, die alle β -Laktamasen erfassen können (Springer & Mörko 2011). Nach einer Klassifikation von Bush (Bush 1989) existieren 4 Enzymhauptgruppen, die nach ihrem bevorzugten Substrat und der Hemmbarkeit durch Clavulansäure eingeteilt werden. Insbesondere die β -Laktamasen von *Enterobacter*-Arten sind nicht durch Clavulansäure beeinflussbar. Daneben besitzen vor allem *Staphylococcus epidermidis*-Stämme häufig ein verändertes Penicillin-Binde-Protein, das auch bei Zusatz von Clavulansäure keine β -Laktamwirkung ermöglicht (Simon & Stille 2000). Beide Keimgruppen wurden gehäuft in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen. Diese Ergebnisse finden Übereinstimmung mit denen anderer Autoren, die dem Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure eine hervorragende antimikrobielle Effektivität bescheinigen (Sobottka et al. 2012, Warnke et al. 2008, Eckert 2004).

Der klinische Wert dieses Präparates wird jedoch durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen und auch z.T. beschriebenen schweren Leberfunktionsstörungen limitiert. Demnach sollte der längerfristige Einsatz des Antibiotikums nur nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erfolgen (Gresser 2002). Dabei ist die Anwendung bei odontogenen Weichteilinfektionen in Anbetracht möglicher, zum Teil lebensbedrohlicher Komplikationen im Rahmen schwerer Verlaufsformen als gerechtfertigt anzusehen (Eckert 2004).

Aus stationär klinischer Sicht ist es nach wie vor sinnvoll, die Reservepräparate Imipenem und Piperacillin/Tazobactam aus der Gruppe der β -Laktam-Antibiotika in die Testung mit einzubeziehen. Imipenem ist ein stark bakterizides Carbapenem, dessen Wirkspektrum sowohl grampositive wie auch gramnegative Bakterien bei Aerobiern und Anaerobiern umfasst. Bei Piperacillin handelt es sich um ein Breitspektrum-Penicillin mit jedoch im Vergleich zu Penicillin G/V reduzierter Staphylokokken-Wirksamkeit. Bei der Häufigkeit von bakteriellen β -Laktamasen wird es bei lebensbedrohlichen Infektionserkrankungen für die ungezielte Therapie stets mit dem β -Laktamase-Inhibitor Tazobactam kombiniert eingesetzt. Die hohe antimikrobielle Aktivität der Carbapeneme wird jedoch nicht erreicht (Simon & Stille 2000).

Wenn auch ein leichter Zuwachs der Globalresistenz für beide Präparate beobachtet wurde (0,5% für Imipenem und 1,3% für Piperacillin/Tazobactam), war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher $p=1,000$ für Imipenem und $p=0,199$ für Piperacillin/Tazobactam). Außerdem kann beiden Präparaten mit einer Resistenzrate von 0,4% weiterhin eine hohe antimikrobielle Aktivität im anaeroben Bereich bescheinigt werden.

Clindamycin ist ein Vertreter der Gruppe der Lincosamide, das sich neben der guten Knochengängigkeit über eine besondere Effektivität gegenüber Staphylokokken und anaeroben Stäbchenbakterien auszeichnet (Halling 2008, Al-Nawas & Ziegler 2009).

Gramnegative aerobe Erreger fallen jedoch nicht in das Wirkungsspektrum dieser Substanz (Simon & Stille 2000). Clindamycin wird zur Therapie zahlreicher akuter und chronischer bakterieller Infektionserkrankungen in der Humanmedizin eingesetzt (Halling 2014). In der Zahnmedizin ist es nach den Empfehlungen der DGZMK als Reserveantibiotikum bei Vorliegen einer Penicillinallergie oder bei Unwirksamkeit anderer Antibiotika indiziert (Al-Nawas 2002).

Im Vergleich zur Kontrollstudie Eckert und zum Penicillin G/V wurden sowohl für aerobe als auch für anaerobe Erreger statistisch signifikante Resistenzzunahmen für Clindamycin beobachtet (exakter Test nach Fisher $p=0,001$). Die Globalresistenz betrug in dieser Arbeit 11,9% und ist damit im Vergleich zur Vorstudie (Rate 3,3%) um 8,6% angestiegen. Auch in einer anderen Arbeit wird eine deutliche höhere Resistenzrate von 40,0% beschrieben (Sobottka et al. 2012). Bei aeroben Keimen betrug die Resistenzrate 21,1% und ist im Vergleich zur Vorstudie um 11,8% angestiegen. Auch andere Arbeiten berichten über erhöhte Resistenzraten von 18,0-36,0% im aeroben Bereich und unterstützen den hier beobachteten Trend (Warnke et al. 2008, Poeschl et al. 2010). Besonders deutlich war der Anstieg der Resistenzrate bei den Streptokokken (19,4%). Eine Studie aus Japan zeigte für vergrünende Streptokokken eine Sensibilität von nur noch 54,0% (Kuriyama et al. 2000). Bei den Anaerobiern wurde eine etwas geringere Resistenzzunahme im Vergleich zur Vorstudie um 3,7% auf 5,1% beobachtet. Die Resistenzrate der pathogenetisch bedeutenden *Prevotella*-Arten lag mit 8,3% knapp unter der Rate von Penicillin G/V (9,4%). Dieser klare Anstieg der Resistenzraten wird die Anwendungsmöglichkeiten für Clindamycin zukünftig möglicherweise einschränken (Eckert et al. 2012).

