

Aus der Klinik und Poliklinik
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld

Analyse des Keimspektrums sowie der Antibiotikaresistenzlage bei
odontogenen Logenabszessen des Kopf-Hals-Bereiches

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maren Mittelhammer, geb. Kloster

aus

München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Johannes Zander
PD Dr. med. Stefan Kastenbauer
Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dr. med. dent. Florian Probst

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2017

Meinem Mann

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
2	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1	Systematik der Literaturrecherche	2
2.2	Erreger, Ursachen und Verlauf odontogener Weichgewebsinfektionen	3
2.3	Behandlung odontogener Weichgewebsinfektionen.....	5
2.4	Keimspektrum und Antibiotikaresistenzlage.....	6
2.4.1	Zusammensetzung der Keime in odontogenen Abszessen.....	6
2.4.2	Antibiotika bei odontogenen Abszessen.....	7
2.4.2.1	Penicillin	8
2.4.2.2	Clindamycin	8
2.4.2.3	Meropenem.....	9
2.4.2.4	Moxifloxacin	9
2.4.2.5	Metronidazol	10
2.4.2.6	Amoxicillin/Clavulansäure	10
2.4.3	Allgemeine Antibiotikaresistenzlage.....	11
2.4.4	Resistenzentwicklungsmuster.....	12
3	ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	13
4	MATERIAL UND METHODEN.....	14
4.1	Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien	14
4.2	Probenentnahme	14
4.3	Transportmedien	15
4.4	Probenprozessierung/Verarbeitung	16
4.4.1	Nährmedien	16
4.4.1.1	Blutagar	16
4.4.2	Molekularer Ansatz der Testung.....	17
4.4.2.1	Bisherige etablierte Analyseverfahren	17
4.4.2.2	Neuer Ansatz durch MALDI-ToF MS Verfahren	18

4.4.3	Empfindlichkeitsbestimmung bakterieller Keime	21
4.4.3.1	Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung	21
4.4.3.1.1	Bakteriensuspension nach McFarland-Standard	21
4.4.3.1.2	Mikrobouillondilution und Agar-Dilution	22
4.4.3.1.3	Agar-Diffusion	22
4.4.3.1.4	E-Test	22
4.4.3.2	Methodik der vorliegenden Studie.....	23
4.5	Ablesemethodik und Datenauswertung.....	24
4.6	Datenerfassung und Datenauswertung.....	25
5	ERGEBNISSE.....	26
5.1	Patientengut	26
5.2	Keimspektren.....	26
5.2.1	Zusammensetzung des Keimspektrums.....	26
5.2.2	Antibiotika-Resistenzen	27
5.2.2.1	Meropenem.....	27
5.2.2.2	Moxifloxacin	27
5.2.2.3	Penicillin G	27
5.2.2.4	Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan ®).....	28
5.2.2.5	Metronidazol	28
5.2.2.6	Clindamycin	29
6	DISKUSSION	32
6.1	Material und Methoden.....	32
6.1.1	Probentransport als wichtige Grundlage für den Isolationserfolg.....	32
6.1.2	Verarbeitungsoptimierung im Routine-Labor	33
6.1.3	Testung der Keime mit neuen AB-Ansätzen	33
6.1.4	Auswertungsanpassung nach europäischer Norm	34
6.2	Einordnung der Studie	34
6.2.1.1	Vergleich der Methoden.....	34
6.2.2	Quantitativer Kontext	35
6.2.3	Analyseverfahren	36
6.3	Allgemeine Studienlage	37

6.4	Vergleich, Übereinstimmungen und Abweichungen.....	38
6.4.1	Meropenem	39
6.4.2	Moxifloxacin.....	39
6.4.3	Penicillin G.....	40
6.4.4	Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan [®])	40
6.4.5	Metronidazol.....	40
6.4.6	Clindamycin.....	41
6.5	Schlussfolgerung und Perspektive	42
7	ZUSAMMENFASSUNG	44
8	ANHANG	IV
8.1	Literaturverzeichnis	V
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	XIII
8.3	Tabellen	XIV
8.3.1	Keimverteilung	XIV
8.3.2	In vitro Empfindlichkeiten der Patienten	XV
9	LEBENS LAUF.....	XX
10	DANKSAGUNG	XXI
11	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG.....	XXII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB Antibiotikum/Antibiotika

CM Clindamycin

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

DGZMK Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

EUCAST European Committee for antimicrobial susceptibility testing

h Stunden

HHD Hemmhofdurchmesser

KBE Kolonien bildende Einheiten

LMU Ludwig-Maximilians-Universität

McF Mac Farland

mg/L Mikrogramm pro Liter

MHA Müller-Hinton-Agar

MHK minimale Hemmkonzentration

MKG Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

MP Meropenem

MTLA Medizinisch-technische Assistenz

MX Moxifloxacin

MZ Metronidazol

NAD Nicotinamidadenindinukleotid

PBP Penicillinbindeproteine

PCR Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Ketten-Reaktion

PGL Penicillin G

XL Amoxicillin/Clavulansäure

1 Einleitung

Schwerwiegende, von den Zähnen ausgehende Infektionen der Gesichteweichgewebe nehmen auch heute noch einen bedeutenden Anteil im Arbeitsalltag der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ein.[1] Die Infektion nimmt dabei ihren Ursprung meist in stark kariös zerstörten Zähnen, in Zähnen, die bereits längere Zeit chronische Entzündungen aufweisen oder in Weisheitszähnen, die nicht vollständig durchgebrochen sind.[2-4] Keime der residenten Mundflora oder andere Keime infizieren den Zahn und das umgebende Knochen- und Weichgewebe. Durch Keimvermehrung und die dadurch fortschreitende Entzündung sowie eitrige Einschmelzung entsteht ein Abszess.[2] Diese Abszesse können vom Ober- und Unterkiefer ausgehen, wobei Zähne des Unterkiefers häufiger ursächlich sind.[2] Klinisch zeigen sich neben Schmerzen regelmäßig eine starke Schwellung. Kommt es zum Durchbruch der eitrigen Entzündungen in benachbarte Regionen, spricht man von einem Logenabszess.[1] Dieser kann in schweren Verlaufsformen zu einer Mediastinitis, Meningitis, Sepsis oder Atemwegsverlegung führen.[3, 5, 6]

In der Regel besteht die Therapie bei odontogenen Logenabszessen in der Inzision und Drainage sowie der Trepanation und Wurzelkanalbehandlung oder der Entfernung des für die Entzündung ursächlichen Zahnes.[2, 7]

Bei der großen Mehrzahl der behandelten Patienten ist aufgrund der schwerwiegenden Infektion zunächst eine kalkulierte Antibiose indiziert, die meist intravenös verabreicht wird. Dabei wird das bekannte typische Keimspektrum odontogener Logeninfektionen berücksichtigt. Zudem wird eine Keimbestimmung für eine nachfolgende spezifische Antibiose mittels Abstrich durchgeführt. Das Keimspektrum odontogener Abszesse war in den vergangenen Jahren Gegenstand verschiedenster Studien.[8-11] Schwierigkeiten bei der Keimbestimmung bereitet die Empfindlichkeit bestimmter Erreger gegenüber Sauerstoff und somit auch gegenüber der Entnahmetechnik, den Transportmedien und der Routineverarbeitung in den Laboren. Nicht zuletzt aufgrund der verlängerten Anzuchtzeit wurden bisher in Routineabstrichen aus odontogenen Abszessen weniger anaerobe Bakterien nachgewiesen, als dort vermutet werden.[10-12]

Die Kenntnis der aktuellen, regional unterschiedlichen Zusammensetzung des Keimspektrums ist essenziell für die effektive antibiotische Therapie der Erkrankung.

Aufgrund multiresistenter Keime und nosokomialer Infektionen steht die Verschreibung von

Antibiotika aktuell wieder im Fokus der gesellschaftlichen Diskussion und der medizinischen Forschung.

Die korrekte Auswahl des Antibiotikums für einen Patienten wird gerade aufgrund dieser Problematik immer wichtiger. Die für diese Doktorarbeit durchgeführte Pilotstudie an 30 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München soll das aktuelle Keimspektrum und die Resistenzlage bei odontogenen Logenabszessen erfassen und eine Vergleichsbasis für zukünftige Erreger- und Resistenzbeobachtungen in der Region München schaffen.

2 Literaturübersicht

2.1 Systematik der Literaturrecherche

Um einen Überblick über bisherige Erkenntnisse zu erhalten, wurden online die Datenbanken „PubMed“ und „Dissertation online“ mit den Schlagworten „abscess, odontogenic, antibiotics“ abgefragt. Dort fanden sich sowohl Studien und Dissertationen wie auch Vorträge zur Thematik.

Unter dem Stichwort „odontogener Abszess“ wurde die medizinische Bibliothek für „hand searching“ in Lehrbüchern und Zeitschriften genutzt.

Die verglichenen Studien waren zwischen 2006 und 2015 publiziert worden und wiesen zwischen 19 und 103 Probanden auf. In einigen Forschungsarbeiten lag der Schwerpunkt auf der allgemeinen Zusammensetzung des Keimspektrums, in anderen wurde speziell die Resistenzlage untersucht. Die Studien ab 2008 beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit den Antibiotika Moxifloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure und Clindamycin und deren spezieller Resistenzsituation. Diese Antibiotika sind besonders interessant, da sie in den vergangenen Jahren verstärkt zur Behandlung odontogener Infektionen eingesetzt wurden.

2.2 Erreger, Ursachen und Verlauf odontogener Weichgewebsinfektionen

Betroffen von odontogenen Infektionen sind sowohl Männer als auch Frauen jeden Alters. In der Fachliteratur werden zwar ebenfalls Kinder als Patienten beschrieben, sie sind jedoch nur vereinzelt Gegenstand von Studien. Meist überwiegt der Anteil junger Männer leicht (46-53%, Durchschnittsalter 25-49 Jahre).[9, 11-13]

Am häufigsten sind odontogene Logenabszesse in der submandibulären und perimandibulären Loge lokalisiert.[2, 9, 14-16] Häufige betroffene Räume sind darüber hinaus beispielsweise die pterygomandibuläre und massetericomandibuläre Loge, die Wangenregion, die submentale und sublinguale Loge sowie die parapharyngeale, temporale bzw. infratemporale Loge.[2, 11]

Generell können odontogene Logenabszesse vom Ober- oder Unterkiefer ausgehen. Dennoch sind infizierte Abszesse, die vom Unterkiefer ausgehen, bis zu 17-mal häufiger nachweisbar.[2, 17] Dort sind zumeist die bleibenden Molaren der Ausgangspunkt der Infektion.[1, 2] Abhängig von der Ursache sind die pathogenen Keime z.B. bei Schlupfwinkelinfektionen durch Taschenbildung, bei devitalen oder kariösen Zähnen durch die infizierte Pulpa in das Gewebe eingedrungen.[2, 7] Odontogene Weichgewebsinfektionen werden überwiegend durch Mischinfektionen aerober und anaerober Erreger verursacht.[7, 10, 18, 19] Diese Mischinfektionen setzen sich zu großen Teilen aus der ansässigen Mundflora zusammen, zu denen beispielsweise *Streptococcus mutans*, *Actinomyceten* und andere gehören.[2, 7, 20] Physiologischerweise finden sich dort auch fakultativ pathogene Keime, die dann zum Problem werden, wenn das natürliche Gleichgewicht innerhalb der Flora gestört wird und sie, beispielsweise über eine Verletzung in der Mundschleimhaut, in das Gewebe eindringen können.[1, 2, 20] Die Keime residieren in der Plaque, in Zahnfleischtaschen, in kariösen Läsionen oder in avitalen Zähnen.[2] Die Mischinfektionen setzen sich typischerweise aus 2-6 verschiedenen Erregern zusammen.[8, 10-12, 19, 21] Bis vor Kurzem wurde angenommen, dass gerade die anaeroben Erreger eine deutlich größere Rolle spielen.[22] Neuere Studien zeigen aber ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von aeroben und anaeroben Erregern.[8, 12, 23, 24]

Ursächlich für odontogene Logenabszesse ist in den meisten Fällen eine vom Zahnsystem ausgehende entzündliche Erkrankung wie die akute oder chronische apikale Parodontitis, die Parodontitis marginalis profunda, retinierte und/oder verlagerte Weisheitszähne sowie Schlupfwinkelinfektionen (Perikoronitiden), Zahnwurzelreste und infizierte odontogene Zysten. Auch zahnärztliche chirurgische Maßnahmen wie Extraktionen können

Logenabszessen vorangehen.[25, 26] Daneben können auch nicht odontogene Infektionen im Rahmen einer Lymphadenitis, durch Fremdkörperinfektionen, infizierte Bruchspalten nach Kieferfrakturen, infizierte nicht odontogene Zysten oder allgemeine entzündliche Haut- und Schleimhauterkrankungen wie Furunkel, Herpes labialis, Herpes zoster oder Aphten einen Abszess im Kopf-Hals-Bereich verursachen.[2, 7, 9, 27]

Gemeinsam ist allen odontogenen Infektionswegen, dass sie in einer (pyogenen) Entzündung des den Zahn umgebenden Knochen- und Weichgewebes resultieren.[28] Hierbei unterscheidet man je nach Zeitpunkt charakteristische Verlaufsformen und Ausprägungen der akuten Entzündung: Infiltrat, Abszess und Phlegmone.[27]

Von einem Zahn ausgehend ergibt sich eine Vergrößerung der apikalen oder parodontalen Entzündung und, bei ausbleibender Behandlung derselben, ein Durchbruch in benachbarte Gewebelagen. Der Patient verspürt zu diesem Zeitpunkt oftmals eine subjektive Verminderung der Schmerzen in Folge der Druckminderung auf die Knochenhaut.[2] Da der Eiter aber weiterhin nicht abfließen kann, kann es zu einer progredienten Schwellung der Halsweichgewebe ausgehend von der betroffenen Gewebelage kommen und das Risiko der Atemwegsverlegung oder -verengung eröffnen. Ab diesem Zeitpunkt besteht für den Patienten aufgrund von Luftnot Lebensgefahr.[3] Kommt der Patient in diesem Stadium der Entzündung in die Notaufnahme, ist zur Sicherung der Atemwege die Intubation und Beatmung indiziert.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt bemerkt auch der Patient eine Verschlechterung seines Allgemeinzustandes. Fieber und Tachykardie treten ebenso auf wie die klassischen Entzündungssymptome nach Celsus und Galen (Tumor, Dolor, Calor, Rubor, Functio laesa).[27]

Auch im Blutbild zeigt sich ein Anstieg der Entzündungsparameter wie beispielsweise des CRP-Wertes und der Leukozytenzahl.

