

Tab. 16 Resistenzen etablierter kieferchirurgischer Antibiotika gegen Streptokokken.

Antibiotikum	Resistenzquote in %
Penicillin G	0
Ampicillin	0
Doxycyclin	36,9
Erythromycin	20,9
Ciprofloxacin	37,5
Clindamycin	3,0
Cefotiam	0

Tab. 17 Resistenzen etablierter kieferchirurgischer Antibiotika gegen *Enterobacteriaceae*.

Antibiotikum	Resistenzquote in %
Ampicillin	90
Doxycyclin	76,2
Cefotiam	20
Ciprofloxacin	0
Imipenem	0
Meropenem	0

6. DISKUSSION

6.1. ABSZESSLOKALISATION, URSACHEN UND PATIENTEN ODONTOGENER INFEKTIONEN

Der perimandibuläre Abszess wurde bei 21 Patienten und damit am häufigsten diagnostiziert. Die eigenen Ergebnisse korrelieren hinsichtlich der Lokalisation mit denen anderer Autoren, welche bis Mitte der 90er Jahre in breit angelegten retrospektiven Analysen ebenfalls zumeist perimandibuläre Abszedierungen verzeichneten (Schulz 1981, Juhnke 1995, Dudek 1995). Abweichend von diesen Ergebnissen zeigte sich eine vergleichsweise hohe Anzahl ausgedehnter submuköser Abszesse (n=20), welche aufgrund von Begleiterkrankungen mit negativem Einfluß auf

das Immunsystem wie Diabetes mellitus unter stationären Bedingungen behandelt werden mußten. Eine generelle Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit der einschlägigen Literatur besteht hinsichtlich der für das Abszessgeschehen ursächlichen Zähne: Es waren vorwiegend die 1. und 2. Molaren im Unterkiefer. Frontzähne wurden nur in Einzelfällen als Ursache für einen odontogenen Abszess gefunden.

Männer waren prinzipiell häufiger betroffen. Der Altersgipfel dieser prospektiven Studie befand sich bei beiden Geschlechtern zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Dudek überein, wobei ebenfalls der Altersgipfel im 4. Dezenium gesehen wurde (Dudek 1995). Lediglich Juhnke (Juhnke 1995) beschrieb ein etwas jüngeres Patientenkollektiv, die meisten Patienten waren hier 20 bis 30 Jahre alt.

6.2. ERREGERSPEKTRUM ODONTOGENER INFEKTIONEN

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden bei 65 Patienten insgesamt 226 Keime nachgewiesen. Das entspricht durchschnittlich 3,65 Keimen pro Infektion. Dieser Wert stimmt mit den Ergebnissen anderer prospektiver Untersuchungen überein, liegt jedoch deutlich über dem eigener retrospektiver Analysen (Höhne et al. 1997, Eckert et al. 2000) und übertrifft auch die Ergebnisse einer katamnestischen Untersuchung der Göttinger Kieferchirurgie Anfang der 90er Jahre (Halling u. Merten 1992), wobei jeweils etwa 2 bis 3 Keime pro Infektion nachgewiesen werden konnten. Tabelle 17 zeigt die Anzahl der in verschiedenen Studien nachgewiesenen Erreger bei odontogenen Prozessen und verdeutlicht somit die Effektivität der eigenen Untersuchungen. Wie in einer vorangegangenen eigenen retrospektiven Betrachtung (Eckert et al. 2000) bereits gezeigt, untermauern diese Untersuchungsergebnisse einmal mehr die Bedeutung anaerober Spezies bei odontogenen pyogenen Infektionen: Bei etwa 40% der betrachteten Prozesse wurden kulturell ausschließlich Anaerobier nachgewiesen. Wurde früher bei odontogenen Infektionen in erster Linie aeroben Keimen eine ursächliche Beteiligung zugesprochen (Eckstein 1956), steht heute außer Frage, dass die aerob-anaerobe Mischinfektion dabei die Regel ist (Aderholt et al. 1980, Otten et al. 1984, Otten et al. 1998, Piesold et al. 1999). Die eigenen Ergebnisse präsentierten hauptsächlich aerob-anaerobe Erregergemische, wobei allerdings in etwa 12% der Fälle rein anaerobe Monoinfektionen verzeichnet werden konnten. Diese Untersuchungen stimmen mit denen der Jenaer Arbeitsgruppe überein, wobei odontogenen Prozessen ebenfalls in 12% der Fälle eine Monoinfektion vorlag (Eick et al. 2000). Während nach gegenwärtigem Kenntnisstand unter den aeroben Erregern orale Streptokokken, Staphylokokken und β -hämolyisierende Streptokokken eine

führende Rolle einnehmen, werden unter den anaeroben Arten vor allem Vertreter der gramnegativen Genera *Prevotella*, *Porphyromonas* (gelegentlich noch als *Bacteroides* bezeichnet) und *Fusobacterium* sowie von den grampositiven Anaerobiern hauptsächlich Vertreter des Genus *Peptostreptococcus* als klinisch relevant angesehen (Andrä u. Naumann 1985, Brook et al. 1996, Otten et al. 1998, Piesold et al. 1999).

Tab. 17 Vergleich der Anzahl isolierter Erreger bei odontogenen Infektionen.