Eine wahrscheinliche Ursache für diesen Resistenzanstieg von Clindamycin kann in der hohen Anwendungsfrequenz bei zahnärztlichen Patienten vermutet werden. Abweichend von Leitlinien und im Gegensatz zum internationalen Standard wird Clindamycin von deutschen Zahnärzten ungewöhnlich oft verordnet. Auch im internationalen Vergleich liegt die deutsche Verordnungsrate des Präparates auffällig über dem anderer Länder. Im Jahr 2013 wurden 64,0% aller Clindamycin-Verordnungen von Zahnärzten vorgenommen. Diese Zahlen stehen in deutlichem Widerspruch zu den Empfehlungen der DGZMK (Al-Nawas 2002), die Clindamycin als Reservepräparat ansieht (Halling & Schwabe 2014). Clindamycin zeichnet sich durch eine gute Gewebe- und Knochengängigkeit aus, die jedoch auch z.B. für Penicilline belegt ist (Halling 2010). Auch auf Grund seiner ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde Clindamycin explizit als Mittel der 2.Wahl empfohlen. In den letzten Jahren stand Clindamycin stetig an der Spitze der zahnärztlich unerwünschten

Arzneimittelwirkungen (Schindler & Kirch 2014). Nicht selten stellt die pseudomembranöse Enterokolitis bei Erwachsenen eine gefährliche Komplikation dar (Simon & Stille 2000). Selbst sein Wert als Reservepräparat ist gemindert, da partielle Kreuzresistenzen zu der Wirkgruppe der Makrolide bestehen (Halling 2010, Al-Nawas & Ziegler 2009). Beide Stoffklassen gehören zur Gruppe der MLS_B-Antibiotika, zu denen außerdem noch Streptogramine der Gruppe B gezählt werden. Der Wirkmechanismus der MLS_B-Antibiotika beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Veränderungen an der ribosomalen Bindungsstelle. Ein wichtiger Resistenzmechanismus gegenüber den MLS_B-Antibiotika besteht in der Veränderung dieser ribosomalen Bindungsstelle durch Methylierung oder Mutation, der sogenannten „target-site modification“. Jener Mechanismus beruht auf zusätzlichen *erm*-Genen die für eine 23S-rRNS Methylase kodieren. Es sind 21 verschiedene Klassen von *erm*-Gene bekannt, die wiederum in 4 Hauptklassen *erm*(A), *erm*(B), *erm*(C), *erm*(F) eingeteilt wurden. Innerhalb der ribosomalen 50-S Untereinheit wird die Bindungsstelle der 23rRNA methyliert, was deren Konformationsänderung zur Folge hat. Dadurch kann das Antibiotikum nicht mehr an seine Zielstruktur binden. Infolge ihrer überlappenden ribosomalen Bindungsstellen wird auch die Bindung der anderen Antibiotika der MLS_B-Gruppe gestört und bedingt so eine Kreuzresistenz (Leclercq 2002). Demnach ist ein Ausweichen auf Clindamycin im Falle einer wirkungslosen Therapie mit Makroliden nicht sinnvoll (Al-Nawas & Ziegler 2009).

Weiterhin gibt es Empfehlungen für die zahnärztliche Praxis bakterizide Antibiotika mit breitem Wirkspektrum anzuwenden (Schubert 2003). Clindamycin besitzt zwar ein vergleichsweise breites Wirkspektrum, als bakteriostatischer Wirkstoff erfüllt das Präparat dieses Kriterium jedoch nicht (Halling 2010). Trotz dieser Argumente hatte Clindamycin 2013 einen Anteil von 35,0% zahnärztlicher Antibiotikaverordnungen (Halling & Schwabe 2014). Ein weiteres Kernproblem stellen Fehler in der Dosierung des Präparates dar (Daubländer 2014). Demnach sollte nach hauseigenen Empfehlungen beim Erwachsenen die Maximaldosis von 1800 mg/die ausgeschöpft werden, um eine Resistenzentwicklung auf Grund von Unterdosierungen zu vermeiden (Eckert et al. 2005). Es ist fraglich, wie sich bei identischer Anwendungsfrequenz die Resistenzlage bei bislang sensiblen Keimgruppen weiter entwickeln wird. Dennoch ist gegenwärtig aus regionaler Sicht das Präparat immer noch als Mittel der 2. Wahl zu empfehlen. Für die Zukunft ist jedoch ein wesentlich kritischerer Umgang mit der Verordnung des Präparates in der zahnärztlichen Praxis unbedingt zu fordern.

6. Antibiotikaempfehlungen für die Praxis

Die klinisch wichtigste Indikation zur Antibiotikatherapie in der zahnärztlichen und kieferchirurgischen Routine sind odontogen bedingte Weichteilinfektionen.

Um einem Resistenzanstieg entgegen zu wirken, ist eine kritische, sachgerechte und insgesamt restriktive Verordnung von Antibiotika grundsätzlich zu empfehlen. Immer noch stellt das Primat die chirurgische Therapie durch Inzision und Drainage dar. Die Gabe von Antibiotika stellt für die Therapie von odontogen bedingten Infektionserkrankungen nur eine adjuvante Maßnahme dar, um die weitere Ausbreitung von akuten Abszessgeschehen lokal zu begrenzen (Al-Nawas & Ziegler 2009).

Die Abbildung 9 gibt einen Überblick auf das empfohlene Stufenprogramm der eigenen Klinik zur Therapie verschiedener odontogener Infektionen basierend auf den aktuellen Resultaten (Eckert 2004, modifiziert).