Bei besonderer Vorerkrankung des Patienten können sich auch im Anfangsstadium der Entzündung bereits die oben genannten Symptome darstellen. Medikamentöse Immunsuppression, allgemein abwehrschwächende Erkrankungen, zytostatische Chemotherapie oder Mangelernährung können zu schweren Verläufen der Erkrankung führen.[27]

Bei Nichtbehandlung ist auch eine schrankenlose Ausbreitung der Entzündung, die sogenannte Phlegmone, oder eine Ausbreitung der Erreger über die Blutbahn im gesamten

Körper, die sogenannte Sepsis, und daraus resultierend ein septischer Schock möglich.[1, 21] Zudem kann die Entzündung im Kopf-Hals-Bereich über den Pharyngealraum sowohl in das Mediastinum absteigen (Mediastinitis) als auch zur Schädelbasis aufsteigen und dort als Meningitis zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.[3, 29]

Die rechtzeitige Behandlung des für den Abszess verantwortlichen Zahnes und die Behandlung der Entzündung, beispielweise durch endodontische Maßnahmen, ermöglichen häufig einen milden Verlauf der Erkrankung. Bei der Trepanation des Zahnes bei der Endodontie kommt es oft zu spontanem Pusabgang aus den Kanälen und somit zur Entlastung des den Zahn umgebenden Gewebes, bei Extraktion eines Zahnes gelingt die Drainage über die leere Alveole.

2.3 Behandlung odontogener Weichgewebsinfektionen

Die Behandlung der in der Klinik vorstelligen Patienten mit odontogenen Logenabszessen erfolgt abhängig vom Schweregrad der Infektion üblicherweise in Allgemeinanästhesie durch Inzision, Spülung und Drainage (ubi pus, ibi evacua).[7, 30, 31] Situationsabhängig bietet sich auch die gleichzeitige Trepanation oder Extraktion des Zahnes zur Ursachenbehandlung an.

Abhängig von der Lokalisation des Abszesses erfolgt die Inzision intraoral, extraoral oder kombiniert extra- und intraoral. [7] Extraorale Inzisionen erfolgen beispielsweise regelhaft bei perimandibulären, submandibulären oder pterygomandibulären Abszessen.[32] Gegebenenfalls kann eine zusätzliche intraorale Eröffnung indiziert sein.[2] Bei allen Vorgehensweisen wird die Eröffnungswunde mit Drainage-Röhrchen über einige Tage offen gehalten, um einen ausreichenden Eiterabfluss und eine Spülung zu gewährleisten. Anschließend ist der Patient stationär zu überwachen.[2]

Teilweise abgeraten wird von der Extraktion eines Zahnes im akuten Entzündungsstadium, da es zur Verschlimmerung und/oder Verschleppung der Infektion führen kann (systemische Sepsis).[1, 2] Unter ausreichender antibiotischer Abschirmung und Berücksichtigung des Lokalbefundes wird jedoch in der Praxis in den meisten Fällen eine unmittelbare Behandlung des ursächlichen Zahnes durchgeführt (Trepanation oder Extraktion des Zahnes). [7] Bevor ein erhaltungswürdiger Zahn extrahiert wird, ist allerdings zumindest der Versuch einer Trepanation zu erwägen.[2, 27]

Perioperativ wird insbesondere bei schlechtem Allgemeinzustand oder besonderen Vorerkrankungen zu einer kalkulierten Antibiotikatherapie mit Breitspektrumpenicillinen wie beispielsweise Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan®) geraten.[2, 19] Bei der großen

Mehrzahl der mit diesem Krankheitsbild in der Klinik vorstellig werdenden Patienten ist dies der Fall. Ein später intraoperativ gewonnener Routineabstrich des Abszesseiters wird zur Keimbestimmung in ein mikrobiologisches Labor geschickt. Die antibiotische Therapie kann nach Zustellung des mikrobiologischen Befundes an den behandelnden Arzt gegebenenfalls angepasst werden, wobei dann von einer spezifischen Antibiotika-Therapie gesprochen wird.

2.4 Keimspektrum und Antibiotikaresistenzlage

2.4.1 Zusammensetzung der Keime in odontogenen Abszessen

Die Keimspektren odontogener Logenabszesse sind meist polymikrobiell.[11, 19] In früheren Studien wurden *Staphylokokken* zu ca. 16%, *Streptokokken* zu 38,5% festgestellt; die restlichen 45,5% verteilen sich auf *Sarcina sp.* (10%), *Enterobacteriaceae* (5%), *Actinomyzeten* (3,5%), *Klebsiellen*, *Proteus sp.*, *Corynebacterium sp.*(2%) und andere.[2] Von *Bacteroides sp.* wird eine tragende Rolle angenommen, ohne dass dies nachgewiesen werden konnte. Es wird von 10-40% ausgegangen.[2]

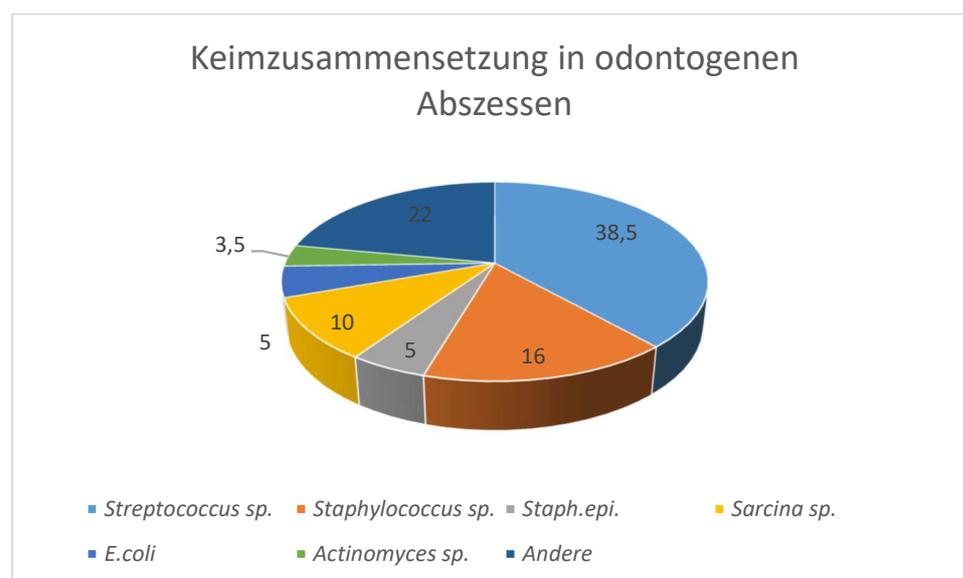


Abbildung 1: Keimspektrum in odontogenen Abszessen in Prozent (%) nach [2]

Neuere Studien teilen die Keimspektren folgendermaßen zu: Streptokokken und Peptostreptokokken haben den größten Anteil bei odontogenen Abszessen, gefolgt von Prevotellen, Neisserien und Staphylokokken.[10, 11]

Die meisten Autoren kommen zu dem Schluss, dass zahlen- und verhältnismäßig die obligaten und fakultativen Anaerobier den Aerobiern überlegen sind. Dabei gehen sie von einer Überrepräsentation der aeroben Genera aus, da empfindliche Anaerobier im

mikrobiologischen Labor oft nicht mehr angezchtet und nachgewiesen werden können. [10, 12, 33]

Nachfolgende Tabelle vergleicht relevante Studien bezüglich des Erregerspektrums und Studiendesigns odontogener Infektionen.

Tabelle 1: Studien über Erregerspektrum und Studiendesign odontogener Infektionen

Autor	Jahr	Studienort	Studiendesign	Fallzahl	Anzahl Erreger pro Infektion
Rega et al.	2006	New Jersey, USA	retrospektiv	103	2,6
Flynn et al.	2006	Boston, USA	prospektiv	37	3,8
Warnke et al.	2008	Kiel	prospektiv	94	5,5
Al-Nawas et al.	2008	Mainz	prospektiv	30	2,2
Sobottka et al.	2012	Hamburg	prospektiv	71	2,6
Eckert et al.	2012	Halle	retrospektiv	19	2
Walia et al.	2014	Indien	prospektiv	42	0,9
Mittelhammer	2015	München	prospektiv	30	2,8

2.4.2 Antibiotika bei odontogenen Abszessen

Das polymikrobielle, sehr breite Erregerspektrum erschwert die antibiotische Therapie bei odontogenen Abszessen.[2, 7]

Im ambulanten Bereich ist die mikrobiologische Diagnostik bei odontogenen Abszessen von geringem Belang.[34] Dies ist darin begründet, dass der therapeutische Nutzen eines intraoralen Abstriches wenig Aussagekraft hinsichtlich des Keimspektrums aufweist. Zudem werden im ambulanten Bereich überwiegend leichtere Verlaufsformen odontogener Infektionen versorgt.[34] Schwerwiegende Formen werden hingegen meist im stationären Bereich behandelt, wobei die Entnahme von Material und die Erstellung eines Antibiogramms zum Routineablauf der Therapie gehört.[34]

Kombinationen von Antibiotika-Präparaten können aufgrund ihres breiten Einsatzspektrums als empfehlenswert für die Behandlung gelten, sind aber nicht in jedem Fall sinnvoll einsetzbar.[2]

Einige dieser Präparate werden bei odontogenen Abszessen besonders häufig angewendet. Dazu zählen unter anderem Breitspektrumpenicilline, Clindamycin und Cephalosporine.[2] Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) hat bereits 2002 eine wissenschaftliche Stellungnahme zum Einsatz von Antibiotika in der Zahnheilkunde

veröffentlicht. [34, 35] Mittel der ersten Wahl stellen demnach heute noch β -Lactam-Antibiotika dar, die bei besonders schwerwiegenden Fällen in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor, beispielsweise Clavulansäure, gegeben werden.[34, 36] Clindamycin oder Makrolide werden bei Allergie gegen Penicillin zur Therapie empfohlen.[35]

2.4.2.1 Penicillin

Penicillin ist eines der ältesten und das bis heute am häufigsten eingesetzte Antibiotikum.[12, 37] Seit seiner Entdeckung durch Sir Alexander Fleming 1928 wird es sowohl biosynthetisch als auch teilsynthetisch hergestellt. Es teilt sich in einige Unterformen, wie z.B. Penicillin V, Penicillin G (Schmalspektrum-Penicilline) und Breitspektrumpenicilline wie Amoxicillin. Ursprünglich vor allem gegen grampositive Keime wirksam, erweiterte sich das Wirkspektrum durch Breitspektrumpenicilline und kombinierte Präparate auch um gramnegative und anaerobe Erreger.[38]

Penicilline gehören zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika. Diese Antibiotika greifen an der Zellwand der Keime an und hemmen deren Zellwandsynthese.[38]

Das allen gemeinsame Strukturmerkmal, der viergliedrige β -Lactam-Ring, bindet an Enzyme in der Zellwand der Bakterien (PBP, Penicillinbindepoteine) und blockiert somit die Wirkung von Transpeptidasen oder Mureinsynthetasen, welche die Zellwand normalerweise aufbauen.[39] Verändern Bakterien nun beispielsweise durch Mutation die PBP, kann der β -Lactam-Ring nicht mehr binden und verliert seine Wirkung. Auch von Bakterien gebildete β -Lactamasen, die den β -Lactam-Ring spalten, verhindern die Wirksamkeit eines solchen Antibiotikums.[39] Da mittlerweile viele Bakterien durch den langen und häufigen Einsatz von Penicillinen eine Resistenz durch β -Lactamase-Bildung entwickelt haben, werden β -Lactam-Antibiotika nur noch eingeschränkt verschrieben.[38]

Das vor allem eingesetzte Penicillin G muss zudem aufgrund seiner Inaktivierung durch die menschliche Magensäure parenteral zugeführt werden; dies schränkt seine therapeutische Nutzbarkeit insoweit ein, als dass es in der Praxis kaum eine Rolle spielt.[38]

Im Allgemeinen ist Penicillin gut verträglich, da nur selten schwerwiegende allergische Reaktionen auf Penicillingaben bei Patienten auftreten (0,02%-1%).[38, 40]

2.4.2.2 Clindamycin

Bei derartigen Penicillinintoleranzen steht therapeutisch Clindamycin zur Verfügung. Es gehört zur Gruppe der Lincosamide. Diese hemmen die Proteinbiosynthese von Bakterien, indem sie innerhalb des Bakteriums an die 50s-Untereinheit der Ribosomen binden und es

dort blockieren.[38] So wird eine Bakteriostase (= Vermehrungshemmung) erreicht.