Autor	Jahr	Anzahl der Probanden	Keime/Abszess
Aderholt	1981	50	3,6
Lewis	1986	50	3,3
Lewis	1993	49	4,26
Wade	1994	50	2,9
Külekci	1996	13	5,3
Sakamoto	1998	23	4,86
Kolokotronis	1999	30	3,73
eigene Daten	2003	65	3,65

Die Bedeutung anaerober Keime für odontogene Infektionen und auch das breite Spektrum nachgewiesener, zum Teil schwer anzüchtbarer anaerober Arten stimmt mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Autoren überein (Feifel et al. 1992, Halling u. Merten 1992, Wade et al. 1994, Brook et al. 1996, Külekci et al. 1996, Otten et al. 1998). Im Rahmen unserer Studie fanden sich im aeroben Bereich Staphylokokken und Streptokokken als häufigste Isolate, im anaeroben Bereich die grampositiven Gattungen *Peptostreptococcus*, *Actinomyces* und *Eubacterium* sowie die gramnegativen Genera *Prevotella*, *Porphyromonas* und *Fusobacterium*. Ähnliche Keimspektren wurden in den 80er Jahren von André (André u. Naumann 1985) sowie Lewis gefunden (Lewis et al. 1986), Piesold nannte in seiner jüngsten Veröffentlichung die Gattungen *Peptostreptococcus* und *Bacteroides* als häufigste anaerobe Isolate (Piesold et al. 1999).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Wade (Wade et al. 1994) fanden sich auch in unserer Untersuchung in größerem Ausmaß langsam wachsende grampositive, strikt anaerobe Stäbchen des Genus *Eubacterium*. Es wird diskutiert, dass die Gattungen *Eubacterium* und *Fusobacterium* im odontogenen Infektionsgeschehen interagieren und dadurch eine Kombination von grampositiven und gramnegativen obligaten Anaerobiern mit erhöhtem pathogenetischem Potenzial darstellen (Wade et al. 1994). Dass sporenlosen anaeroben Stäbchen des Genus *Eubacterium* bei

odontogenen pyogenen Infektionen bzw. pyogenen Prozessen im Mundbereich eine wesentlich größere als bisher angenommene Bedeutung zuzumessen ist, belegten bereits die Untersuchungen von von Konow (von Konow et al. 1981), Otten (Otten et al. 1987), Jousimies-Somer (Jousimies-Somer et al. 1993), Wade (Wade et al. 1994) sowie Lewis (Lewis et al. 1995). Offenbar haben in der Vergangenheit die Schwierigkeiten bei der Kultivierung und Identifizierung dieser Anaerobier dazu beigetragen, dass ihre Bedeutung nicht richtig erkennbar war (Wade et al. 1994). Immerhin konnte bereits durch Otten (Otten et al. 1987) gezeigt werden, dass Eubakterien nach Zahnextraktionen auch in Blutkulturen nachweisbar sind. Bei diesen Untersuchungen konnte das Genus *Eubacterium* bei 21% der Patienten isoliert werden. Der Anteil von Vertretern der Gattung *Eubacterium* betrug im Rahmen der eigenen prospektiven Analyse 29%.

Dass die Anaerobiergattungen *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* und *Prevotella* auch bei anderen Infektionsgeschehen der Mundhöhle zu finden waren, zeigten die Untersuchungen von Rajasuo (Rajasuo et al. 1996) bei 31 jungen Männern mit dem klinischen Bild einer Tonsillitis. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte ferner feststellen, dass sich in infizierten als auch symptomlosen Parodontaltaschen des dritten Molaren mit *Corynebacterium species*, *Prevotella denticola*, *Capnocytophaga species*, *Peptostreptococcus anaerobius* und *Lactobacillus species* Keime fanden, die auch am odontogenen Infektionsgeschehen beteiligt sind. Im Rahmen parodontologischer Keimspektrumanalysen wurden von verschiedenen Autoren Vertreter der Genera *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* und *Porphyromonas* gefunden (Kleinfelder u. Müller 1998, van Winkelhoff et al. 1997, Eick et al. 1998). Bei nekrotischer Pulpa konnten durch Sato und Mitarbeiter (Sato et al. 1992) einige anaerobe Spezies nachgewiesen werden, welche ebenfalls an odontogenen Prozessen beteiligt sind. Bei den gefundenen Spezies handelte es sich um *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Veillonella* und *Fusobacterium* (Sato et al. 1992 und 1993, Drucker et al. 1997). Damit wird deutlich, dass sowohl parodontalpathogentisch relevante Genera als auch die Flora in nekrotischen Pulpen für das odontogene Infektionsgeschehen ursächlich sein können. Anhand dieser Untersuchungen und dem umfassenden Bericht von Hof (Hof 1999) kann gesagt werden, dass in der Mundhöhle eine stabile, dort ansässige, d.h. *residente* Keimflora existiert. Dabei ist es in der Tat möglich, dass durch Kontaminationen auch noch weitere, so genannte *transiente* Keime im Mund zu finden sind. Typische transiente Keime sind *Clostridium species*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* und *Streptococcus faecalis* (Dörtbudak 1999). Diese Erreger wurden bei den eigenen Untersuchungen erwartungsgemäß nicht bzw. lediglich vereinzelt in Form einer Kontamination gefunden. Prinzipiell ist die bakteriologische Homöostase in der

Mundhöhle äußerst stabil. Durch die Produktion antimikrobieller Stoffe vermögen es die residenten Keime mit Erfolg, sich gegen diese Kontaminationsflora durchzusetzen. Die Keime der residenten Flora bilden antimikrobielle Stoffe, indem sie durch spezielle Plasmide Bacteriocine und Lantibiotika kodieren. Erstere sind kurze Peptidketten, welche die Zytoplasmamembran permeieren und durch Degradation die mRNA und DNA irreversibel schädigen. Die Lantibiotika wirken rasch bakterizid auf eine Reihe verschiedener Bakterien (Hof 1999). Eine exakt definierte und konstante Flora im Mund- und Zahnbereich gibt es zwar nicht, sie variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation (Marsh 1991). Unter den insgesamt mehr als 400 apathogenen und pathogenen Keimarten fanden sich alle, die auch bei den vorliegenden odontogenen Infektionen ursächlich waren. Im Rahmen dieses bakteriellen Gleichgewichts gibt es neben der Eliminierung derartiger Kontaminationskeime aber auch symbiotische Effekte (Hof 1999). Verschiedene solche synergistische Effekte sind beschrieben worden, deren Grundlagen im allgemeinen einerseits die Bereitstellung von Nährstoffen durch bakterielle Stoffwechselprodukte und andererseits eine Veränderung der Mikroumgebung für verbesserte Überlebens- und Proliferationsbedingungen sind (Rotstein 1993). Einen guten Überblick über das Zusammenwirken verschiedener oraler Keime gibt Otten (Otten et al. 1998). Abbildung 12 (siehe Seite 40) zeigt eine schematische Darstellung des bakteriellen Synergismus oraler pathogener Erreger, die für das Fortschreiten odontogener Eiterungen verantwortlich sind. Der hohe Anteil anaerober Erregergemische bei odontogenen Infektionen unterstützt die bereits vor 20 Jahren gemachte Annahme eines Wandels des Erregerspektrums in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Entzündung. In der Frühphase eines Abszesses liegen demzufolge aerob-anaerobe Erregergemische vor, wobei die aeroben Streptokokken durch den Sauerstoffverbrauch das anaerobe Milieu schaffen. Es schließt sich dann eine rein anaerobe Spätphase des Abszesses an (Aderholt et al. 1980). Gestützt wird diese Hypothese durch die Untersuchungen am Tiermodell und der darin bestätigten Induktion von Abszessen durch aerobe Streptokokken als alleinige pathogen relevante Erreger (Aderholt et al. 1980, Westphal 1984, Gill u. Scully 1988). Außerdem wurde aber auch eine direkte Schädigung und Suppression der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) beschrieben, so dass neben dem Sauerstoffverbrauch auch Schädigungen der zellulären Abwehr für eine spätere, rein anaerobe Flora bedeutsam sind (Nagashima 1999).