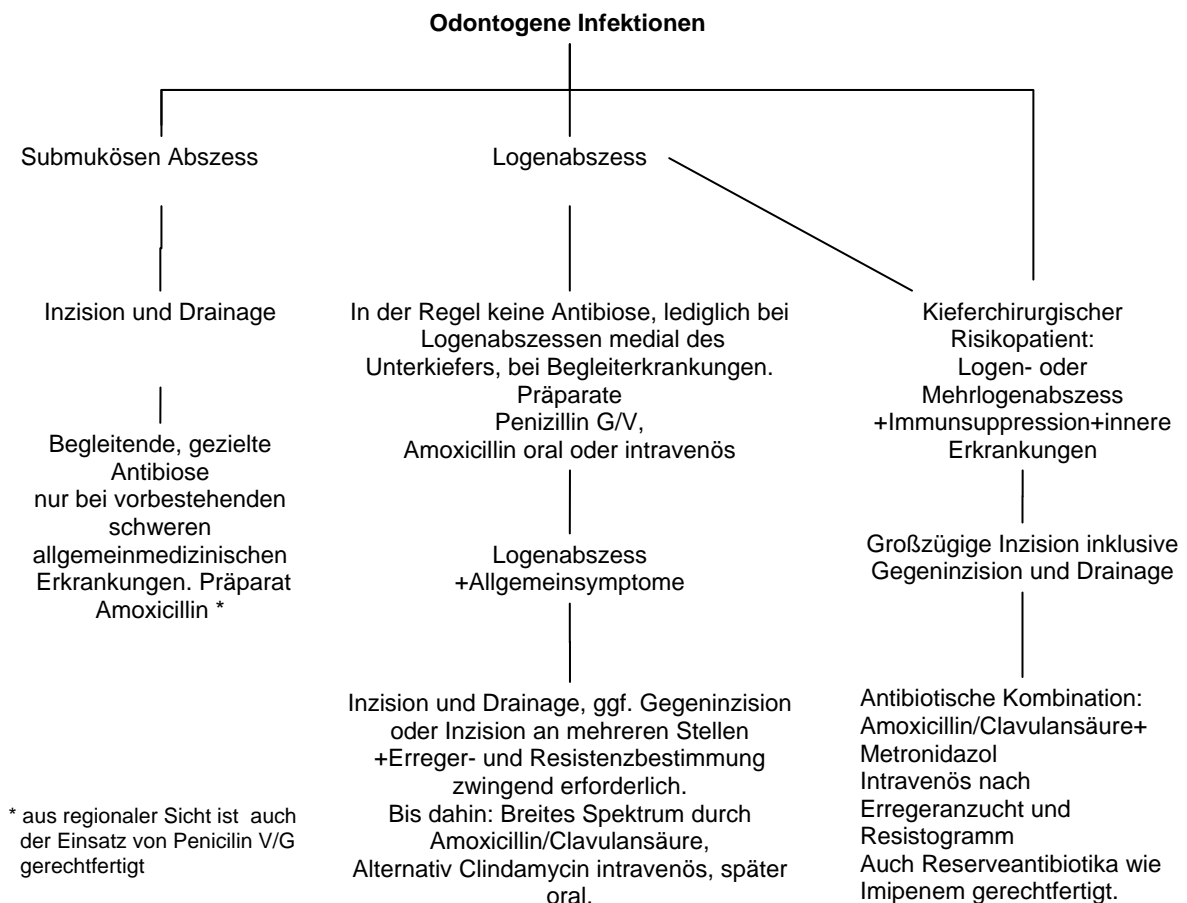


Abbildung 9: Schema zur Vorgehensweise bei verschiedenen odontogenen Weichteilinfektionen, Stufenprogramm, modifiziert nach Eckert (Eckert 2004)

Die wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK aus dem Jahr 2002 (Al-Nawas 2002) hat auch aktuell nicht an Gültigkeit verloren. Als Mittel der ersten Wahl werden β -Laktamantibiotika, insbesondere Amoxicillin genannt (Halling 2014). Da eine Inaktivierung der Aminopenicilline durch bakterielle β -Laktamasen möglich ist, erweist sich die Kombination mit einem β -Laktamase-Hemmer (Clavulansäure) als sinnvoll (Al-Nawas & Ziegler 2009). Bei dem Kombinationspräparat muss jedoch das vermehrte Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen einkalkuliert werden (Al-Nawas 2002). Deshalb bleibt bei unkomplizierten Verläufen der Einsatz von Penicillin G/V in der Zahnmedizin weiterhin gerechtfertigt (Al-Nawas 2007). Clindamycin ist ein Reservepräparat, das bei Penicillinallergie und fehlender Wirksamkeit von Penicillin G/V eingesetzt werden kann. Nach den vorliegenden Ergebnissen können alle Präparate, mit gewissen Einschränkungen für Clindamycin, weiterhin empfohlen werden. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die aktuellen Dosierungsempfehlungen der Präparate.