Durch Veränderungen der Ribosom-Bindestelle oder durch Entwicklung von Enzymen zur Inaktivierung kann auch Clindamycin unwirksam werden.[39]

Da es gegen grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Keime wirkt, ist es bis heute bei nachgewiesener Penicillinallergie ein gut geeignetes Antibiotikum und wird weiterhin empfohlen.[35]

Die jüngsten Entwicklungen legen allerdings dar, dass die Resistenzen Clindamycin betreffend vor allem in anaeroben Bereich deutlich angestiegen sind. So zeigen Eckert et al. in ihrer Untersuchung von 2012 eine nahezu unveränderte Resistenzquote bei Penicillin, jedoch eine bis zu 10-mal höhere Quote bei Clindamycin im Vergleich zu 2005.[10, 34] Dies wird auf die häufigere Verschreibungspraxis von Clindamycin zurückgeführt.[10]

Bei kurzzeitiger Einnahme werden wenige Unverträglichkeiten beobachtet (10-15%).[2] Eine sehr seltene, schwerwiegende Nebenwirkung bei Clindamycin-Einnahme kann die pseudomembranöse Kolitis darstellen.[2]

2.4.2.3 Meropenem

Ein weiteres Präparat aus der Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika ist Meropenem.

Der Wirkmechanismus zur Hemmung der Zellwandsynthese entspricht im Wesentlichen dem anderer β -Lactam-Antibiotika.[39] Das breite Wirkspektrum umfasst neben grampositiven aeroben und anaeroben auch die meisten gramnegativen aeroben und anaeroben Bakterien.

Nebenwirkungen treten analog derer von Penicillinen und Cephalosporinen meist als gastrointestinale Störungen oder dermatologische Reaktionen (Exantheme) auf.[39]

Wie viele andere Antibiotika muss Meropenem für ein optimales Therapieergebnis parenteral verabreicht werden, ist jedoch durch die hohe Stabilität gegen β -Lactamasen ein äußerst effektives Präparat.[39]

Es wird daher als Reserveantibiotikum genutzt, das heißt, sein Einsatz ist auf schwer beherrschbare Infektionen beschränkt und in der ambulanten zahnärztlichen Praxis regelmäßig nicht indiziert.[39, 41]

2.4.2.4 Moxifloxacin

Moxifloxacin wird der Antibiotikaklasse der Fluorchinolone zugeordnet. Diese greifen auf molekularer Ebene an der DNA-Synthese als sogenannte Gyrase-Hemmer an.[38] Dabei kann

durch Anlagerung des antibiotischen Wirkstoffes an den Enzym-DNA-Komplex die Verdrillung von DNA-Helices mittels DNA-Gyrase („Topoisomerase II“) nicht stattfinden und es kommt zum bakteriziden Effekt von Moxifloxacin.[39]

Gelegentlich bis häufig kommt es unter Therapie mit Fluorchinolonen zu Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Störungen (bis zu 15%), Allergien und Störungen des Nervensystems (Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel, Halluzinationen).[39]

Seine breite Indikation und ein Wirkungsspektrum, welches die meisten gramnegativen und -positiven sowie anaerobe Erreger einschließt, lassen Moxifloxacin dennoch als vielversprechende Alternative für die zukünftige Behandlung odontogener Infektionen in der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Praxis erscheinen.[18, 19] Es bleibt allerdings zu bedenken, dass eine Resistenzentwicklung zum Teil sehr rasch nach dem Einschlittmuster eintreten kann.[39]

2.4.2.5 Metronidazol

Nitroimidazole schädigen die DNA eines Erregers durch Komplexbildung oder Strangbrüche. Ein Vertreter dieser Antibiotikaklasse ist Metronidazol.

Die Nitrogruppe des Wirkstoffes wird zu einer Hydroxylamingruppe reduziert und greift als reaktiver Metabolit die DNA an.[38, 42] Metronidazol hat so auf anaerob wachsende Keime einen bakteriziden Effekt.[42]

Gelegentlich werden als Nebenwirkung der Einnahme gastrointestinale Störungen und Geschmacksmissempfindungen sowie Stomatitiden beschrieben.[42]

Da es selektiv gegen anaerobe Erreger wirkt, wird es meist in Kombination mit Augmentan® verwendet, um dessen Wirkspektrum zu erweitern.[7]

2.4.2.6 Amoxicillin/Clavulansäure

Die Kombination eines Aminopenicillins mit einem β -Lactamase-Hemmstoff ist das gebräuchlichste Therapeutikum zur Behandlung bei odontogenen Logenabszessen.[34, 35] Unter den Handelsnamen Augmentan® (Amoxicillin/Clavulansäure) und Unacid® (Ampicillin/Sulbactam) wird es in Deutschland zur Behandlung von β -Lactamase-produzierenden Bakterien genutzt. Durch die Produktion von β -Lactamase in der Bakterienzelle würde ein β -Lactam-Antibiotikum allein inaktiviert werden. Die Kombination mit β -Lactamase-Hemmstoffen wie Clavulansäure oder Sulbactam erreicht ein weitaus größeres Wirkspektrum.[39] So werden grampositive und -negative Aerobier und Anaerobier

erfasst.[42]

Bei etwa 10% der Patienten treten Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auf.[42] Auch wurden unter Augmentan[®]-Therapie in einigen Fällen Leberschädigungen beobachtet.[42]

Sowohl die Leitlinie der DGZMK als auch zahlreiche Studien und Untersuchungen empfehlen die Kombination aus einem Aminopenicillin und einem β -Lactamase-Hemmstoff als äußerst wirksam und Mittel der 1. Wahl bei odontogenen Infektionen.[34, 35]

2.4.3 Allgemeine Antibiotikaresistenzlage

Einige klinische Studien zeigen, dass ein beachtlicher Teil der Patienten mit odontogenen Logeninfektionen auch ohne antibiotische Therapie ein gutes Behandlungsergebnis erreicht. [18, 43] Kurz zuvor mit Beta-Lactam-Antibiotika behandelte Patienten weisen zwar mehr penicillinresistente Keime auf.[12] In den Fällen, in denen zusätzlich Antibiotika verabreicht werden mussten, zeigte Penicillin aber trotz der in vitro hohen Resistenzquoten eine gute Wirksamkeit. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die den Abszess dominierenden Leitkeime sensibel für Penicillin sind.[12]

Als Ausweichantibiotikum bei Penicillinintoleranz ist gemäß Studienlage Clindamycin indiziert.[11] 2006 empfehlen Flynn et al. bei stationären Patienten Clindamycin noch als effektivstes Präparat in der Therapie.[11] Eckert et al. zeigen 2012 in ihrer Studie allerdings, dass die Resistenzlage Clindamycin betreffend vor allem im anaeroben Bereich erheblich angestiegen ist.[10]

Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan[®]) zeigt demnach eine deutlich höhere Effektivität gegenüber Anaerobiern als Clindamycin.[44-47]

Als mögliche Alternative zu Clindamycin wird Moxifloxacin empfohlen.[10, 18] Im Gegensatz dazu raten Warnke et al., durch ihre Studienergebnisse unterstützt, davon ab, Moxifloxacin standardmäßig bei odontogenen Logenabszessen einzusetzen, da das Risiko für multiresistente Stämme dadurch ansteigen könnte.[12]

Carbapeneme wie Meropenem werden aufgrund ihres Status als Reserveantibiotika selten getestet. Hierzu liegen keine direkten Vergleichsdaten vor.

Das häufig bei Anaerobierinfektionen in Kombination mit Augmentan[®] oder Unacid[®] eingesetzte Metronidazol zeigt seit 2002 eine ansteigende Resistenzquote.[8, 48]

2.4.4 Resistenzentwicklungsmuster

Das körpereigene Immunsystem schützt den Menschen im Regelfall durch eine Immunreaktion vor Ausbrechen von Krankheitssymptomen. Vermehren sich Erreger nach Überwinden der Haut- oder Schleimhautbarriere in Körpergewebe jedoch schneller als das Immunsystem sie beseitigen kann, entsteht eine Infektion.[38, 49] Diese kann mit Substanzen, die die Bakterien schädigen oder ihre Vermehrung verhindern, bekämpft werden (Antibiotika).[38, 49, 50]

Generell lassen sich zwei Effekte durch die Einwirkung von antibiotischen Substanzen auf Erreger unterscheiden:

- Bakteriostatischer Effekt durch Hemmung der Keimvermehrung
- Bakterizider Effekt durch Abtötung der Keime[38, 50, 51]

Vermehren sich Erreger trotz Therapie mit einem passenden Antibiotikum, ist eine Resistenz entstanden.[38, 50] Hierbei wird zwischen natürlicher Resistenz (Keime sind aufgrund ihrer Stoffwechseleigenschaften gegen eine Substanz unempfindlich) und erworbener Resistenz (ursprünglich empfindliche Keime werden aufgrund von Mutationen oder Austausch von Informationen untereinander resistent) differenziert.[38, 52]

Auf welche Weise Bakterien gegen Substanzen resistent werden, hängt maßgeblich von ihren Mutationsraten und den Transferquoten ab.[53] Verschiedene Bakterienarten und ihre Unterstämme werden in der Regel nach dem gleichen Muster gegen ein bestimmtes Antibiotikum resistent.[53, 54]

Grundsätzlich unterscheidet man 2 Typen in der Resistenzentwicklung:

- Mehr- oder Vielschrittmuster
- Einschrittmuster

Entsteht beim ersten Kontakt einer Bakterienpopulation mit einer antimikrobiell wirksamen Substanz eine hohe Resistenz, geschieht die Resistenzentwicklung einschrittig (=Einschrittmuster). Ein mehr- oder vielschrittiges Muster liegt bei einer sich treppenförmig im Laufe der Therapie entwickelnden Unempfindlichkeit vor.[53, 55]

Bei niedrigen Resistenzgraden kann von einem Vielschritt-Typ der Resistenzentwicklung ausgegangen werden.[53, 55]

3 Zielsetzung der Arbeit

Um eine Datenbasis von Antibiotikaresistenzen bei odontogenen Logenabszessen für den Raum München zu erarbeiten, wurden im Rahmen dieser Pilotstudie Proben von 30 odontogenen Logenabszessen aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf die vorliegenden Keime und ihre Antibiotikaresistenzen hin mikrobiologisch untersucht.

Folgende, spezifische Einflussgrößen wurden festgelegt:

- die Art und Anzahl der Keime pro Infektion
- die Zusammensetzung der Proben nach anaeroben und aeroben Erregern
- die Resistenzsituation der Keime gegenüber den festgelegten Antibiotika (Penicillin G, Meropenem, Moxifloxacin, Clindamycin, Augmentan® und Metronidazol)

Hierbei sollte eine Vergleichsbasis für zukünftige Resistenzbeobachtungen in der Region München geschaffen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Patientengut, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende prospektive Kohortenstudie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen ein odontogener Logenabszess vorlag und bei denen innerhalb der klinischen Standardtherapie eine chirurgische Inzision mit nachfolgender mikrobiologischer Abstrichnahme und Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München im Zeitraum Juni 2014 bis Juni 2015 geplant war. Es musste sich um von den Zähnen des Unterkiefers ausgehende Logenabszesse handeln, im Speziellen um perimandibuläre, submandibuläre, pterygomandibuläre, parapharyngeale, sublinguale, submentale Abszesse oder Kombinationsformen, bei denen eine Inzision von extraoral erfolgte. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Logeninfektion eindeutig odontogenen Ursprungs war. Es wurden keine Proben von bereits spontan perforierten Abszessen entnommen, da die Kontamination mit der vorhandenen residenten Mund- und Schleimhautflora zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte. Die Patienten mussten volljährig und geschäftsfähig sein. Präoperativ musste eine entsprechende Patientenaufklärung und Einwilligung in die Operation vorliegen. Es lag ein genehmigter Ethikantrag der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München vor (Nr. 112-14).