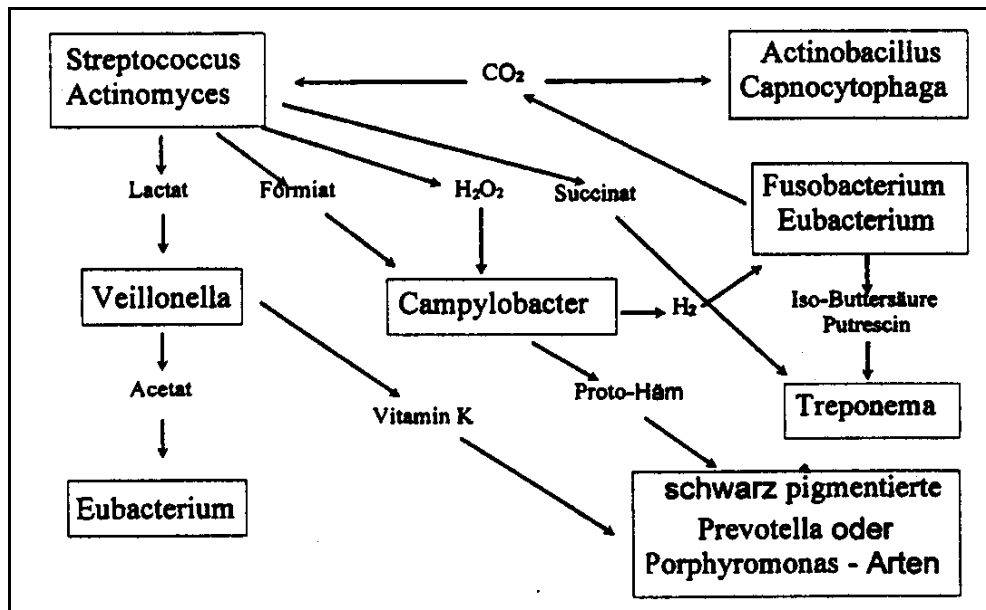


Abb. 12 Schematische Darstellung des bakteriellen Synergismus bei odontogenen Infektionen (übernommen aus Otten et al. 1998).

Mittlerweile ist die infektionsepidemiologische Grundlagenforschung so weit fortgeschritten, um an Tiermodellen bakterielle Synergismen verdeutlichen zu können. Kuriyama und Mitarbeiter (Kuriyama et al. 2000) zeigten bei odontogenen Infektionen den aerob-anaeroben Synergismus zwischen *Streptococcus constellatus* und *Fusobacterium nucleatum*. Hierbei wurde am Mausmodell beim Auftreten beider Erreger eine deutlich höhere Virulenz registriert (Nagashima et al. 1999). Ähnliche Synergismen existieren für *Streptococcus constellatus* und *Peptostreptococcus micros*, welche beide auch im Tiermodell allein Abszesse auslösen können. Diese Untersuchungen sind außerdem für die Pathogenese odontogener Infektionen interessant, zumal die genannten Erreger im Sinne einer echten Monoinfektion pyogene Infektionen im MKG-Bereich auslösen und unterhalten können (Kuriyama et al. 2000). Damit werden auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie dahingehend gestützt, dass es sich in der Tat um echte anaerobe Monoinfektionen handelt, ohne dass durch das Fehlen schwer anzüchtbarer Keime beziehungsweise infolge eines inadäquaten Transports zum mikrobiologischen Labor weniger strikt anaerobe Stämme kultiviert werden konnten und somit eine anaerobe Monoinfektion vorgetäuscht würde. Hohe pathogenetische Potenziale bestanden auch für Vertreter der Genera *Prevotella* und *Porphyromonas*. *Prevotella intermedia* und *Porphyromonas gingivalis* verursachten als eine rein anaerobe Kombination nekrotische Prozesse, welche sich dann rasch ausbreiteten. Im reinen anaeroben Bereich ist auch die Kombination von *Prevotella oris* und *Fusobacterium nucleatum* als Synergismus mit starkem pathogenetischen Potenzial bezeichnet worden (Kuriyama et al. 2000). Diese

Untersuchungen unterstützen die bereits erwähnte, von mehreren Autoren gestellte Hypothese einer aeroben Frühphase im Abszessgeschehen in der Weise, dass die genannten Spezies *in vitro* als alleinige Erreger eine eitrige Infektion unterhalten können.