Tabelle 14: Übersicht der empfohlenen Antibiotika und ihrer Dosierung zur kalkulierten Therapie von odontogenen Infektionen (mod. nach Al-Nawas 2002)

Gruppe	INN	Handelsname (Auswahl)	Dosierung
Penicillin V	Phenoxylmethylpenicillin	Megacillin® Isocillin®	3 x 1-1,5 Mio. I.E. p.o.
Penicillin G	Benzylpenicillin	InfectoCillin parenteral (D)®	3 x 1-1,5 Mio. I.E. i.v. *
Aminopenicilline	Amoxicillin	Amoxyphen®	3 x 1000 mg p.o.
Aminopenicilline + Beta-Lactamase- Inhibitor	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan®	2 x 1000 mg p.o. 2,2 g i.v. *
Clindamycin	Clindamycin	Sobelin® Clinda-saar® 600	3 x 600 mg p.o./i.v. *

* die i.v.-Medikation bleibt in aller Regel dem stationären Bereich vorbehalten

Für die prophylaktische Antibiose, als perioperative Single-Shot-Prophylaxe oder zur Endokarditisprophylaxe, gelten weiterhin die in Tabelle 15 aufgeführten Präparate, gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Bei allen Eingriffen, die mit einer Manipulation der Gingiva, der periapikalen Zahnregion oder mit einer Perforation der oralen Mukosa einhergehen, wird nach wie vor für Risikopatienten eine Endokarditis-Prophylaxe empfohlen (Naber et al. 2007).

Tabelle 15: Schema der Antibiotikaprophylaxe (nach Naber et al. 2007)

Antibiotikum	Applikationszeitpunkt	Erwachsene	Kinder
Amoxicillin	30-60 min vor dem Eingriff	2 g per os	50 mg/kg KG per os
Clindamycin	30-60 min vor dem Eingriff	600 mg per os	20 mg/kg KG per os

7. Ausblick und neue Antibiotika

Da die Anzahl der neu entwickelten Antibiotika sehr gering ist und die Zahl der resistenten Erreger steigt, wird die Therapie bakterieller Infektionskrankheiten zunehmend erschwert (GERMAP 2012). Im Anbetracht der perspektivisch weiter steigenden Resistenzquoten sollte über Therapieoptionen mit Alternativpräparaten nachgedacht werden. In jüngsten Studien wurde immer wieder über das Fluorchinolon Moxifloxacin als alternatives Antibiotikum diskutiert. Es zeichnet sich durch gute Gewebegängigkeit und ein breites Wirkspektrum aus, der als bakterizider Wirkstoff möglicherweise sogar dem Clindamycin überlegen sein könnte (Sobottka et al. 2012, Cachovan et al. 2011, Al-Nawas et al. 2008). Allerdings wurde aufgrund seines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils der Einsatz des Präparates durch Sicherheitshinweise des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte deutlich eingeschränkt (BfArM 2011). Demnach kommt das Präparat als generelle Alternative in der Zahnmedizin wohl vorerst nicht in Frage.

Als weiteres Alternativpräparat wurde kürzlich das Sultamicillin in einem Übersichtsartikel vorgestellt (Schindler & Stahlmann 2014). Die Kombination von Ampicillin mit dem β -Laktamase-Inhibitor Sulbactam wurde bislang vor allen zur parenteralen Antibiotikatherapie eingesetzt, da beide Präparate gastrointestinal schlecht absorbiert werden. Bei Sultamicillin handelt es sich jedoch um eine oral applizierbare Esterbindung dieser Wirkstoffe, die eine ausreichende Bioverfügbarkeit beider Einzelsubstanzen gewährleistet. Nach derzeitiger Literaturlage kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko für Leberunverträglichkeitsreaktionen bei dem Präparat deutlich geringer eingeschätzt werden kann als unter der Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure. Dem Präparat wird ein breites Wirkungsspektrum vor allem auch bei gramnegativen Erregern sowie eine gute Knochengängigkeit bescheinigt. Damit kann Sultamicillin als eine mögliche Alternative angesehen werden, auch wenn derzeit eine Zulassung für den zahnmedizinischen Anwendungsbereich fehlt (Schindler & Stahlmann 2014).

8. Zusammenfassung

Für die in der zahnärztlichen Routine etablierte empirische Form der Antibiotikaverordnung ist die Kenntnis des gesamten Erregerkonsortiums sowie der Resistenzsituation unbedingt erforderlich, um eine klinisch effektive und erregerspezifische Antibiose zu gewährleisten. In der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgte eine größer angelegte Studie über Erregerspektrum und Resistenzlage verschiedener Antibiotika letztmalig im Zeitraum 1999-2002. Seinerzeit wurde den von Zahnärzten häufig angewendeten Präparaten Penicillin G/V sowie Clindamycin außerordentlich niedrige Resistenzquoten im nationalen und internationalen Vergleich bescheinigt. Penicillin G/V wurde weiter als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Diese Studie bestätigte auch für das Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure sowie den stationär klinisch wichtigen Reservepräparaten Imipenem und Piperacillin/Tazobactam eine sehr gute Wirksamkeit.

Mit der vorliegenden Arbeit sollten aktuelle Resistenzraten für diese Präparate erhoben werden und die Gültigkeit der damaligen Empfehlungen neu bewertet werden. In einem Zeitraum von 2010-2012 wurden im Rahmen einer prospektiven Studie 173 Patienten, die auf Grund von odontogen bedingten Infektionsgeschehen ambulant oder stationär behandelt wurden, unter normierten Entnahme und Transportbedingungen hinsichtlich Erregerspektrum und Resistenzsituation untersucht.

Durchschnittlich wurden 3,43 Erreger pro Infektion isoliert. 275 anaerobe Erreger standen 318 aeroben Keimen gegenüber. Zu dem im Vergleich zur Vorstudie geringeren Nachweis von Anaerobiern können möglicherweise Probleme in der Präanalytik beigetragen haben, die für den klinischen Alltag jedoch nicht ungewöhnlich sind.

Das Erregerspektrum präsentierte sich polymikrobiell. Bei den Aerobiern dominierten die Genera *Streptococcus* und *Neisseria*. Bei den Anaerobiern fanden sich als grampositive Erreger vor allem *Parvimonas micra* und *Actinomyces*-Arten, während die gramnegativen Anaerobier durch die Genera *Prevotella* und *Fusobacterium* dominiert wurden. Zwischen ambulant und stationär behandelten Patienten fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des isolierten Erregerspektrums.