4.2 Probenentnahme

Die Proben wurden nach Weitergabe des Erstbefundes bearbeitet. Dies geschah in irreversibel anonymisierter Form. Es erfolgte eine Nummernvergabe zu den Proben. Somit war keine Rückverfolgung der Patienten möglich. Lediglich Alter und Geschlecht der Patienten sowie die ermittelten Erreger und deren Resistenzen wurden erfasst.

Die Probenentnahmen erfolgten standardisiert nach Desinfektion des Operationsgebietes und vor Inzision und Drainage durch den behandelnden Arzt.

Dabei wurde das Material in der Regel durch Aspiration von Pus mit einer Einwegspritze im Abszessgebiet gewonnen. In Fällen, in denen eine Aspiration nicht möglich war, wurde nach großflächiger Desinfektion mit Polyvidon-Iod-Lösung (Betaisadona[®]) ein Wundabstrich mit sterilem Tupfer durchgeführt. Daran anschließend erfolgte die Überführung in ein geeignetes Transportgefäß.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgten sowohl die Routine-Diagnostik als auch ein modifiziertes Verfahren, welches im weiteren Verlauf detaillierter beschrieben

wird. Die chirurgische Intervention mit Inzision und Drainage sowie mikrobiologischer Probengewinnung entsprach dabei dem routinemäßigen Standardverfahren der Klinik.

4.3 Transportmedien

Nach Probenentnahme mittels Punktion, Inzision oder Abstrich wurden diese umgehend in ein Port-a-Cul System überführt. Das Port-a-Cul System ist ein steriles Probenröhrchen, das besonders für den Transport anaerober Bakterien geeignet ist und an der Ludwig-Maximilians-Universität München mittlerweile standardmäßig für Biopsie-Material und Proben verwendet wird.

Dabei wird das gewonnene Material auf einem speziell konstruierten Tupfer in ein festes, reduziertes Aufbewahrungsmedium gegeben, so dass es vor dem Austrocknen und vor Sauerstoffzutritt geschützt ist.[56]

Es wurde für alle Proben standardisiert das „BBL Port-a-Cul“ Röhrchen (Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland) verwendet.

Nach Überführung des Probenmaterials in das Port-a-Cul-System erfolgte der zeitnahe Transport in die Mikrobiologie Großhadern und die Weiterverarbeitung der Proben. Dies geschah regelhaft innerhalb von 24 Stunden. Wenn aus Gründen wie etwa Feiertagen oder Wochenenden oder aufgrund einer nächtlichen Entnahme der Probe ein sofortiger Transport oder eine sofortige Kultivierung nicht möglich war, wurde sie zunächst bei Raumtemperatur gelagert und im Labor nach spätestens 48h weiterverarbeitet.

Nachfolgende Tabelle zeigt eine schematische Darstellung des Studienablaufs.

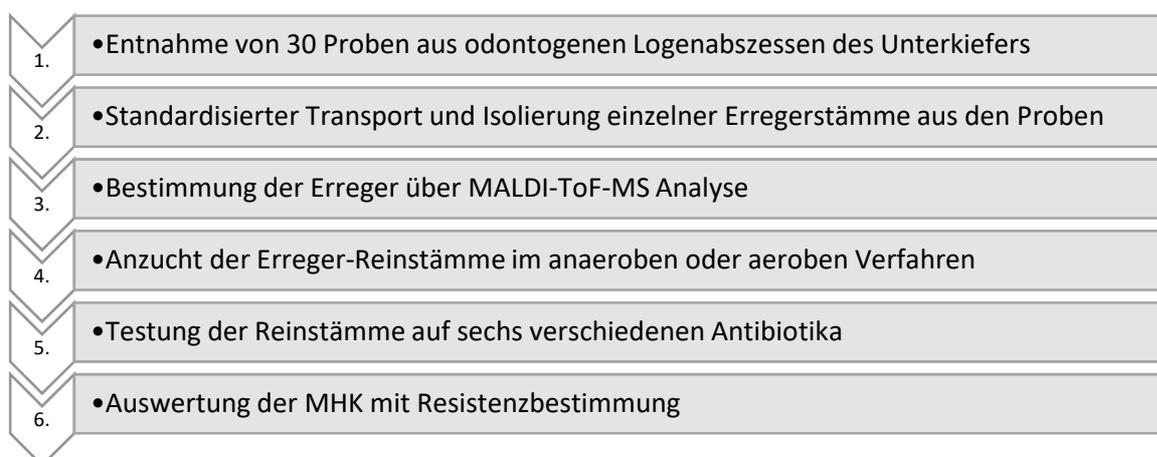


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs

4.4 Probenprozessierung/Verarbeitung

Die im Labor angekommenen Proben mussten daraufhin weiter kultiviert werden. Dies geschah unmittelbar nach Eintreffen der Port-a-Cul-Röhrchen, indem das darauf befindliche Material zur weiteren Verarbeitung auf einen geeigneten Nährboden gegeben wurde.

4.4.1 Nährmedien

Für die Anzucht von Keimen stehen generell mehrere geeignete Nährböden (sog. Agarmedien) zur Verfügung. Es wird zwischen Universal- und Selektivnährböden unterschieden. Allen Nährböden gemeinsam sind die für das Bakterienwachstum enthaltenen folgenden essenziellen Substanzen: Kohlenstoff, Metalle (insb. Eisen), Mineralsalze, Stickstoff, Vitamine und Wasser.

Zur Herstellung spezieller Selektivnährböden werden je nach Anforderung der zu kultivierenden Bakterienspezies weitere Stoffe zugefügt.[57]

Nahezu alle medizinisch relevanten Bakterien können zunächst mit dem Standardnährmedium Blutagar angezüchtet werden.

Nach genauerer Differenzierung erfolgt dann bei einigen Bakterien ein Wechsel des Mediums, um ihnen optimale Wachstumsbedingungen zu schaffen. Dies geschah in der vorliegenden Studie vor allem bei besonders anspruchsvollen anaeroben Keimen.

Tabelle 2: Übersichtstabelle einiger ausgewählter Universal-und Selektivnährböden

Art	Verwendung	Funktion
Universalnährboden		
Columbia Blutagar mit/ ohne Schafblut	nicht selektive Anzucht einer Vielzahl von Bakterien	durch Zusatz von Blut Hämolysebeurteilung möglich
Kochblutagar	s.o.	durch Hämin und NAD Freisetzung auch für nicht hämolysierende Keime geeignet
Selektivnährboden		
MacConkey Agar	selektive Anzucht von grampositiven Bakterien	hemmt Wachstum von gramnegativen Bakterien

In der vorliegenden Studie wurde Columbia-Blutagar verwendet.

4.4.1.1 Blutagar

Der Blutagar oder Columbia-Blutagar stellt den Standard-Nährboden in der Mikrobiologie dar. Der Agar wird mit Anteilen aus Pferde-oder Schafblut (10%) versetzt. Dadurch kann eine

eventuell durch Keime stattfindende Hämolyse der darin enthaltenen Erythrozyten beurteilt werden. Hierbei wird in Alpha-, Beta- und Gamma-Hämolyse unterschieden, wobei nur die Beta-Hämolyse eine vollständige und „echte“ Hämolyse mit kompletter Auflösung der Erythrozyten im Blutagar darstellt.

Bei der nicht vollständigen Alpha-Hämolyse wird das im Blut enthaltene Hämoglobin zu Methämoglobin abgebaut und im Agar eine gut sichtbare, grünliche Hämolysezone um die hämolysierenden Keime ausgebildet. Die Gamma-Hämolyse bezeichnet die fehlende Hämolyse bestimmter Bakterien im Blutagar.[58]

4.4.2 Molekularer Ansatz der Testung

Nach Aufbringen des Probenmaterials auf einen Columbia-Blut-Nährboden wurde dieser einen Tag bei 37°C im Brutschrank aufbewahrt. Die im Material enthaltenen Keime wuchsen in dieser Zeit an und wurden nach 24h isoliert. Dazu wurden visuell von der Proben-Agar-Platte 5-6 Bakterienstämme zur weiteren Anzucht und Testung ausgewählt und weiterverarbeitet. Mit einer sterilen Einmalöse wurde eine kleine Menge des ausgewählten Bakterienstammes möglichst kontaminationsfrei abgenommen und auf einer eigenen Agar-Platte mittels „3-Ösen-Ausstrich“ (fraktionierter Verdünnungsausstrich) aufgetragen („Isolierung“), um einen Reinstamm zu erhalten. Der Verdünnungsausstrich dient dazu, auch Proben mit hoher Keimdichte so auszudünnen, dass Einzelkolonien wachsen können.

Der so entstandene Reinstamm wurde zur Differenzierung der Bakterien zur weiteren Analyse an das MALDI-ToF Gerät gegeben.

4.4.2.1 Bisherige etablierte Analyseverfahren

Zur Differenzierung von Bakterien werden in der Mikrobiologie verschiedene Testverfahren eingesetzt. Allgemein gelingt der Erregernachweis durch Mikroskopie, Antigentests oder Kulturverfahren.[57] Hierbei ist ein schneller Direktnachweis von Erregern besonders für Patientenproben bedeutsam.[59] Vor allem die Mikroskopie und molekulare Testverfahren werden aufgrund ihrer Nachweis-Schnelligkeit vorrangig eingesetzt.[59] Als weiterhin unverzichtbares Standardverfahren wird allerdings die Erregeranzucht auf artifiziellen Nährböden beschrieben, da dies die anschließende Empfindlichkeitsprüfung auf Antibiotika ermöglicht.[57]

Etablierte molekulare Testverfahren sind vor allem PCR-basierte Methoden und die Sequenzbestimmung ribosomaler DNA-Gene mittels 16s-rDNA Sequencing.[57, 60]

Zur Identifizierung eines Bakteriums wird eine Polymerase-Kettenreaktion, bzw. Polymerase

chain reaction (PCR), zur Vervielfältigung durchgeführt. Nach Isolierung der genomischen Bakterien-DNA wird die 16s-rDNA PCR durchgeführt und das entstandene Amplifikat nach Aufreinigung mittels eines Primers sequenziert (16s-rDNA Sequenzierung).[61] Der Ablauf verschiedener molekularer Reaktionen ist sehr zeitaufwändig.[60] Der abschließende Sequenzabgleich der ermittelten 16s-Untereinheit mit einer ständig aktualisierten DNA-Datenbank ermöglicht eine Zuordnung der Bakterien.[62]

PCR-basierte Methoden zur Differenzierung von Erregern gelten als Stand der Technik, sind aber aufwendig und teuer. [63-65] Aus diesem Grund wird laufend nach neuen Ansätzen für die Identifizierung von Keimen gesucht.

4.4.2.2 Neuer Ansatz durch MALDI-ToF MS Verfahren

Ein vielversprechender neuartiger Ansatz ist die Probenverarbeitung mittels MALDI-ToF MS-Gerät. MALDI-ToF steht für “Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight” und ist ein Verfahren zur Massenanalyse chemischer Verbindungen.[60]

Mit dieser Methode kann also sehr schnell und sehr exakt die Masse von Biomolekülen (meist Proteine und Peptide) bestimmt werden. Prinzipiell kann ein solches Verfahren in der Diagnostik von Tumorerkrankungen, Morbus Alzheimer, rheumatoider Arthritis oder Allergien eingesetzt werden.[60]

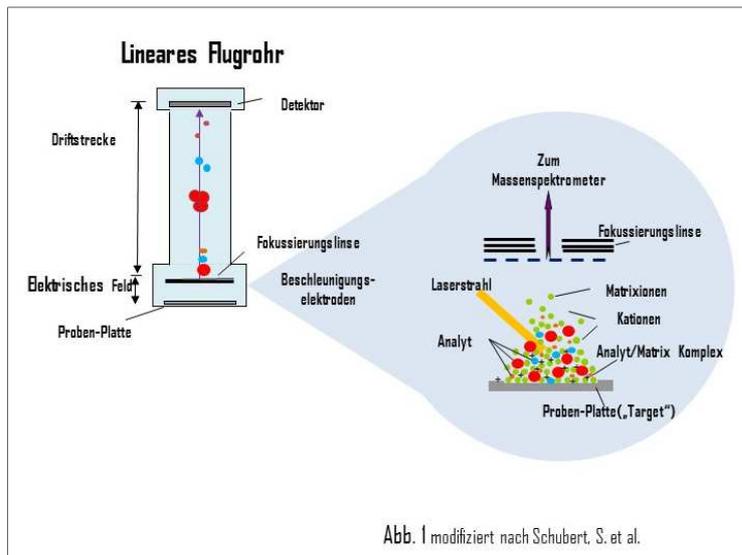


Abbildung 3: Funktionsprinzip des MALDI-ToF MS in einer vereinfachten Grafik, modifiziert nach Schubert, S. et al.