Die Kenntnis der in der Mundhöhle vorherrschenden normalen Flora und die jeweilige antibiotische Effektivität ist außer für den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen und den Zahnarzt auch für den Internisten von Interesse. Neben dem derzeitigen Stand zur Endokarditisprophylaxe (Dajani 1998) existieren aus kardiologischer Sicht einige Endokarditisformen, bei denen mikrobiologisch Erreger neben dem bekannten *Streptococcus viridans* nachgewiesen wurden, die Teil der Mundhöhlenbesiedelung sind. So berichteten Huang und Mitarbeiter (Huang et al. 1998) in ihrer Einzelkasuistik über eine Endokarditispatientin mit mikrobiologischem Nachweis von *Actinomyces meyeri* infolge einer erkannten Parodontalerkrankung. Eine ähnliche, durch *Actinomyces viscosus* hervorgerufene Endokarditis wurde von Kamal (Kamal 1998) publiziert. Die antibiotische Therapie konnte in diesem Falle erfolgreich mit Ceftizoxim und Ceftriaxon durchgeführt werden. Derartige Ausbreitungstendenzen von *A. meyeri* weit über das Gebiet des MKG-Chirurgen oder des HNO-Einzugsbereiches hinausgehend sind auch von anderen Autoren beschrieben worden, wobei als Infektionslokalisationen neben Haut und Weichgewebe Lunge, Leber, Gehirn und sogar Knochen genannt wurden (Apotheloz u. Regamey 1996, Liaudet et al. 1996).

Auch auf dem Gebiet der Herzchirurgie ist über Infektionen durch pathogene Keime der Mundhöhlenflora berichtet worden. Es wurden eine Infektion eines Aortenklappenersatzes durch *Prevotella species* (Quaglio et al. 1999) als auch die Beteiligung von *Peptostreptococcus species* und *Propionibacterium acnes* bei einem infizierten Aortenaneurysma erwähnt (Brook u. Frazier 1999).

Kariös zerstörte Zähne stellen aber auch bei Patienten mit einer allgemein gestörten Abwehrfunktion wie bei Diabetes mellitus oder Immunsuppression die Eintrittspforte dar, durch welche Keime der Mundhöhlenflora Infektionen außerhalb des stomatognathen Systems induzieren (Moreira et al. 2000). Diese Autoren beschrieben eine durch das anaerobe, grampositive, sporenlose, diphteroide Bakterium *Propionibacterium acnes* hervorgerufene Endokarditis bei erfolgter Lebertransplantation. Offensichtlich kann *P. acnes* somit als Teil der Standortflora von Haut und Schleimhäuten im Falle einer geschwächten Abwehrlage des Patienten pathogenetische Bedeutung für entzündliche Erkrankungen auch außerhalb des MKG-Bereiches erlangen. Ebenfalls klinisch nicht unerheblich ist der Fallbericht über eine durch *Capnocytophaga species* bedingte Sepsis mit letalem Ausgang bei einem immunsupprimierten Patienten bei bekannter Waldenström-Makroglobulinämie (Guzman et al. 1998). *Capnocytophaga*, gewöhnlicherweise auch Bestandteil der

residenten Flora im Mund mit oder ohne Vorliegen einer Parodontopathie, kann bei Tumorpatienten des hämatopoetischen Systems und dementsprechender Immunsuppressiva-Applikation zu Bakteriämien mit fatalem Ausgang führen. Außerdem werden von diesen Keimen Faktoren produziert, die sowohl die Motilität neutrophiler Granulozyten als auch die Chemotaxis inhibieren können (Guzman et al. 1998). Mittlerweile existieren auch Berichte über eine Endokarditis mit Vasculitis und Glomerulonephritis, die durch den gramnegativen Erreger *Actinobacillus actinomycetemcomitans* verursacht wurden (Steitz et al. 1998), welcher in der Zahnmedizin als Leitkeim der juvenilen Parodontitis bekannt ist. Obgleich die Diskussion aller derartiger Einzelberichte den Rahmen dieser Arbeit eindeutig sprengen würde, so ist aber die Kenntnis des Erregerspektrums und der Resistenzlage oraler Erreger auch außerhalb der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie von therapeutischem Interesse. Damit wird auch aus interdisziplinärer Sicht der Wert dieser aktuellen Ergebnisse ersichtlich. In der Zukunft sind an dieser Stelle sicher auch weiterführende Kooperationen zu erwarten.

Das gefundene breite Spektrum anaerober Spezies beruht auf korrekten Entnahme- und Transportbedingungen. Schon Anfang der 80er Jahre empfahl Westphal die Punktion des noch geschlossenen Abszesses mittels einer großlumigen Kanüle unter aseptischen Bedingungen und eine Transportzeit in das mikrobiologische Labor von maximal 4 Stunden (Westphal 1984). Diese Vorgehensweise machte es möglich, die am Infektionsprozess beteiligten Erreger bestimmen zu können. Dies ist auch der Grund, weshalb in dieser aktuellen prospektiven Untersuchung Staphylokokken nur vereinzelt im Keimspektrum nachgewiesen wurden. Sie spielen am pathogenetischen Prozess der odontogenen Infektion lediglich als Kontaminanten oder bei einer Superinfektion im Rahmen einer gleichzeitig vorliegenden Immunsuppression eine Rolle.

Eine weitere Grundlage für die mittlerweile im mikrobiologischen Labor anzüchtbare Vielfalt an pathogenetisch relevanten Erregern bei odontogenen Entzündungen ist durch die moderne mikrobiologische Diagnostik bedingt. Hier ist an erster Stelle die korrekte Erregeranzucht zu erwähnen. Nur bei einer 7 bis 10-tägigen strikt anaeroben Inkubation können auch langsam wachsende, strikt anaerobe Spezies kultiviert werden (Schmidt et al. 1995). Außerdem stützt sich die moderne Taxonomie u. a. auch auf fermentative Leistungen der einzelnen Keime. Dadurch lassen sich die am Infektionsprozess beteiligten Erreger bis zur einzelnen Spezies differenzieren. Insgesamt sollte also nicht von einem Wechsel des Erregerspektrums beim odontogenen Infektionsprozess gesprochen werden, vielmehr erscheint das heute kultivierbare Erregerspektrum im Vergleich zu den Ergebnissen der 80er Jahre infolge

der deutlich verbesserten mikrobiologischen Diagnostik als wesentlich breiter (Storoe et al. 2001). Es ist auch zu erwarten, dass in Zukunft unter Einsatz von neuen, kulturunabhängigen Verfahren wie der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) weitere taxonomische Neueinordnungen beziehungsweise Änderungen erfolgen werden (Wade et al. 1997).