Insgesamt wurde ein genereller Anstieg der Resistenzlage im Vergleich zur Vorstudie 1999-2002 für alle getesteten Antibiotika beobachtet, der vor allem für Clindamycin statistisch signifikant ausfiel. Dennoch waren alle Antibiotika insbesondere gegen anaerobe Infektionserreger nach wie vor gut wirksam. Eine Indikation zur Änderung der regionalen Empfehlungen zur Antibiotikatherapie ergab sich nicht. Dennoch sollte, den Empfehlungen der DGZMK folgend, statt Penicillin G/V wegen des erweiterten Spektrums einem Aminopenicillin der Vorzug gegeben werden. Die Verordnung des Reservepräparates Clindamycin ist in Zukunft deutlich kritischer und restriktiver zu fordern.

Wenn auch aus regionaler Sicht ein gegenwärtig niedriges Resistenzniveau gegen pathogene Erreger im odontogenen Infektionsgeschehen vorliegt, ist trotzdem in Zukunft mit weiteren Resistenzzunahmen zu rechnen. Daher wäre eine analoge Analyse in fünf Jahren erstrebenswert.

9. Literaturverzeichnis

1. Achen S, Jaske N (2012) Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Quintessenz 63: 917-929
2. Aderholt L, Knothe H, Frenkel G (1980) Die Beteiligung anaerober Bakterien an dentogenen pyogenen Infektionen. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 4:179-184
3. Al-Nawas B (2007): Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. Teil 2. forum-med-dent/sanofi aventis. Berlin
4. Al-Nawas B (2002) Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. Stellungnahme der DGZMK. Dtsch Zahnärztl. Z. 57:451-454
5. Al-Nawas B (2009) Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Implantologie. Teil 1. ZZI 25:270-277
6. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F (2009) Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. Eur J Microbiol Infect Dis 28:75-82
7. Al-Nawas B, Ziegler A (2009) Die Antibiotika in der Zahnmedizin. Quintessenz 60: 1425-1437
8. Baumgartner H (2011) Endokarditisprophylaxe nach den neuen Guidelines der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft. J Kardiol 18:9-11
9. Berichterstattung an den Landtag Sachsen- Anhalt- Den demografischen Wandel gestalten. Berichterstattung 2013 Internet: http://www.demografie.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MLV/Demografieportal/Dokumente/2013_04_25_Demografie_Bericht_LT.pdf, Abruf:14.01.2015
10. BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2011) Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe2, Fluorchinolone und QT-Zeit-Verlängerung Stand:18.03.2011 http://www.bfarm.de/sharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/fluorchinolone_anhoerung_20111803.pdf?_blob=publicationFile&v=2, Abruf: 07.03.2015
11. Bush K (1989) Classification of β -Lactamases: Groups 2c, 2d, 2e, 3 and 4. Antimicrob Agents Chemother 33:271-276

12. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert TH, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobottka I (2011) Comparative Efficacy and safety of Moxifloxacin and Clindamycin in the Treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(3):1142-1147
13. Chunduri NS, Madasu K, Goteki VR, Karpe T, ReddyH (2012) Evaluation of bacterial spectrum of orofacial infections and their antibiotic susceptibility. *Ann Maxillofac Surg* 2:46-50
14. Dahlén G (2000) Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. *Periodontology* 28:206-239
15. Daubländer M: Aus Sicht der Zahnmedizin. In: Müller O (2014) *Wirkungslose Wunderwaffen.* zm 104, Nr,16A S.36
16. DIN 58940-3.(2007) Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika - Teil 3: Agar-Diffusionstest. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.
17. DIN 58940-7 (2009) Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika - Teil 7: Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration mit der Mikrobouillondilutionsmethode. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.
18. DIN EN ISO 20776-1 (2007) Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme - Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung- Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag.
19. Eckert AW, Just L, Wilhelms D, Schubert J (2012) Odontogene Infektionen - Teil I. Zur Wertigkeit der Erregerbestimmung bei odontogenen Infektionen in der klinischen Routine. *Wien Med Wochenschr* 162 (13-14):316-320
20. Eckert AW, Kolk A (2014) Odontogene Infektionen und Erregerspektrum in der MKG - Chirurgie. *Der MKG - Chirurg* 7:256-260

21. Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J (2005) Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen. Renaissance der Penicilline? Mund Kiefer Gesichtschir 9:377-383
22. Eckert AW (2004) Erregerspektrum und Resistenzsituation bei Infektionen im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich (Dissertation), Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg
23. Eick S, Pfister W, Korn-Stemme S, Mägdefessel-Schmutzer U, Straube E (2000) Erreger- und Resistenzspektrum bei intraoralen Infektionen des Kiefer- Gesichts- Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Keimflora. Mund Kiefer Gesichtschir 4:234-239
24. Eick S, Pfister W, Straube E (1999) Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. Int J Antimicrob Agents 12:41-46
25. Finegold SM (1995) Overview of clinically important anaerobes. Clin Infect Dis 20 (Suppl2): 205-207
26. Flynn TR, Shanti RM, Hayes C (2006) Severe odontogenic infections Part 2: prospective outcomes study. J Oral Maxillofacial Surg 64:1104-1113
27. Fry DE, Schermer CR (2000) The consequences of suppression of Anaerobic Bacteria. Surg Infect (Larchmt) 1:49-56
28. Germap 2012 - Antibiotika - Resistenz und - Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrliche-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektologie Freiburg. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach 2014 Aufl. April 2014 Internet: www.bvl.bund.de, Aufruf: 02.01.2015
29. Goddemeier C (2006) Alexander Fleming (1881-1955): Penicillin. Dtsch Ärztebl 103(36): 21
30. Goumas PD, Naxakis SS, Papavasilion DA, Moschovakis ED, Tsintzos SJ, Skontelis A (1997) Periapical abscesses: causal bacteria and antibiotic sensitivity. J Chemother 9: 415-419
31. Gresser U (2002) Amoxicillin/Clavulansäure als mögliche Ursache schwerer Lebererkrankungen. Dtsch Ärztebl 99:505-508
32. Halling F (2010) Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen - Zwischen Anspruch und Wirklichkeit. Zm 100, Nr. 9:50-55