Bereits 1975 erfolgten erste Versuche, das MALDI-ToF Verfahren zur Analyse von Bakterienspezies einzusetzen.[60] In den letzten Jahren wurde das Verfahren in immer mehr Laboren in die Routine-Verarbeitung zur Identifizierung von Erregern erfolgreich integriert.[60] Nicht zuletzt die eindruckliche Weiterentwicklung in der jüngsten Vergangenheit im Hinblick auf eine deutlich breitere Datenbank zum Speziesabgleich lassen das MALDI-ToF-Verfahren zur Analyse von Bakterienspezies in der Labor-Routine nutzbar werden.

Um eine Bakterienspezies zu identifizieren, wird eine geringe Menge Material auf eine Probenplatte („Target“) aufgebracht und in eine Matrix eingebettet. Diese Probe wird im Folgenden als „Analyt“ bezeichnet.

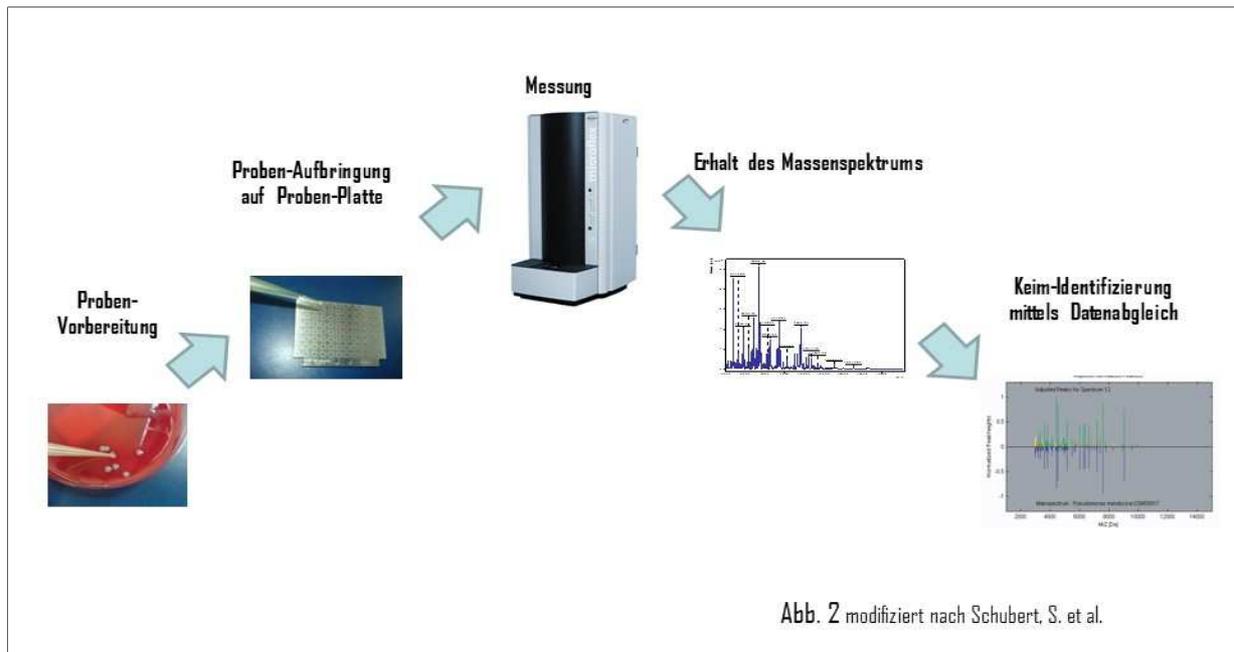
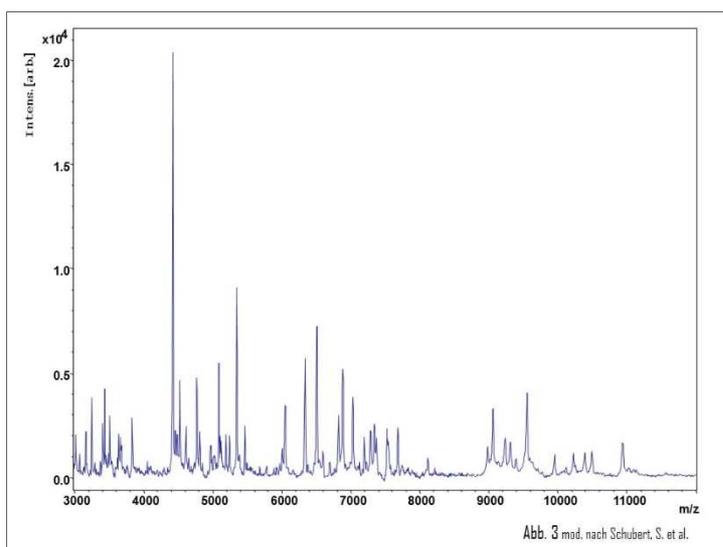


Abbildung 5: Ablauf einer Keimanalyse mittels MALDI-ToF MS, modifiziert nach Schubert, S. et al.

Die Probenplatte mit den aufgebracht Analyten wird in das Gerät eingesetzt. Durch ionisierenden Beschuss mit Laser wird die Matrix verdampft, der Analyt mitgerissen und durch das Gerät als „Flugzeit“ ausgelesen. Die sich ergebenden „Flugmuster“, sogenannte „Peaks“, die ein Massenspektrum der hochprävalenten, ribosomalen Proteine des jeweiligen Bakterienstammes repräsentieren, sind charakteristisch für ein jeweiliges Bakterium bzw. einen Erregerstamm, der so zugeordnet werden kann.[62]



Die durch Isolation erhaltenen Reinstämme der Abszessproben der vorliegenden Studie wurden vor Weiterverarbeitung für den MALDI-ToF von geschulten MTLAs im Labor vorbereitet und nach Durchführung der Analyse mit Ergebnis zurückgegeben.

4.4.3 Empfindlichkeitsbestimmung bakterieller Keime

Nach Analyse der Abszess-Isolate hinsichtlich der Bakterienspezies durch das MALDI-ToF MS-Gerät erfolgte die Empfindlichkeitsbestimmung.

Hierfür stehen in der Laborroutine verschiedene Methoden zur Verfügung.

Allen gemeinsam ist, dass im Ergebnis eine vorliegende in-vitro Resistenz oder Empfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum identifiziert werden kann. Hieraus kann abgeleitet werden, ob eine Behandlung mit dem entsprechenden Antibiotikum erfolgreich sein wird. Allerdings sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt von der in-vitro auf die in-vivo Situation übertragbar, da es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die ein Therapieversagen beeinflussen, z.B. die Gewebegängigkeit eines Wirkstoffes oder die Absorption im Organismus.[66]

Letztendlich entscheidet das beauftragte Labor abhängig von den zu testenden Erregern und Antibiotika, welches Testverfahren zur Empfindlichkeitsprüfung eingesetzt wird.

4.4.3.1 Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung

Bei allen Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung muss der Erreger zunächst in eine Bakteriensuspension zur Weiterverarbeitung überführt werden. Dies geschieht nach dem sogenannten McFarland-Standard (McF).

4.4.3.1.1 Bakteriensuspension nach McFarland-Standard

Der McFarland-Standard ist ein Trübungsstandard zur Vorbereitung von Mikroorganismussuspensionen. Der für unsere Zwecke verwendete Standard von 0,5 wird speziell für die Herstellung von Bakteriensuspensionen für Antibiotika-Empfindlichkeitstests empfohlen. [67] Nachdem die Keime der Reinstämme mit einer sterilen Öse abgenommen wurden, muss eine Bakteriensuspension erstellt werden. Das abgenommene Inokulum wird mit 3ml steriler Kochsalzlösung vermenget; es ergibt sich daraufhin eine Trübung. Die Bakteriensuspension wird nun optisch mit einem Fläschchen der McF-Standard No. 0,5 Trübung verglichen. Ist die Trübung annähernd gleich, ist in der Bakteriensuspension eine definierte Bakterienmenge vorhanden, die ausreichend für die Antibiotika-Empfindlichkeitstestung ist. Wird eine zu hohe oder zu niedrige Trübung erreicht, erhält man im anschließenden 3-Ösen-Ausstrich ein zu hohes bzw. zu niedriges Bakterienwachstum. Dies kann zur Verfälschung der

nachfolgenden Testreihen führen. Daher ist eine sorgfältige Erstellung der Bakteriensuspension unabdingbar.

4.4.3.1.2 Mikrobouillondilution und Agar-Dilution

Eine gängige Methode der Empfindlichkeitsbestimmung für grampositive und gramnegative Keime ist die Mikrobouillondilution.[68] Hierbei wird das zu untersuchende Bakterium nach McFarland-Standard suspendiert. Die Bakteriensuspension wird auf eine Testplatte gegeben, die mit vielen verschiedenen Antibiotika in verschiedenen Konzentrationen vorbeschichtet ist.[68] Nach Bebrütung für 24h kann an den einzelnen Verfärbungen der Bouillon die MHK abgelesen werden. Die zugesetzte AB Menge, bei der gerade kein Wachstum (keine Trübung der Bakteriensuspension) mehr sichtbar ist, wird als MHK bezeichnet.

Die Agar-Dilution funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie die Bouillondilution, mit dem Unterschied, dass das zu untersuchende Bakterium auf einem festen Nährmedium (Agar) kultiviert wird.

4.4.3.1.3 Agar-Diffusion

Auch bei der Agar-Diffusion erfolgt die Kultivierung der Keime auf einem festen Nährmedium. Der zu untersuchende Erreger wird wieder nach McFarland Standard suspendiert und die Suspension auf eine Agar-Platte ausgestrichen. Hierbei wird nach dem bereits vorgestellten „3-Ösen-Ausstrich“ vorgegangen, um eine gleichmäßige Beimpfung der Platte zu erreichen. Anschließend werden kleine, mit definierter Antibiotika-Konzentration versehene Testblättchen aufgesetzt.[68] Aus diesen Testblättchen diffundiert das AB in den Agar.

Nach 24h Bebrütung des beimpften Agars kann eine unterschiedliche Verteilung des Bakterien-Wachstums auf der Agar-Platte festgestellt werden: um die AB-Blättchen herum bildet sich eine kleinere oder größere kreisrunde Zone, in der kein Bakterienwachstum stattgefunden hat (sogenannter „Hemmhof“). Anhand der Größe dieser Hemmhöfe kann auf die Wirksamkeit des AB geschlossen werden.

4.4.3.1.4 E-Test

Der Epsilon-Test oder kurz E-Test ist eine Variante des Agar-Diffusionsverfahrens. Bei einem E-Test handelt es sich um einen schmalen Kunststoffstreifen, der mit einem bestimmten Antibiotikum versehen ist. Dessen Konzentration steigt vom unteren zum oberen Ende des Streifens an.[69]

Wird dieser Antibiotikumstreifen nun auf einen mit Bakteriensuspension beimpften Agar

gelegt, diffundiert das Antibiotikum des Streifens in den Agar und hemmt das Bakterienwachstum ab einer bestimmten Konzentration. Anhand der Skala auf der Vorderseite des Streifens lässt sich diese minimale Hemmkonzentration (MHK), bei der gerade das Wachstum gehemmt wird, ablesen. Durch das meist sehr typisch ausfallende Bild der Hemmung ergibt sich der Name „Hemmhofellipse“.

4.4.3.2 Methodik der vorliegenden Studie

Aufgrund des breiten Einsatzspektrums und der Möglichkeit, anspruchsvolle Anaerobier zu kultivieren[70], wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit die Probenprozessierung durch E-Test gewählt. Entscheidend hierfür war unter anderem, dass das Vorgehen bei dieser Methode relativ einfach zu erlernen und durchzuführen ist, was für die Umsetzung dieser Studie und der geplanten Folgestudie von Vorteil schien.

Hierfür mussten die gewonnenen und analysierten Isolate für die Empfindlichkeitsbestimmung zunächst in eine Bakteriensuspension nach McFarland-Standard überführt werden. Je nach Patient ergab dies 1-6 verschiedene Bakteriensuspensionen.

Nach Aufbringen und Einwirken der erstellten Keimsuspensionen erfolgte die Überprüfung der Resistenzen mittels E-Test. Für die Studie wurden E-Test-Streifen der Firma apiBio Mérieux mit folgenden 6 Antibiotika verwendet: Penicillin G (PGL), Augmentan® (Amoxicillin/Calvulansäure) (XL), Clindamycin (CM), Metronidazol (MZ), Moxifloxacin (MX) und Meropenem (MP).

Die Suspensionen wurden nun auf jeweils 6 Agar-Platten eng nach einem Felderprinzip ausgestrichen und für circa 20 Minuten eingewirkt. In dieser Zeit wurden parallel die E-Test-Streifen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur einige Minuten gelagert. Um Kontamination zu vermeiden wurden nun mit einer sterilen abgeflamten Pinzette die E-Test-Streifen entnommen und mittig auf dem Bakterienrasen ausgelegt. Dabei war zu beachten, dass die Streifen blasenfrei auf dem Agar auflagen und nach der erstmaligen Platzierung nicht mehr verändert wurden, da hierbei eine Verfälschung des späteren Ergebnisses möglich gewesen wäre.