6.3. ANTIBIOTIKARESISTENZ BEI ODONTOGENEN INFEKTIONEN

Noch Mitte der 80er Jahre wurde Penizillin als Mittel der Wahl zur begleitenden antibiotischen Therapie odontogener pyogener Prozesse angesehen, da es in der Regel auch bei oralen anaeroben Erregern hochwirksam war (von Konow et al. 1981, Abel 1985, Vinzenz et al. 1985). Nach den neuesten mikrobiologischen Erkenntnissen spielen sich die Resistenzentwicklungen bei odontogenen Weichteilinfektionen, wie eingangs bereits beschrieben, vor allem im anaeroben gramnegativen Bereich ab (King et al. 1999). Penizilline sind aufgrund ihrer großen therapeutischen Breite auch heute noch bis auf einige Einschränkungen das Mittel der ersten Wahl in der begleitenden Antibiose odontogener Infektionen (Al Nawas 2001). Diese Einschränkungen umfassen beim Standardpräparat Penizillin G allerdings die bekannten Therapielücken bei den Penizillinasebildnern und den damit vorwiegend gramnegativen Keimen (Hotz 1988). Die intravenöse Applikation von 10 Mega Penizillin G lässt einen Serumspiegel in einer Dimension vom 400 E/ml erreichen, wodurch auch Keime im gramnegativen anaeroben Bereich eliminiert werden (Hotz 1988).

Gemessen an den Ergebnissen verschiedener Studien kann gesagt werden, dass aus nationaler und internationaler Sicht im Einzugsgebiet der halleschen Kieferklinik eine niedrige Resistenz gegenüber Antibiotika existiert. Es ist bekannt, dass der qualitative und quantitative Antibiotikaeinsatz sich nachhaltig auf das zu erwartende Resistenzverhalten auswirkt (Tschäpe 1997). Somit können die einzelnen Erreger nur ihre Existenz behaupten, indem sie resistente Varianten entwickeln. Dieser Selektionsdruck kann somit als wichtigster pathogenetischer Mechanismus bei der Entwicklung bakterieller Resistenzen betrachtet werden. Dies bedeutet, dass im klinischen Alltag die Art und die Anzahl des Antibiotikaeinsatzes hinsichtlich einer möglichen Resistenzentwicklung von entscheidender Bedeutung sind. Verglichen mit anderen europäischen Staaten wie Spanien oder auch Italien (Baquero 1996) ist der Einsatz antibiotischer Substanzen in Deutschland allgemein und speziell an der untersuchenden Klinik aber als zurückhaltend zu bezeichnen. Dieser kritische Einsatz von Antibiotika ist somit die wichtigste Grundlage für die aus regionaler und internationaler Sicht gute Effektivität der meisten Antibiotika an der Universitätsklinik

und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Das hier erwähnte Problem einer ausgesprochen hohen Antibiotikaresistenz in Spanien ist einerseits durch eine großzügige Verschreibung von antibiotischen Substanzen bei nicht immer eindeutig gegebener Indikation iatrogen bedingt, andererseits konnte aber auch der Gebrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin und im Tierfutter bestätigt werden. Aus mikrobiologischer Sicht entstehen die Probleme dadurch in der Weise, dass durch einmal vorhandene resistente Varianten ein Pool für die bakterielle Vermehrung gegeben ist. Es kommt folglich zur Kolonisation resistenter Varianten im Patienten. Weiterhin darf nicht außer Acht gelassen werden, dass dadurch ein Reservoir für Resistenzgene besteht (Baquero 1996). Diese Aussagen konnten durch eine Studie an 20 Probanden bestätigt werden, welchen innerhalb von 5 Wochen immer Penizillin in Form einer einmaligen Applikation verabreicht wurde. Als Folge der Antibiotikagabe wurde eine Erhöhung der Penizillinresistenz beobachtet (Flemming et al. 1990).

Seit Beginn der Resistenzüberwachung zeigte sich, dass im anaeroben Bereich kaum Resistenzen bei grampositiven Genera beobachtet wurden. Die gefundenen Resistenzquoten gegen Penizillin betragen somit weniger als 10%. Im anaeroben gramnegativen Bereich wurden allerdings Resistenzquoten von bis zu 60% registriert (Heimdahl et al. 1980, Labriola et al. 1983, Quale et al. 1987, Lewis et al. 1995). Auch in den vorliegenden Untersuchungen fanden sich bei den Penizillinen selten Resistenzen im grampositiven anaeroben Bereich. Wesentlich häufiger traten Resistenzen bei den gramnegativen Anaerobiern, vornehmlich bei Vertretern des Genus *Prevotella*, auf (siehe Tabelle 11).

Die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen die klinisch wichtigste Gruppe der β -Lactamantibiotika bei odontogenen Infektionen fokussierte sich in den letzten Jahren hauptsächlich auf die gramnegativen anaeroben Genera *Prevotella*, *Porphyromonas* und *Fusobacterium*. Als Resistenzmechanismen gegen diese Antibiotika wurden Bindungsproteine von niedriger Affinität, Permeabilitätsstörungen, vor allem aber die Produktion von β -Lactamasen genannt (Rasmussen et al. 1997). In einer neueren Veröffentlichung ging die Jenaer Arbeitsgruppe von etwa 22% Anaerobiern aus, die β -Lactamasen synthetisieren können. Auch hier herrschte Übereinstimmung, dass verhältnismäßig wenig grampositive Anaerobier dieses Enzym zu bilden vermögen, wohingegen 30% des Genus *Fusobacterium* zur Produktion derartiger β -Lactamasen befähigt sind (Eick et al. 2000). Diese Autoren stützen die hier gefundenen eigenen Ergebnisse insofern, als auch bei ihren Untersuchungen Resistenzen durch die Bildung von β -Lactamasen bei den grampositiven anaeroben Spezies nicht beziehungsweise lediglich vereinzelt auftraten. Für eine klinisch effektive Resistenzüberwachung ist es wichtig zu wissen, dass allerdings alle gramnegativen