33. Halling F, Merten HA(1992) Bakteriologische und klinische Aspekte odontogener Weichteilinfektionen. Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 80: 281-286
34. Halling F, Schwabe U :Zahnärztliche Arzneiverordnungen. In:Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) :Arzneiverordnungsreport 2014, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014, S.1-19
35. Halling F: Antibiotika in der Zahnmedizin. Zahnmedizin up2date 1.Thieme Verlagsgruppe, 2014, S.67-82 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1346918> Abruf: 09.01.2015
36. Halling F: Zahnärztliche Pharmakologie.Balingen, Spitta Verlag GmbH & Co.KG, 2008, S.63-99
37. Heisig P (2006) Wirkungs- und Resistenzmechanismen der β -Lactamantibiotika.Pharm.Unserer Zeit 35:400-408
38. Hoffmann Axthelm W: Die Geschichte der Zahnheilkunde. 2. Aufl.Quintessenzverlag Berlin, 1985, S. 69-89, S.437
39. Hübener NO, Sciermoch K, Kramer A (2007) Vergleich von Methoden zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration und Schlussfolgerungen zur Weiterentwicklung der Methoden. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2(2):Doc34
40. Jacinto RC, Gomes BPFA, Shah HN, Ferrez CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ (2006) Incidence and antimicrobial susceptibility of Porphyromonas gingivalis isolated from mixed endodontic infections. Int Endod J. 39(1):62-70
41. Kohli M, Mathur A, Kohli M, Siddiqui SR (2009) In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections. 8(4):329-333
42. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Kawashiri S, Nakamishi I, Nakamura S, Yamamoto E (2000a) Characterization of bacterial orofacial infections using a new murine model. Microb Pathol 29:115-120
43. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S (2000b) Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90:600-608
44. Kuriyama T, Nakagawa K, Kawashiri S, Yamamoto E, Nakamura S, Karasawa T (2000c) The virulence of mixed infection with streptococcus constellatus and Fusobacterium nucleatum in a murine orofacial infection model. Microbes Infect 2(12):1425-1430

45. Lambrecht TJ (2004) Antibiotische Prophylaxe und Therapie in der zahnärztlichen Chirurgie. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 114: 601-607
46. Leclercq R (2002) Mechanism of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 34:482-492
47. Lode HM (2006) Klinische Indikationen für β -Lactame. Pharm.Unserer Zeit 35:428-431
48. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie.16.Auflage Thieme Verlag Stuttgart.New York, 2006, S. 433- 444
49. Marsh P, Martin M:Orale Mikrobiologie.1.Aufl.Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2003, S.5, S. 20-35, S.95-96, S.136-137, S.149-160
50. Murdoch DA, Shah HN (1999) Reclassification of Peptostreptococcus magnus (Prevot 1933) Holdemann and Moore 1972 as Finegoldia magna comb.nov.and Peptostreptococcus micros (Prevot 1933) Smith 1957 as Micromonas micros comb.nov. Anaerobe 5:555-559
51. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H et al. (2007) Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. Der Kardiologe 1:243-250
52. Nagashima H, Takao A, Maeda N (1999) Abscess forming ability of Streptococcus milleri group, synergistic effects with Fusobacterium nucleatum. Microbiol Immunol 43: 207-216
53. Nawrath EM, Walther W, Robra BP (2009) Stand und Perspektiven der Antibiotika-Prophylaxe bei Patienten mit künstlichem Gelenkersatz. Dtsch zahnärztl Z. 64:34-42
54. Nkenke E (2008) Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. Dtsch Zahnärztl. Z. 63:102-109
55. Opitz D, Camerer C, Camerer DM, Raguse JD, Menneking H, Hoffmeister B, Adolphs N (2015) Incidence and Management of severe odontogenic infections - A retrospective analysis from 2004 to 2011. J Craniomaxillofac Surg 43:285-289
56. Otten JE, Drews M, Pelz K, Lauer G (1998) Odontogene Infektionen - ein systemisches Risiko? Dtsch Zahnärztl Z 53:83-88
57. Poeschl PW, Spusta L, Russmueller G, Seemann R, Hischl A, Poeschl E, Klug C, Ewers R (2010) Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and ist clinical impact on severe deep space head and neck infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110:151-156