Gemäß ihrer Stoffwechsellätigkeit als Aerobier oder Anaerobier eingeordnet, wurden die fertig bestückten Agar-Platten bei jeweils 37°C entweder in einem Körbchen in den Brutschrank gestellt oder in einen Anaerobiertopf mit reduzierten Sauerstoffmilieu überführt. Nach mehrstündiger Bebrütung der bestrichenen Agar-Platten bildete sich der charakteristische Bakterienrasen („Hemmhof“), an dessen Wachstum die MHK abgelesen

werden konnte.[71]

4.5 Ablesemethodik und Datenauswertung

Grundsätzlich gibt es mehrere Methoden und Regelwerke, nach denen die gewonnenen Ergebnisse ausgewertet werden können.

Viele Länder haben eigene Regelwerke zur Standardisierung und Auswertung von Empfindlichkeitsprüfungen bei Mikroorganismen erstellt. Dies erschwert den sinnvollen Vergleich der Ergebnisse untereinander, da auch innerhalb Deutschlands viele Labore unterschiedliche Regelwerke zur Auswertung benutzen und sich die Ergebnisse somit teilweise stark unterscheiden. [72] So existieren international neben der DIN-Norm und dem EARSS (European Antimicrobial resistance Surveillance System) auch das amerikanische CLSI-Regelwerk (Clinical and Laboratory Standards Institute, früher NCCLS) und der europäische Zusammenschluss EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Als Ablesemethode für die eigenen ermittelten Ergebnisse wurde der europäische Standard EUCAST verwendet.[73] Dies lag darin begründet, dass dadurch eine einheitliche Beurteilung vor allem im deutschen Raum möglich wurde, da hier mehrheitlich nach EUCAST- oder CLSI-Regelwerken Antibiotogramme abgelesen werden.

Bei EUCAST handelt es sich um ein Netzwerk, um antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung nach europäischer Norm zu standardisieren. Die MHK von Antibiotika wird in Abhängigkeit von Konzentration und Keim bestimmt. Für die meisten Keime gibt EUCAST regelmäßig aktualisierte sogenannte Breakpoint-Tabellen heraus. Diese Breakpoint-Tabellen ermöglichen es, für bekannte Keime MHK-Werte („Breakpoints“) nachzuschlagen. Somit kann für die eigenen ermittelten Werte die Unterscheidung in sensibler (=empfindlicher), intermediärer (=mäßig empfindlicher) oder resistenter (= unempfindlicher) Keim getroffen werden. Die jeweiligen Breakpoints markieren die „Grenzpunkte“ dazwischen.

Nicht für jedes einzelne Bakterium sind spezifische Breakpoints verfügbar. Zudem erschweren unzureichende Belege für die Wirksamkeit eines Antibiotikums in manchen Fällen die Einteilung („ie, = insufficient evidence“). Teilweise wird von der Testung ganz abgeraten („no susceptibility tested“), wenn das Antibiotikum für den Keim nicht geeignet erscheint.

Für (noch) nicht in den Datenbanken hinterlegte Keime können sogenannte „Non-species related breakpoints“ zur Auswertung verwendet werden.

Einmal pro Jahr werden die Breakpoint-Tabellen auf den aktuellen Stand erneuert. Für die vorliegende Studie wurden die Tabellen des Jahres 2015 verwendet. Dabei wurde zur Auswertung der Ergebnisse teilweise auf „Non-species related breakpoints“ zurückgegriffen und die als unsicher einzustufenden Werte („ie“, „no susceptibility tested“) als solche kenntlich gemacht.

Die mit E-Test-Streifen bestückten Platten der Abszess-Keim-Proben wurden nach 24 bzw. 48h durch die Bestimmung der MHK abgelesen. Dabei wurde nach den Anweisungen der Herstellerangaben vorgegangen. Für die eigene Auswertung wurden die ermittelten MHK-Werte nach europäischem Standard durch EUCAST-Tabellen empfindlichen, intermediären und resistenten Stämmen zugeordnet.

4.6 Datenerfassung und Datenauswertung

Es erfolgte eine irreversibel anonymisierte Verwendung der Probenergebnisse. Nach Anlegen einer Studienliste (Programm Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, USA) wurden die Probenergebnisse ohne Namen, Initialen, Geburtsdatum oder sonstige personenbezogene Daten eingetragen. Erfasst wurden lediglich Alter und Geschlecht sowie die jeweiligen detektierten Erreger und die Ergebnisse der Resistenztestung. Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Programms Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

5 Ergebnisse

5.1 Patientengut

Die prospektive Studie schloss 30 Patienten, davon 17 männlich und 13 weiblich, ein. Das durchschnittliche Alter lag bei 35,5 Jahren.

5.2 Keimspektren

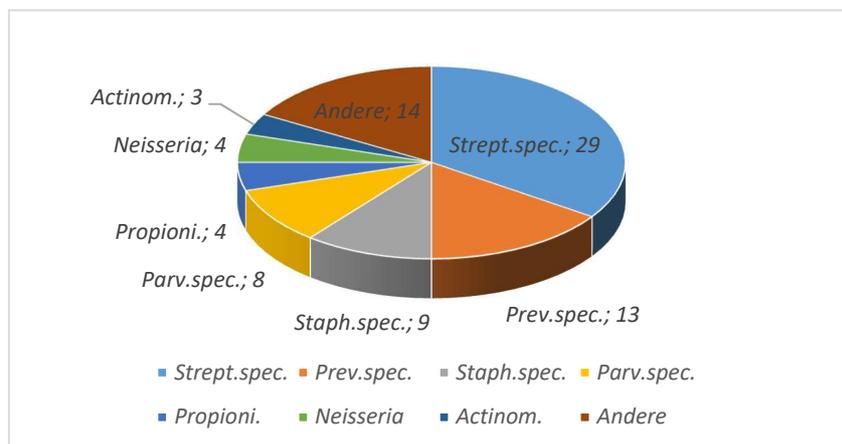
Es wurden insgesamt 13 grampositive Anaerobier (15,5%), 15 gramnegative Anaerobier (17,8%), 4 grampositive Aerobier (4,8%), 5 gramnegative Aerobier (5,9%) und 47 fakultativ anaerobe Keime gefunden (55,9%). Zusätzlich konnte in einem Fall ein Pilz (*Aspergillus fumigatus*) isoliert werden.

Die rein anaeroben Spezies zählten 33,3%, die aeroben knapp 10,7%. Die fakultativ anaeroben Bakterien stellten mit 55,9% den quantitativ größten Anteil. Das Verhältnis von reinen Anaerobiern zur aeroben Spezies, der die fakultativen Anaerobier für diesen Zweck der Vergleichbarkeit zugeschlagen wurden, belief sich so auf 1:2.

Insgesamt konnten 84 Keime von 30 Patienten angezchtet werden. Pro Patient wurden zwischen 1 bis 6 Keime isoliert. Durchschnittlich wurden 2,8 Keime pro Patient ermittelt, die sich vorwiegend aus der residenten Mund- bzw. Hautflora zusammensetzten.

5.2.1 Zusammensetzung des Keimspektrums

Häufigste angezchtete Keimart waren mit 29 Isolaten *Streptococcus species*, danach folgten *Prevotella species* mit 13 Isolaten sowie *Staphylococcus species* mit 9 und *Parvimonas micra* mit 8 Isolaten. *Propionibacterium acnes* konnte 4 Mal isoliert werden. *Neisseria species* konnte in 4, *Actinomyceten* in 3 Fällen angezchtet werden.



Die zahlenmäßig überlegenen Erreger waren somit *Streptococcen*. Im anaerob gramnegativen Bereich dominierte die Erregergattung *Prevotella*. Im anaerob grampositiven Bereich fielen vor allem *Parvimonas micra* sowie *Actinomyces* auf.

5.2.2 Antibiotika-Resistenzen

Für diese Studie wurden die Isolate auf 6 verschiedene Antibiotika getestet. Die Antibiotika wurden aufgrund ihrer Einsatzhäufigkeit bzw. der Funktion als Reserveantibiotika in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München ausgewählt.

5.2.2.1 Meropenem

Bei den angezüchteten Isolaten waren 4 von 82 zur Testung geeigneten Keimen gegen Meropenem (MP) resistent, dies entspricht einer Quote von 4,9%.

Dabei reagierten jeweils ein grampositiver sowie ein gramnegativer fakultativer Anaerobier und je ein grampositiver und ein gramnegativer „reiner“ Anaerobier resistent.

5.2.2.2 Moxifloxacin

Einer von 84 Keimen war gegen Moxifloxacin (MX) resistent. Dabei waren nur 60 Keime für die Testung geeignet - dies entspricht einer Resistenzquote von 1,6% (ein grampositiver fakultativer Anaerobier war resistent).

5.2.2.3 Penicillin G

17 von 82 getesteten Keimen waren gegen Penicillin G (PGL) resistent. Dies entspricht einem Prozentsatz von 20,8%.

Darunter befanden sich 8 grampositive fakultative Anaerobier, 2 gramnegative fakultative Anaerobier, 5 gramnegative Anaerobier, ein grampositiver Anaerobier sowie ein grampositiver Aerobier.

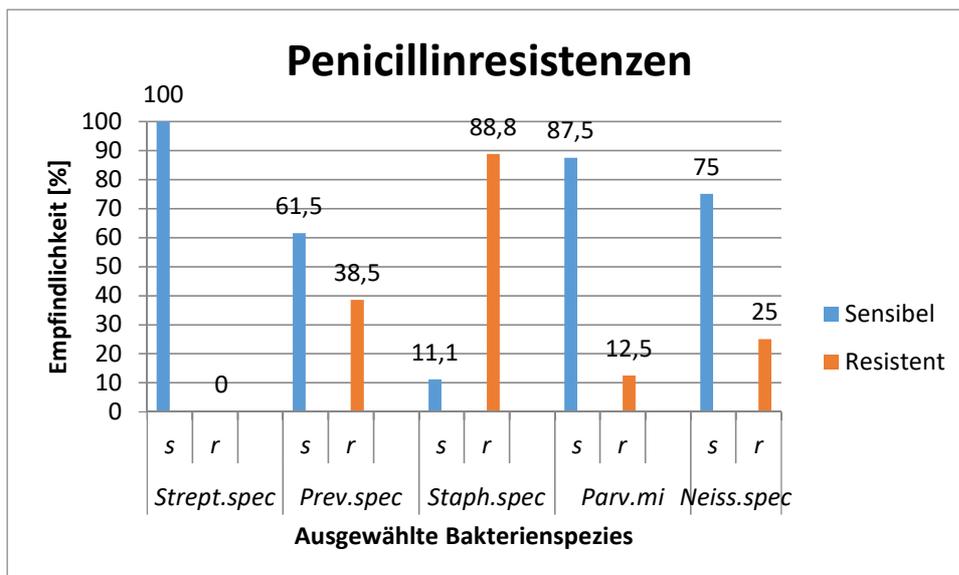


Abbildung 8: Penicillin Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent.

5.2.2.4 Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan®)

3,6% der Keime reagierten resistent auf Augmentan® (XL) (3 von 84 Keimen).

Somit wiesen jeweils ein grampositiver Anaerobier, ein grampositiver Aerobier sowie ein gramnegativer Anaerobier Resistenzen auf.

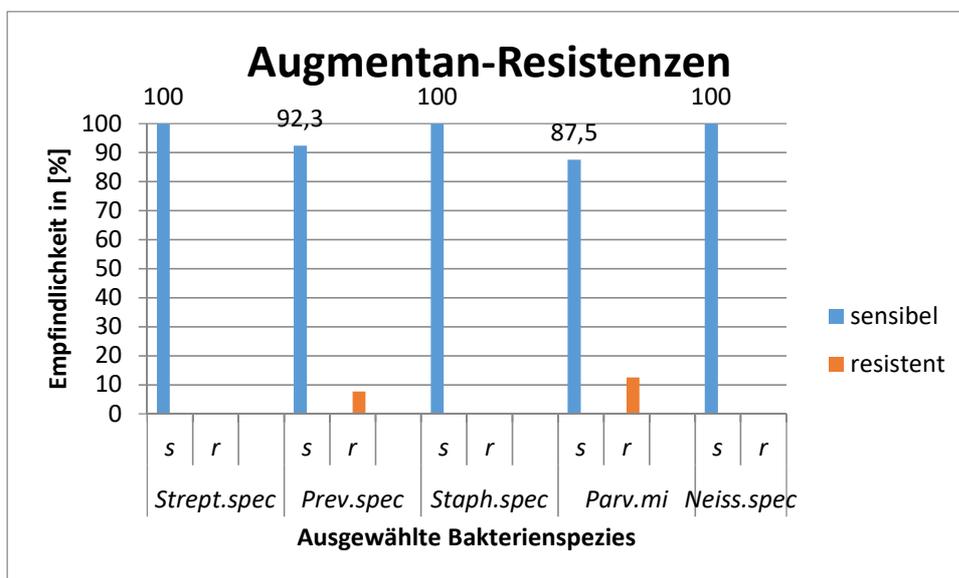


Abbildung 9: Augmentan Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent.