Keime in der Lage sind, eine speziesspezifische chromosomale β -Lactamase zu bilden (Bush 1989/a). Mittlerweile sind die β -Lactamasen hinsichtlich ihrer Wirkung auf Antibiotika in vier Gruppen mit einzelnen Untergruppen genau klassifiziert (Bush 1989/b). Für den kieferchirurgischen Kliniker ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, dass der überwiegende Teil der im odontogenen Infektionsprozess involvierten β -Lactamasen durch Clavulansäure hemmbar ist (Bush 1989/b+c). Somit erklärt sich auch die gute antibiotische Effektivität des Kombinationspräparates Amoxicillin/Clavulansäure, welches in diesen Untersuchungen bei den Anaerobiern keine Resistenzen zeigte (vergl. Abbildung 8). Damit ist der klinische Wert dieses Präparates unbestritten, obgleich in der Literatur zum Teil erhebliche Leberfunktionsstörungen als nicht unwesentliche Nebenwirkungen beschrieben worden sind (Gresser 2002). Die genannten Leberfunktionsstörungen wurden eindeutig durch den Einsatz der Clavulansäure begründet, und somit sollte der Einsatz des Kombinationspräparates nach den Empfehlungen der Literatur nur nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erfolgen (Gresser 2002). Die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure ist bei den odontogenen Weichteilinfektionen im Hinblick auf die zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen, insbesondere beim Vorliegen einer gleichzeitigen Immunsuppression oder auch mehrfacher Penizillingabe in der Anamnese, auch unter Kenntnis des genannten Risikos durchaus als gerechtfertigt anzusehen.

Die umfangreichen Studien des Wadsworth Anaerobe Laboratory in Los Angeles befassten sich mit Resistenztestungen gegen am odontogenen Entzündungsprozess pathogenetisch relevante gramnegative anaerobe Erreger der Gattungen *Porphyromonas*, *Prevotella* und *Fusobacterium* (Wexler et al. 1997). Beim Genus *Porphyromonas* wurden hohe Empfindlichkeiten (>95%) bei den Präparaten Amoxicillin/Clavulansäure, Azithromycin und einigen neueren Gyrasehemmern verzeichnet. Bei den Gattungen *Fusobacterium* und *Prevotella* fand sich eine entsprechend hohe antibiotische Effektivität auch bei Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin und Metronidazol. Der antibiotische Erfolg der in der MKG-Chirurgie bestens etablierten Tetracycline wurde, mit Ausnahme der Fusobakterien, lediglich als mäßig (50 - 70%) bezeichnet (Wexler et al. 1997). Auch mit den eigenen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass die Entwicklung bakterieller Resistenzen vor allem im anaeroben gramnegativen Bereich zu suchen ist (vergl. Tabelle 11). Es erscheint daher sinnvoll, im Hinblick auf eine klinikseigene Resistenzüberwachung diese auf die entsprechenden anaeroben gramnegativen Genera zu fokussieren.

Das zu den Tetracyclinen zählende Doxycyclin präsentierte in den eigenen Untersuchungen eine Globalresistenz von 16,7% und im anaeroben Bereich mehr als

9% resistenter Stämme. Die Resistenz ist im bakteriellen Genom in Form der *tetQ*-Gene verankert (Rasmussen u. Tally 1997, Walker u. Bueno 1997). Bei den relevanten Mundhöhlenkeimen traten derartige *tetQ*-Gene vor allem in der pathogenetisch bedeutsamen sog. *Bacteroides-Prevotella*-Gruppe auf (Walker und Bueno 1997). Diese Erkenntnis ist auch für das eigene Erregerspektrum interessant, zumal Vertreter des Genus *Prevotella* bei odontogenen Abszessen immerhin 46 mal isoliert werden konnten. Dabei sollte insbesondere bedacht werden, dass eine bekannte, recht schnelle Verbreitung derartiger Resistenzgene innerhalb des Genus *Prevotella*, aber auch im Sinne eines Transfers auf andere Gattungen, die Resistenzsituation gegen Tetracycline nicht unbedingt verbessern wird. Somit ist zu erwarten, dass die Resistenzquote des Doxycyclins möglicherweise bei weiterer Anwendung des Präparates im anaeroben Bereich deutlich höher als 10% betragen könnte. In der Konsequenz sprechen somit neben der lediglich bakteriostatischen Wirkungsweise des Doxycyclins auch die Resistogramme dagegen, dieses Antibiotikum zum heutigen Zeitpunkt als ein Therapeutikum der ersten Wahl bei odontogenen Weichteilentzündungen zu bezeichnen. Aus klinischer Sicht ist jedoch zu beachten, dass bei der Spezies *Prevotella intermedia* neben den *tetQ*-Genen gleichzeitig β -Lactamasen kodierende Gene existieren können. Diese wurden zumeist als *cepX*-Gene bezeichnet. Somit ist auch zu erklären, warum innerhalb des Genus *Prevotella* durchaus gleichzeitige Resistenzen gegen Penizillin, Cephalosporine sowie auch gegen Tetrazykline bestehen können (Walker u. Bueno 1997). Insgesamt konnte klar herausgestellt werden, dass sowohl pigmentierte aber auch die nicht pigmentierten Vertreter des Genus *Prevotella* in großem Maße β -Lactamasen produzieren. Ein Anstieg der Produktion dieses Enzyms wurde als Folge des Einsatzes von Antibiotika beobachtet (Kuriyama et al. 2000). Damit kann als sicher gelten, dass die vergleichsweise niedrigen Resistenzquoten im Einzugsbereich der eigenen Klinik, auch innerhalb der einzelnen Gattungen, hauptsächlich auf den bisher kritischen Antibiotikaeinsatz zurückzuführen sind. Es ist damit zu rechnen, dass in Zukunft infolge eines höheren qualitativen und quantitativen Antibiotikaverbrauchs die Resistenzen im anaeroben gramnegativen Bereich schneller als bisher erwartet ansteigen können.