58. Prakash S, Prakash SK (2013) Dental abscess: A microbiological review. Dent Res J(Isfahan) 10(5):585-591
59. Rahn R, Schäfer V : Einsatz von Antibiotika in der zahärztlichen Praxis. Forum - med - dent Aventis. Bad Soden am Taunus (2003) S: 4-42
60. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB (2006) Microbiology an antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. J Oral Maxillofac Surg 64:1377-1380
61. Riggio MP, Lennone A, Smith A (2001) Detection of Peptostreptococcus micros DANN in clinical samples by PCR. J Med Microbiol 50: 249-254
62. RKI Robert Koch Institut (2013) Antibiotikaresistenz. Bearbeitungsstand 13.11.2013 Internet:
<http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz.html>,
Abruf: 28.05.2014
63. RKI Robert Koch Institut (2014a) Antibiotika- Resistenz- Surveillance in Deutschland. Mikrobiologische Methoden. Bearbeitungsstand 25.07.2014 Internet:<https://ars.rki.de/MikroMethoden.aspx> Abruf: 03.10.2014
64. RKI Robert Koch Institut (2014b) Positionspapier Antiinfektiva und Resistenzen: Gesundheitsgefahren wirksam begegnen. Bearbeitungsstand : 07.05.2014 Internet:
http://www.rki.de/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Positionspapier_node.html Abruf: 28.05.2014
65. Robertson D, Smith AJ (2009) The microbiology of the acute dental abscess. J Med Microbiol 58:155-162
66. Sanderik RBA, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Weiger R: Orale Mikrobiologie und Immunologie. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 2004 S.197-259
67. Schindler C, Kirch W (2014) Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert. Diese Nebenwirkungen wurden 2012 gemeldet. zm 104 Nr. 2A:28-42
68. Schindler C, Stahlmann R (2014) Die AKZ der KZBV/BZÄK informiert: Sultamicillin als therapeutische Alternative zu Amoxicillin und Clavulansäure. zm 104, Nr.13A:1526-1532
69. Schubert J: Odontogene Infektionen. In Horch H-H(Hrsg): Praxis der Zahnheilkunde. 4. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena, 2003, S.90-124
70. Schulz S, Westphal R (1986) Zum Einfluss der Materialentnahme - und - transportbedingungen auf den mikrobiologischen Untersuchungsbefund bei odontogenen submukösen Abszessen. Zahn-Mund-Kieferheilkd. 74:272-276

71. Schwenzer N, Ehrenfeld M: Allgemeine Chirurgie. Bd.1.3.Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000 S.119-141
72. Simon C, Stille W: Antibiotika- Therapie in Klinik und Praxis. 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 2000. S. 3-110
73. Singh M, Kambalimath DH, Gupta KC (2014) Management of odontogenic space infection with microbiology study. J Maxillofac Oral Surg 13(2):133-139
74. Siquera JF, Magalhães FAC, Lima KC, de Uzeda M (1998) Pathogenicity of facultative and obligate anaerobic bacteria in monoculture and combined with either Prevotella intermedia or Prevotella nigrescens. Oral Microbiol Immunol 13: 368-372
75. Siquera JF, Rocas IN (2013) Microbiology and treatment of acute apical abscesses. Clin Microbiol Rev 26(2):255-273
76. Smith AJ, Jackson MS, Bagg I (2001) The ecology of Staphylococcus species in the oral cavity. J Med Microbiol 50:940-946
77. Sobottka I, Wegscheider K, Balzer L, Böger R, Hallier O, Giersdorf I, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Cachovan G (2012) Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in treatment of odontogenic infiltrates and abscesses. Antimicrob Agents Chemother 56:2565-2569
78. Springer B, Mörko M (2011) Breitspektrumantibiotika - Therapie und Resistenzentwicklung. wiener klinisches magazin 1:10-16
79. Stefanopoulos PK, Kolokotronis AE (2004) The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 98: 398-408
80. Stock I, Wiedemann B (1998) Die Bestimmung der natürlichen Antibiotika-Empfindlichkeit. Chemother J 4:127-135
81. Theutretzbacher U (2006) β -Lactamasen. Pharm.Unserer Zeit 35:416-421
82. Tindall BJ, Euzé JP (2006) Proposal of Parvimonas gen.nov.and Quatrionococcus gen.nov.as replacements for the illegitimate, prokaryotic, generic names Micromonas Murdoch and Shah 2000 and Quadricoccus Maszenan et al. 2002 respectively. Int J Syst Evol Microbiol.56:2711-2713
83. Trötsch M, Gruber R, Moser N, Trötsch M (2013) Antibiotische Therapie in der zahnärztlichen Praxis. Quintessenz 64: 351-357

84. Tschäpe H (1997) Die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika- biologische Grundlagen und klinische Relevanz. Dtsch Zahnärztl Z 52:713-717
85. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, Ullmann U, Russo PA, Wiltfang J, Fickenscher H, Schubert S (2008) Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. J Craniomaxillofac Surg 36:462-467
86. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. (2007) Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 116:1736-1754
87. Ziebolz D (2009) Der infektionsgefährdete Patient - was der Zahnarzt wissen sollte. Internet: http://www.zwp-online.info/archiv/pub/gim/sp/2009/sp1009/sp1009_08_12_ziebolz.pdf, Abruf: 07.01.2015