5.2.2.5 Metronidazol

In unseren Studien ergab sich eine Resistenz von 28,6% (12 von 43 getesteten Keimen).

Diese Resistenz setzte sich aus 6 grampositiven Anaerobiern sowie 6 gramnegativen Anaerobiern zusammen.

5.2.2.6 Clindamycin

19 von 81 getesteten Keimen waren laut unseren Ergebnissen auf CM resistent, dies entspricht 23,5%.

10 fakultative Anaerobier, 2 grampositive Anaerobier, 7 gramnegative Anaerobier fielen als nicht empfindlich gegenüber Clindamycin auf.

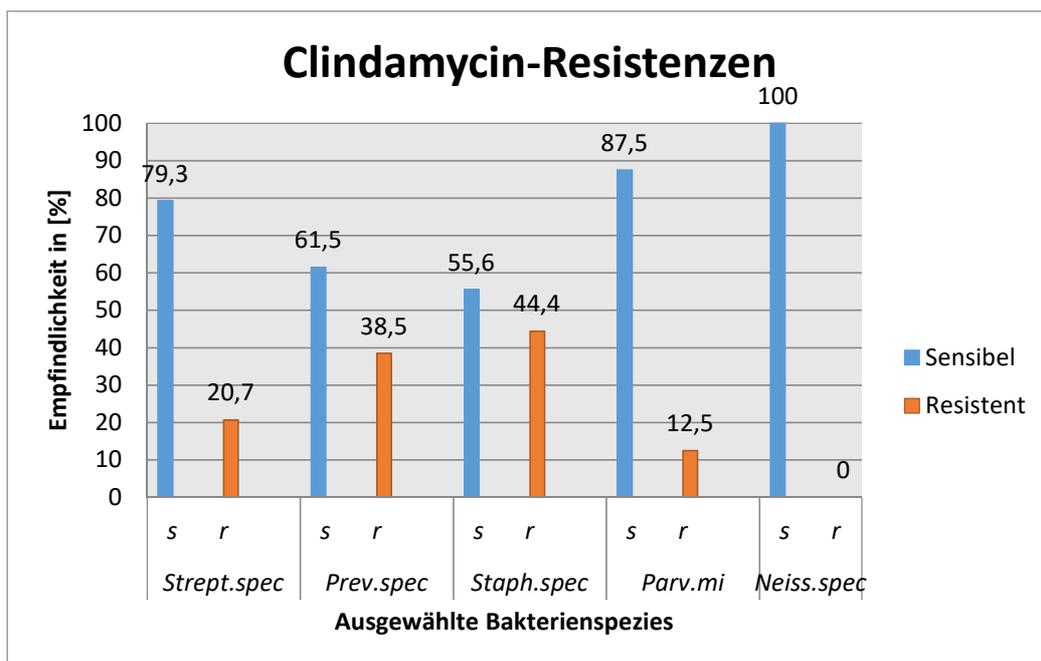


Abbildung 10: Clindamycin Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent.

Somit ergaben sich die in nachfolgender Tabelle dargestellten Gesamtresistenzen:

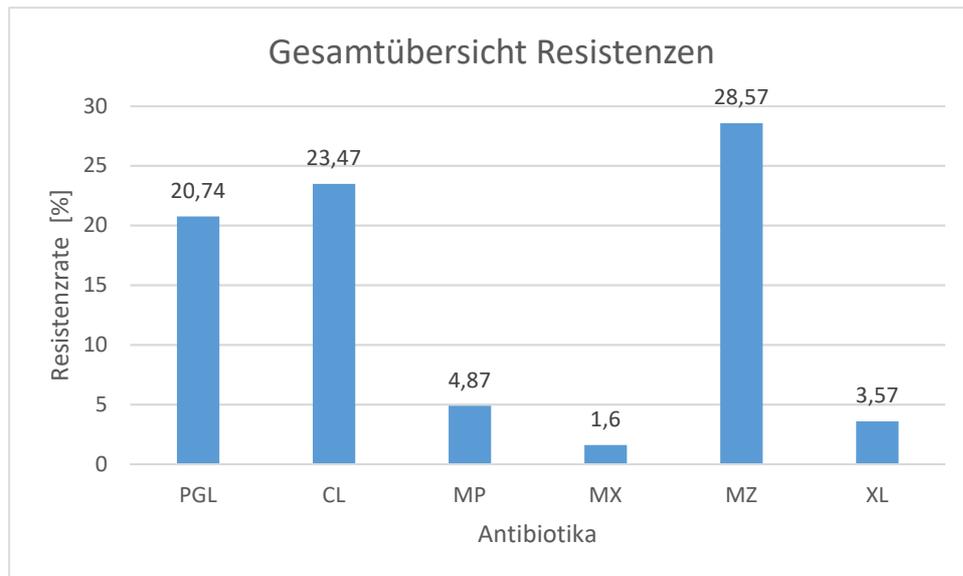


Abbildung 11: Gesamtresistenzraten in Prozent bei 30 odontogenen Abszessen mit jeweils zwischen 43-84 isolierten Keimen gegenüber den spezifischen Antibiotika, x-Achse: Angabe des Antibiotikums (PGL = Penicillin G, CL = Clindamycin, MP = Meropenem, MX = Moxifloxacin

Tabelle 3: Resistenz einzelner aerober und anaerober Bakterienstämme gegenüber den jeweiligen Antibiotika

Antibiotikum	Anzahl resistenter Stämme gesamt	Anzahl resistenter Stämme nach jeweiligem Erreger
Penicillin G	17/84 Isolate	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (7), <i>Prevotella intermedia</i> (2), <i>Prevotella baroniae</i> (1), <i>Prevotella buccae</i> (1), <i>Staphylococcus Cohnii</i> (1), <i>Eikenella corrodens</i> (1), <i>Neisseria species</i> (1), <i>Aggregatibacter segnis</i> (1), <i>Brevibacterium casei</i> (1), <i>Parvimonas micra</i> (1)
Clindamycin	19/84 Isolate	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (4), <i>Streptococcus viridans</i> (3), <i>Prevotella denticola</i> (3), <i>Streptococcus massiliensis</i> (1), <i>Streptococcus constellatus</i> (1), <i>Streptococcus oralis</i> (1), <i>Prevotella baroniae</i> (1), <i>Prevotella oralis</i> (1), <i>Eikenella corrodens</i> (1), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (1), <i>Propionibacterium acnes</i> (1), <i>Parvimonas micra</i> (1)
Meropenem	4/84 Isolate	<i>Aggregatibacter segnis</i> (1), <i>Lactobacillus paracasei</i> (1), <i>Parvimonas micra</i> (1), <i>Prevotella baroniae</i> (1)
Moxifloxacin	1/84 Isolate	<i>Actinomyces major</i> (1)
Metronidazol	12/84 Isolate	<i>Propionibacterium acnes</i> (4), <i>Prevotella denticola</i> (2), <i>Prevotella nigrescens</i> (1), <i>Prevotella baroniae</i> (1), <i>Parvimonas micra</i> (1), <i>Eikenella corrodens</i> (1), <i>Stackia exigua</i> (1), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (1)
Amoxicillin/Clavulansäure	3/84 Isolate	<i>Parvimonas micra</i> (1), <i>Brevibacterium casei</i> (1), <i>Prevotella baroniae</i> (1)

6 Diskussion

Neben der Inzision und Drainage sowie der Behandlung der dentogenen Ursache gehört die Antibiotikatherapie zu den Grundpfeilern bei der Behandlung odontogener Logenabszesse.[2, 7, 74]

In den letzten Jahren sind bei diesen Infektionen die Resistenzen der Erreger gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen angestiegen.[10, 22, 34]

Die Erwartung an die Ergebnisse dieser Arbeit waren, dass andere oder mehr anaerobe Erreger als bisher gefunden werden könnten, sowie erhöhte Resistenzen der Erreger gegen die standardisiert verwendeten Antibiotika. Hinsichtlich der Reserveantibiotika stellte sich darüber hinaus die Frage, inwieweit für diese bereits Unempfindlichkeiten vorliegen würden.

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden Proben von 30 odontogenen Logenabszessen aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf ihre Keime und deren Antibiotikaresistenzen hin untersucht.

Folgende, spezifische Einflussgrößen wurden festgelegt:

- die Art und Anzahl der Keime pro Infektion
- die Zusammensetzung der Proben nach anaeroben und aeroben Erregern
- die Resistenzsituation der Keime gegenüber den festgelegten Antibiotika (Penicillin G, Meropenem, Moxifloxacin, Clindamycin, Augmentan® und Metronidazol)

Hierbei sollte eine Vergleichsbasis für zukünftige Resistenzbeobachtungen in der Region München geschaffen werden.

6.1 Material und Methodendurchführung

Schwierigkeiten und daraus resultierende neue Ansätze in der Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten ergaben sich aus verschiedenen, nachfolgenden Faktoren.

6.1.1 Probentransport als wichtige Grundlage für den Isolationserfolg

Es zeigte sich, dass normierte Transport- und Entnahmeabläufe zur Gewinnung der Proben unabdingbar für die sichere Anzucht von anaeroben Erregern sind.

Nur durch höchste Sorgfalt seitens des die Proben entnehmenden Arztes und des Transport-Teams kann eine unbeschadete Ankunft von möglichst vielen Keimen aus der Abszessprobe im Labor gewährleistet werden. Die Desinfektion der chirurgischen Schnittstelle, die

Aspiration von Probenmaterial, die sofortige Überführung in ein geeignetes Transportgefäß durch den behandelnden Arzt sowie ein schneller, temperaturangepasster Transport legen somit die Grundlage für den späteren Isolationserfolg.

Es besteht kein Zweifel daran, dass die Entnahmemethodik und die Verwendung geeigneter Transportmaterialien einen großen Einfluss auf die spätere Nachweisbarkeit insbesondere von anaeroben Bakterien haben.

Die für diese Studie durchgeführte Entnahmetechnik (vorwiegend Aspiration des Probenmaterials) und das verwendete Transportmaterial (Port-A-Cul™, BD) erwiesen sich in der Handhabung und in der erreichten Anzucht von Anaerobiern als sehr gut geeignet, so dass ein routinemäßiger Einsatz derselben befürwortet werden kann.

6.1.2 Verarbeitungsoptimierung im Routine-Labor

Nach Ankunft der Proben im Labor und Weitergabe eines orientierenden Erstbefundes an die behandelnden Ärzte wurden die Materialien verarbeitet. Dies geschah durch visuelle Entscheidung mittels Durchsicht der Probenplatte, auf der das entnommene Probenmaterial ausgestrichen worden war.

Hierbei wurden bis zu 6 Keime zur weiteren Testung ausgewählt. Eine regelmäßige Auswertung aller vorhandenen Keime hätte ein zeitlich und personell nicht umsetzbares Vorgehen bedeutet.

Für künftige Studiendesigns wäre es von Vorteil, wenn eine erfahrene, speziell für diese Studie eingesetzte MTLA eine Vorauswahl der zu testenden Keime trafe, um ein noch breiteres Spektrum an Anaerobiern und Aerobiern abzudecken sowie Doppelisolierungen zu vermeiden. Diese entstehen durch unterschiedliches Aussehen und Wachstumsverhalten von gleichen Bakterienspezies.

6.1.3 Testung der Keime mit neuen AB-Ansätzen

Die getesteten 6 Antibiotika wurden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ausgewählt. Penicillin G, Clindamycin sowie Amoxicillin/Clavulansäure gelten als Standardpräparate. Metronidazol wird gelegentlich in Kombination mit Penicillinen zur besseren Erfassung des anaeroben Spektrums eingesetzt. Moxifloxacin und Meropenem entsprechen Reservesubstanzen.

Die Prüfung der oben genannten selten eingesetzten antibiotischen Reservesubstanzen ergab eine sehr niedrige Resistenzquote. Die getesteten Standard-Antibiotika lieferten die

Möglichkeit, zumindest in Teilen eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien dieser Art und Thematik herzustellen.

Für weitere Forschungsarbeiten wäre dennoch eine Modifizierung der zu testenden Antibiotika sinnvoll. Hier sollte eventuell ein Cephalosporin mit in die Studie aufgenommen werden.

6.1.4 Auswertungsanpassung nach europäischer Norm

Durch Verwendung unterschiedlicher Regelwerke zur Auswertung gewonnener Studiendaten (bspw. CLSI im nordamerikanischen Raum) wird sowohl ein internationaler als auch nationaler Vergleich stark erschwert. Zumindest für den europäischen Raum wäre die Nutzung eines einheitlichen Standards förderlich.