Ähnlich erhöhte, zum Teil deutlich über 15% liegende Resistenzquoten konnten am eigenen Krankengut gegen Metronidazol bei einer prospektiven Studie an 43 Patienten mit odontogenen Infektionen registriert werden (Eckert 2002). Die Ursache für diese deutlichen Resistenzzunahmen im anaeroben Bereich sind in der vermehrten lokalen Anwendung des Metronidazols in der Parodontologie bei rezidivierenden Tascheninfektionen zu suchen (Carl u. Carl 2001). Zwar konnten durch den lokalen

Einsatz von Metronidazol hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Sulkusflüssigkeit mit entsprechend guten klinischen Erfolgen erzielt werden (Stelzel et al. 2001), jedoch kommt es bei einer derartigen lokalen Therapie mit antimikrobiellen Mitteln in der Mundhöhle durch Diffusionsprozesse zu systemischen Konzentrationen, die dann weit unter den Hemmkonzentrationen liegen. Wenngleich eine Begünstigung der Entwicklung bakterieller Resistenzen durch diesen Therapieansatz noch nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden konnte, so sollte dennoch immer im Hinblick einer Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen diese antimikrobielle Lokalbehandlung durch eine systemische Applikation ergänzt werden.

6.4. NICHT ODONTOGENE WEICHTEILINFEKTIONEN

6.4.1. ERREGERSPEKTRUM

Obgleich aussagekräftige Veröffentlichungen zur Lokalisation postoperativer Infektionen in der plastischen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie existieren (Fialkov et al. 2001), gibt es allerdings kaum Untersuchungen zu kieferchirurgisch relevanten Keimspektren und der daraus rekrutierenden Antibiotikastrategie. Die Ergebnisse zur Thematik „Weichteilinfektionen im MKG-Bereich“ sind daher aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht um so mehr von nicht zu unterschätzender Bedeutung, zumal diese Studie prospektiv und unter normierten Entnahme- und Transportbedingungen des mikrobiologischen Materials erfolgte. Der Blick auf die erhaltenen Keimspektren verdeutlicht: Im Vergleich zu den odontogenen Infektionen liegen prinzipiell andere Keimspektren zugrunde. Während die odontogenen Infektionen aerob-anaerobe Erregergemische darstellen, so dominieren bei den nicht odontogenen postoperativen Weichteilinfektionen eindeutig aerobe Spezies das mikrobiologische Spektrum. Betrachtet man die Keimspektren im Detail, so zeigt sich auch bei unseren Untersuchungen eine deutliche Dominanz grampositiver Kokken, aber auch die Erregergattungen *Pseudomonas* und Vertreter der Familie der *Enterobacteriaceae* sowie nicht-fermentative gramnegative Bacilli konnten häufig isoliert werden (Sahm et al. 2001, Karlowski et al. 2002). Die Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit den Untersuchungsbefunden der Mainzer Universitätsklinik, aber auch mit südamerikanischen Erhebungen zu Weichteilinfektionen überein (Al-Nawas et al. 2000, Sader et al. 2002). Die Ursachen für die deutlich vom odontogenen Infektionsprozess abweichenden Keimspektren werden auf eine Selektion der Keime infolge vorangegangener Antibiotikagaben beziehungsweise im Rahmen einer Immunsuppression infolge Radiatio oder auch Chemotherapie gesehen, so dass bei

Weichteilinfektionen durchaus mit ungewöhnlichen Erregern zu rechnen ist (Fowalzny u. Hickel 2002, Sakhnini et al. 2002).

Von größerem klinischem Interesse ist die Resistenzsituation gegen etablierte Antibiotika in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Auch hier zeigen sich zu den Erfahrungen bei odontogenen Infektionen deutliche Unterschiede. Dies ist einerseits durch den vergleichsweise hohen Anteil an Staphylokokken bedingt, welche zumeist eine Primärresistenz gegen Penizilline zeigen (Hotz u. Singer 1985). Die neuesten Multizenterstudien Nord- und Mittelamerikas weisen neben der Familie der *Enterobacteriaceae* auf zahlreiche Isolate der Genera *Pseudomonas* sowie auch *Acinetobacter* hin (Kirby et al 2000, Sader et al. 2002). Innerhalb der klinisch bedeutsamen *Enterobacteriaceae* produzieren die Vertreter der Gattungen *Klebsiella* und *Enterobacter* β -Lactamasen mit erweitertem Spektrum (sogenannte Extended Spectrum Beta-Lactamasen = ESBL), welche auch Cephalosporine der dritten Generation wie Ceftriaxon zu inaktivieren vermögen (Lausova et al. 1997, Verma et al 2001, Ferrara et al. 1998, Spanu et al. 2002, Bujdakova et al. 2001, Bouza et al. 2002). Neben den zum Teil erheblichen Resistenzquoten gegen etablierte Antibiotika wie Penizillin, Ampicillin und einige Cephalosporine ist aber auch zu erwähnen, dass die Resistenzentwicklungen in dem wichtigen Bereich der oben genannten Familie der *Enterobacteriaceae* durch Transformation und Konjugation (Piddock et al. 1997, Levenstein-Van Hall et al. 2002), aber auch durch Plasmide (Blahova et al. 1998) realisiert werden können. Auch in diesem Bereich sind hinsichtlich der Resistenzentwicklungen geographische Unterschiede bekannt (Osterblad 1999), so dass die gefundenen Resistenzen an unserer Klinik derzeit nicht besorgniserregend, aber dringend zu überwachen sind.