10. Thesen

1. Odontogen bedingte Infektionen stellen auch heute noch einen Großteil der mund-, kiefer-, gesichtschirurgischen und zahnärztlichen Diagnosen dar.
2. Odontogene Infektionen sind polymikrobiell. Es zeigte sich ein ausgewogenes Verhältnis aerober zu anaerober Genera. 275 Anaerobiern standen 318 aerobe Erreger gegenüber. Zu dem geringeren Nachweis von Anaerobiern im Vergleich zur Literatur können möglicherweise Probleme in der Präanalytik beigetragen haben.
3. Der oft in der Literatur postulierte Wandel des Erregerspektrums hat nicht stattgefunden. Dominierende Genera bei odontogenen Infektionen waren fakultative Anaerobier wie die Streptokokken und obligat anaerobe Keime wie *Prevotella*, *Fusobacterium* und *Peptostreptococcus*. Die Erregerkonsortien zwischen ambulanten und stationären Patientenkollektiven unterschieden sich nicht.
4. Trotz gestiegenem qualitativen und quantitativen Antibiotikaverbrauch sind die Resistenzquoten für in der Zahnmedizin gängige Antibiotika nach wie vor vergleichsweise niedrig.
5. Der Klassiker Penicillin G/V zeigte im nationalen Vergleich in der aktuellen Erhebung eine niedrige Resistenzentwicklung. Die regionale Resistenzquote für Penicillin G/V beträgt derzeit 9,0%. Eine Ursache dafür liegt im Mehrschritttyp der Resistenzentwicklung bei diesem Präparat.
6. Das Kombinationspräparat Amoxicillin/Clavulansäure zeigte ebenfalls eine hohe antibiotische Effizienz. Vor allem im anaeroben Bereich konnte diesem Präparat eine äußerst niedrige Resistenzquote von 0,4% bescheinigt werden. Der Grund für eine perspektivische Resistenzzunahme ist bei den Subtypen der β -Lactamasen zu suchen.
7. Der klinisch wichtigste Resistenzanstieg wurde beim häufig in der Zahnarztpraxis verordneten Clindamycin beobachtet. Hier erfolgte eine Zunahme der Resistenzquote von 8,6%. Die Ursachen sind der kritiklose Einsatz der letzten 20 Jahre, wie auch die nicht selten zu geringe Dosierung des Präparats.
8. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können aus regionaler Sicht - mit gewissen Einschränkungen - die bekannten Antibiotika-Empfehlungen aufrechterhalten werden.

9. Aus Sicht der untersuchenden Klinik werden für die begleitende Antibiose dentogener Infektionen nach wie vor Penicillin G/V, Amoxicillin/Clavulansäure und Clindamycin favorisiert. Möglicherweise stellt Sultamicillin perspektivisch eine weitere antibiotische Alternative dar.
10. Im Hinblick auf die klinisch wichtige perspektivische Resistenzentwicklung sollten analoge Analysen in 5 spätestens jedoch in 10 Jahren unter normierten Entnahme- und Transportbedingungen erfolgen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Just
Vorname: Louise
Geburtsdatum/-ort: 18.Mai 1980, Halle
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Mail: louise.just@uk-halle.de

Schulbildung

1986 - 1991 POS Wilhelm Köhn
1991 - 1998 Thomas-Müntzer-Gymnasium (Abitur)

Beruflicher Werdegang

Sep 1998 - Jul 1999 Praktikum am neuen Theater und Opernhaus Halle
(Bühnenbildassistentin)

Sep 1999 - Jan 2003 Berufsausbildung an der staatlichen Zeichenakademie
Hanau, Fachrichtung: Goldschmied
Abschluss: Gesellenprüfung als Goldschmiedin

Mär 2003 - Jun 2003 Stipendium der Leonardo da Vinci - Stiftung für einen
Arbeits- und Weiterbildungsaufenthalt an der
Le Arti Orafe in Florenz, Italienisch-Lehrgang

Nov 2003 - Juni 2009 freie Mitarbeiterin des Mitteldeutschen Rundfunks

Okt 2004 - Nov 2009 Studiums der Zahnmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Abschluss: Staatsexamen und Erhalt der Approbation als
Zahnärztin

Jan 2010 - Dez 2010 Vorbereitungsassistentin, einschließlich
allgemein- zahnärztlicher Tätigkeit, am Universitäts-Klinikum
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in der
Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Jan 2011 - Mrz 2014 Weiterbildungsassistentin für Oralchirurgie am Universitäts-
Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in der
Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Apr 2014

Abschluss der Fachzahnarztprüfung für Oralchirurgie

seit Apr 2014

Weiterbeschäftigung als Fachzahnärztin für Oralchirurgie am
Universitäts-Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg in der Abteilung für Mund-, Kiefer-,
Gesichtschirurgie

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle, den 27.04.2015

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 27.04.2015

Danksagung

Für die Vergabe des interessanten Themas und das Engagement während der gesamten Promotionszeit möchte ich meinem Doktorvater Herrn apl. Prof. Dr. Dr. A.W. Eckert ganz herzlich danken.

Besonderen Dank richte ich auch an Frau PD Dr. U. Schumacher für die freundliche Zusammenarbeit und fachliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der mikrobiologischen Untersuchungen.

Mein herzlicher Dank gilt ebenso Frau Ingrid Haufe für ihre kompetente und geduldige Beratung bei statistischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Personen bedanken, insbesondere meinem lieben Freund Christian, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit mental begleitet und unterstützt haben.

Publikationen von Ergebnissen der Arbeit

Eckert AW, Just L, Wilhelms D et al. (2012) Odontogene Infektionen Teil I - zur Wertigkeit der Erregerbestimmung bei odontogenen Infektionen in der klinischen Routine. Wien Med Wochenschr 162:316-320

Eckert AW, Just L, Wilhelms D und Schubert J (2012)

Posterbeitrag: Neue Aspekte zur antimikrobiellen Therapie odontogener Infektionen.

62. Kongreß der DGMKG , 31.Mai bis 02. Juni 2012 in Freiburg im Breisgau

Eckert AW, Dauter K, Wilhelms D, Just L, Reich W (2013)

Odontogene Infektionen – Gefahr einer Resistenzentwicklung durch Anaerobier?

DZZ 68 (5) D20-D21