Die β -Lactamasen mit erweitertem Spektrum der Genera *Enterobacter* und *Klebsiella*, beides nicht zu unterschätzende pathogenetisch relevante Erreger bei nosokomialen Infektionen nach umfangreichen Weichteileingriffen im MKG-Bereich und möglicherweise sich anschließendem intensivmedizinischem Aufenthalt, sind für die Resistenzen gegen zahlreiche „Breitspektrumantibiotika“ inklusive einiger Cephalosporine verantwortlich (Bouza et al. 2002). Somit überraschen auch die zum Teil hohen Resistenzquoten gegen etablierte Antibiotika wie Ampicillin, Amoxicillin, aber auch gegen Amoxicillin-Clavulansäure nicht (Bouza et al. 2002). Vertreter des nicht fermentativen gramnegativen Bacillus *Acinetobacter* zeigen als typische Hospitalkeime intensivmedizinischer Einrichtungen teilweise hohe Resistenzen gegen gängige Antibiotika wie Piperacillin, Aminoglykoside und auch Cephalosporine (Echeverria et al. 1997). Eine mögliche, effektive Applikation von Antibiotika bei den Vertretern der Gattung *Enterobacter* scheint, wie auch bei einigen weiteren Erregern, in den Fluorchinolonen der neuesten Generationen zu liegen (Kirby et al. 2000, Blondeau

et al. 2002). Hierbei wird eine schrittweise Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen diese Antibiotika beschrieben (Navarro Risueno et al. 2002). Die wesentlichen Resistenzmechanismen gegen die klinisch wichtigen gramnegativen nicht-fermentativen Erreger wie *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* und *Pseudomonas* sind verminderte Membranpermeabilitäten, aber auch induzierbare Cephalosporinasen und speziell gegen Carbapenem aktive β -Lactamasen sowie Antibiotika-Efflux-Pumpen (Hancock et al 1998, Afzal-Shah et al. 2001). Gleichzeitig sind derartige Resistenzentwicklungen im Sinne des Selektionsdruckes auf eine zum Teil massive Applikation von Carbapenemen im intensivmedizinischen Bereich zurückzuführen (Das et al. 2002).

Was die antibiotische Effektivität gegen diese klinisch problematischen gramnegativen Aerobier betrifft, so ist erfreulicherweise in den letzten drei Jahren keine Zunahme an Resistenzen verzeichnet worden (Karlowsky et al. 2002). Die in zahlreichen nord- und mittelamerikanischen Studien gefundenen hohen Anteile an gramnegativen aeroben Keimen können auch mit unserer Untersuchung bestätigt werden. Neben der Erregerfamilie der *Enterobacteriaceae* fanden sich in den mikrobiologischen Isolaten nach Weichteilinfektionen auch Vertreter der Genera *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* und *Pseudomonas*.

Eine Antibiotikaempfehlung für den kieferchirurgischen Einsatz zu formulieren, ist anhand der für detaillierte Resistenzaussagen zu geringen Anzahl an Isolaten im gramnegativen aeroben Bereich nicht einfach. Bei vorwiegend plastisch-chirurgischen Eingriffen im Gesichts- und Halsbereich, also Eingriffen an der äußeren Haut, sollten im Hinblick auf die Dominanz grampositiver Kokken β -Lactamantibiotika mit hoher Staphylokokkenaktivität (Dicloxacillin = Dichlor-Stapenor®, Flucloxacillin = Staphylex®) bevorzugt werden (Simon u. Stille 1985, Ruef 2002). Wenngleich im Hinblick auf die Resistenzen auch bei nicht odontogenen postoperativen Weichteilinfektionen die gezielte Antibiose zum Einsatz kommen sollte, so kann im Falle eines eventuell noch nicht vorliegenden Resistenzspektrums die Fortführung der Antibiose mit Cefotiam (Spizef®, Globalresistenz 11%, gegen *Enterobacteriaceae* 20%) empfohlen werden. Aufgrund einer Wirkungslücke gegen gut 1/3 der Erreger kommt allerdings das trotz seiner guten Knochen- und auch Weichteilgängigkeit vielfach in der MKG-Chirurgie angewendete Clindamycin nicht in Frage. In Anlehnung an die Ergebnisse internationaler Multizenterstudien zeigt die Tabelle 18 erfolgversprechende Antibiotikastrategien in der Therapie von Weichteilinfektionen mit Nachweis gramnegativer Hospitalkeime.

Tab. 18

Antibiotikaempfehlungen zur Therapie nicht odontogener Weichteilinfektionen bei gramnegativen aeroben Problemkeimen.

Genus bzw. Stamm	Antibiotika	Quelle
<i>Enterobacteriaceae</i>	Imipenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin	Sahm 2001, Karlowsky 2002
<i>Escherichia - coli</i>	Imipenem, Meropenem, Cefepim, Cefpirom	Krause 1999
<i>Klebsiella - spp.</i>	Meropenem, Cefepim, Cefpirom	Krause 1999
aerobe, gramnegative Nonfermenter <i>Acinetobacter - spp.</i>	Carbapenem, Sulbactam, Ampicillin/Sulbactam, Chinolone Gruppe III/IV Co-Trimoxazol,	Henwood 2002, Gales 2001, Da Silva 2002
<i>Stenotrophomonas - maltophilia</i>	Ticarcillin/Clavulansäure, Gatifloxacin, Trovafloxacin	Gales 2001, Sahm 2001
Gramnegative aerobe Stäbchen <i>Pseudomonas - aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam Cefepim, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Levofloxacin	Krause 1999, Sahm 2001, Karlowsky 2002

7. ANTIBIOTIKAEMPFEHLUNGEN FÜR DIE PRAXIS

Die klinisch wichtigste Indikation zum Einsatz von Antibiotika und antimikrobieller Chemotherapeutika im kieferchirurgischen und auch zahnärztlichen Alltag sind odontogene Weichteilinfektionen ohne vorangegangene Erreger- und Resistenzbestimmung. Damit können die Ergebnisse, gewonnen anhand der am Ende der odontogenen Entzündungskaskade stehenden Logenabszesse, als Empfehlungen zur Auswahl von Antibiotika in der begleitenden antibiotischen Therapie odontogener Infektionen gelten. Mit Respekt auf die Entwicklung bakterieller Resistenzen sollte prinzipiell Folgendes beachtet werden:

1. Primat ist die chirurgische Therapie durch Inzision und Drainage.