Für die vorliegende Studie wurde der europäische Auswertungsstandard EUCAST verwendet. Dies ist im Sinne der Vergleichbarkeit von Ergebnissen untereinander daher als sinnvoll zu erachten, weil dies eine einheitliche Basis für die Auswertung der erlangten Ergebnisse darstellt.

Da die Tabellen einmal jährlich überarbeitet werden und kostenfrei einsehbar sind, ist eine hohe Aktualität und eine einfache Nutzung möglich. Dies und das Ziel der Erstellung einer lokalen Datenbasis waren Entscheidungsgründe für Verwendung des EUCAST-Standards.

6.2 Einordnung der Studie

Die gewonnenen Studienergebnisse zeigen den aktuellen Stand der Antibiotikaresistenzen von Keimen in odontogenen Logenabszessen in der Region München.

Sie stellen eine Datenbasis für den Vergleich von künftigen Forschungsarbeiten dar. Weitere prospektive Untersuchungen zur Thematik sind wünschenswert, um die Ergebnisse besser lokal miteinander zu vergleichen und Veränderungen in der Resistenzentwicklung über längere Zeiträume verfolgen und belegen zu können.

6.2.1.1 Vergleich der Methoden

Dem massenspektrometrischen Verfahren gegenüber steht die PCR als „Goldstandard“ und seit Jahren etabliertem Verfahren zur Keimdifferenzierung.[60]

Nachteile der PCR sind aber hohe laufende Kosten für Verbrauchsmaterialien, hohe Personalkosten, lange Inkubationszeiten (6-12h)[75] und nicht zuletzt die Problematik der möglichen Verunreinigung und „Nichtstandardisierbarkeit“.[62]

Grundsätzlich bietet eine Prüfung des Keimspektrums mittels MALDI-ToF einige Vorteile: im Vergleich zu biochemischen Differenzierungssystemen (BD Phoenix™, API® bioMérieux) und gegebenenfalls anschließender 16s-rDNA Sequenzierung hat das Verfahren eine hohe Validität[60] sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität.[60]

Möglicherweise bietet es auch Vorteile bei Differenzierung von grampositiven Stäbchen[76], Anaerobiern und Nonfermentern[77, 78] sowie Schimmelpilzen.[79]

Die einfache Bedienung, Unabhängigkeit von der Art des Kulturmediums[80] und die mögliche Materialersparnis lassen das MALDI-ToF Gerät in der täglichen Routine der mikrobiologischen Labore attraktiv erscheinen. Zudem ergibt sich eine teils große Zeitersparnis, da schon Subkulturen zur Differenzierung verwendet werden können[57]

Als nachteilig ist zu bewerten, dass möglichst frisches Material benötigt wird, da es sonst zur Degeneration der ribosomalen Bakterienproteine, schwächeren Spektren sowie daraus resultierend zu Problemen beim Datenbank-Abgleich des Gerätes kommen könnte.[57] Die teure Eranschaffung des Gerätes und teilweise noch unvollständige Datenbanken erschweren die tägliche Arbeit. Auch ist noch kein Direktnachweis aus Patientenproben[59] und keine routinemäßige Bestimmung von Antibiotika-Resistenzen möglich.[60]

Beim MALDI-ToF Verfahren stehen die hohen Anschaffungskosten und kleinere Schwächen bei der Differenzierung sehr eng verwandter Spezies auf der einen Seite, jedoch wiegen in der Praxis die Ersparnisse in Zeit, Personal, Raum- und Verbrauchskosten diese Nachteile nach Ansicht der Autorin um ein Vielfaches auf.

Da für die vorliegende Studie kein alternatives Verfahren zu Keimdifferenzierung durchgeführt wurde, ist kein Vergleich der eigenen erzielten Ergebnisse durch MALDI-ToF MS-Analyse mit einer anderen Methodik möglich.

Prinzipiell hat dieses massenspektrometrische Verfahren das Potenzial, andere Differenzierungsmethoden im mikrobiologischen Routine-Labor abzulösen.[60] Gerade durch die laufenden Einpflegungen erhobener Daten in die MALDI-ToF Datenbanken werden diese in hohem Maße aktualisiert und verbessert. Ob dies in absehbarer Zeit zu einer standardisierten Mehr-Nutzung des Gerätes für Empfindlichkeitsbestimmung von Bakterien im Routine-Labor führt, bleibt noch abzuwarten.

6.2.2 Quantitativer Kontext

Die Arbeit wurde als Pilotstudie mit 30 Patientenproben durchgeführt.

Andere Studien dieser Thematik mit ähnlichem Studiendesign basieren auf der Auswertung von 19-103 Proben. Aufgrund des aufwändigen und teuren Analyse- und Verarbeitungsverfahrens mittels MALDI-ToF und Agar-Diffusion mit E-Test-Streifen sollte zunächst geprüft werden, ob die Vorgehensweise korrekt und die Ergebnisse zielführend sind.

Für die weitere Erforschung und Festigung der bisher erzielten Ergebnisse ist eine weitere Studie mit höheren Fallzahlen und leicht modifiziertem Studiendesign geplant.

6.2.3 Analyseverfahren

Für die Differenzierung der verschiedenen Bakterienspezies wurde ein neuartiges Analyseverfahren der Massenspektrometrie (MALDI-ToF MS) verwendet.

Der neue molekulare Ansatz dieser Methode und die raschere Verfügbarkeit von Ergebnissen lassen den Einsatz auch im Routine-Labor zur schnelleren Diagnostik interessant werden.

Es findet eine ständige Weiterentwicklung der Datenbasis dieses Gerätes sowie der Einsatzmöglichkeiten an sich statt. Eine momentan noch nicht durchführbare, aber eventuell in Zukunft funktionierende, zusätzlich im MALDI-ToF mögliche direkte Antibiotika-Testung, lässt das Verfahren eine interessante Perspektive entwickeln.

Dennoch werden die bisher etablierten Verfahren zur Keimdifferenzierung wie die PCR-Sequenzierung weiterhin für einen großen Teil der Labore Standardverfahren zur Bestimmung bleiben. Die hohen Anschaffungskosten des MALDI-ToF Gerätes und die noch nicht vollständig ausgereifte Entwicklung lassen den Einsatz im Routinebetrieb noch nicht für alle Labore und somit auch nicht für alle Studien möglich werden.

Bei zukünftigen Forschungsarbeiten und zur Fortführung dieser Studie ist der Einsatz des MALDI-ToF MS in der Analyse ein geeignetes Verfahren.

1.1.1. Vergleich der Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung

Im Laboralltag entscheiden verschiedene Faktoren im Einzelnen darüber, welches Verfahren zur Empfindlichkeitsbestimmung von Bakterien zum Einsatz kommt. Die verschiedenen Testsysteme unterscheiden sich hinsichtlich qualitativer und quantitativer Aussagen zur Empfindlichkeit des Erregers sowie Arbeitsaufwand und Kosten.[68]

Die Vorteile der Bouillondilution: es ist eine direkte Bestimmung einer MHK möglich und es kann eine große Anzahl von Antibiotika in einem Arbeitsschritt getestet werden. Die sowohl manuelle als auch automatische Durchführbarkeit von Tests sowie ein weiter Konzentrationsbereich erleichtern den Laborablauf.[66]

Als nachteilig anzusehen ist die schwierige Erkennung eventueller Verunreinigungen (Mischkulturen) und die aufwändige und schwierige Durchführung.[69]

Ebenfalls schwierig ist die Durchführung der Agar-Diffusion. Zwar ist sie als einfach und kostengünstig charakterisiert[66], muss aber sehr präzise ausgeführt werden, um reproduzierbare Ergebnisse zu liefern.[70, 71] Zudem erfordert die Auswertung viel Erfahrung in der Interpretation der Werte, so dass automatisierten Verfahren im Routine-Labor meist der Vorzug gegeben wird.

Ebenfalls ist keine direkte MHK Bestimmung möglich, da die Hemmhöfe aufgrund ihrer Größe nach einem Regelwerk ausgewertet werden müssen, um eine Aussage über die Empfindlichkeiten treffen zu können.[66]

Hier überzeugt der E-Test mit der Möglichkeit der direkten MHK-Ablesung, der möglichen Testung von Pilzen, der guten Kontrollmöglichkeit verunreinigender Einsaat[70] und der Einzeltestungen von Antibiotika mit relativ wenig Zeitaufwand.[66]

Zwar ist die Methode im Vergleich zu anderen Methoden relativ teuer und bei vielen zu testenden AB arbeitsintensiv. Dennoch hat die Empfindlichkeitsbestimmung mittels E-Test als Routine-Methode zur MHK-Bestimmung große Akzeptanz erreicht.[72, 73]

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im direkten Vergleich der Methoden untereinander annähernd ähnliche Ergebnisse in der Praxis erzielt werden.[75] Daher bleibt es weiterhin in der Verantwortung jedes Labors, für welche Methodik der Empfindlichkeitsbestimmung es sich im Einzelfall entscheidet.

6.3 Allgemeine Studienlage

Die ausgewerteten Studien wurden im Zeitraum von 2006-2015 publiziert. Erschwerend für einen Vergleich mit der eigenen Arbeit erwiesen sich die unterschiedlichen Studiendesigns. So wurden nur teilweise die gleichen Antibiotika getestet und die mikrobiologische Verarbeitung und Auswertung war nur schwer oder gar nicht nachvollziehbar.

Allgemein wurden bereits an vielen Standorten die Zusammensetzung des Keimspektrums bei odontogenen Abszessen und die Resistenzquoten der darin gefundenen Keime analysiert.

Dennoch ergeben sich bei vielen Übereinstimmungen mitunter einige Abweichungen, die zur Befürwortung aktueller Erhebungen zur Thematik beitragen und im Folgenden dargestellt werden.

6.4 Vergleich, Übereinstimmungen und Abweichungen

Angezüchtet wurden sowohl in der aktuell vorgelegten wie auch in anderen Studien überwiegend Keime der residenten Haut- und Mundflora. Dies ist vor allem der Ätiologie und Lokalisation der Erkrankung geschuldet.

Es wurde eine annähernd gleiche Anzahl Anaerobier wie Aerobier gefunden: in der Auswertung ergab sich ein Verhältnis echter Anaerobier zu Aerobiern von 40% zu 60%. In neueren Studien werden unterschiedliche Verteilungen beschrieben [12, 23, 33]: Verhältnisse von 75% zu 25% [22], 50% zu 50% [10] bis 25% zu 75%. [21]

Als möglicher Grund für Abweichungen kommt in Betracht, dass trotz der genormten Entnahme- und Transportbedingungen einige sehr empfindliche anaerobe Keime vor Isolierung abgestorben sind oder nicht kultiviert werden konnten. Dies kann insbesondere bei sensiblen und anspruchsvollen Keimen vorkommen.

So berichten Eckert et al. 2012, dass kein Zweifel gegenüber der Tatsache besteht, dass eine Überrepräsentation aerober Genera stattfindet, da ein großer Teil der strikten Anaerobier im Labor nicht mehr angezüchtet werden kann. [10] Gerade in diesem anaeroben Bereich kann somit nur eine limitierte Aussage über Resistenzentwicklungen getroffen werden. [10]

Aber auch eine andere Systematik bei der Einteilung kann unterschiedliche Zahlen verursachen: fakultative Anaerobier wurden für den speziellen Vergleich in dieser Studie nominell den Aerobiern zugeschlagen, was einen Mehranteil von ca. 50% ausmacht. Auf die Zusammensetzung der Einteilung in den Vergleichsstudien konnten indes keine Verweise gefunden werden, so dass es hier offen bleibt ob das Aerob/Anaerob-Verhältnismuster tatsächlich mit 1:1 zu werten ist.

Ebenso bleibt offen, ob in allen Studien mehr Anaerobier kultiviert hätten werden können. Die regionalen Unterschiede in der Zusammensetzung des Keimspektrums lassen allerdings auch den Schluss zu, dass diese die lokalen Verhältnisse widerspiegeln und somit nicht überall gleichzusetzen sind. Die Wichtigkeit der korrekten normierten Transport- und Entnahmebedingungen für repräsentative Ergebnisse wird in Kenntnis dieser Fakten nochmals unterstrichen. [10, 12]

Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten in den eigenen Erhebungen mit knapp 35 Jahren entspricht genau dem Durchschnitt von 35 Jahren in anderen Arbeiten. [21, 81] Ebenso überwog der Anteil der Männer leicht (57%).

Da diese Beobachtungen in zahlreichen überregionalen Studien übereinstimmend gemacht

wurden[10, 21, 22, 81], eröffnet sich die Frage nach dem Grund der erhöhten Erkrankungsrate bei jungen Männern. Hierzu könnten mit speziell konstruierten Fragebögen Gewohnheiten, Vorerkrankungen oder Lebensumstände dieser Altersgruppe abgefragt werden, um mögliche Gründe zu erörtern.

Die Einbeziehung patientenspezifischer Daten sowie des Behandlungsergebnisses der Patienten sind für zukünftige Studien angebracht, insbesondere vor dem Hintergrund der nicht immer ohne weiteres möglichen Übertragbarkeit im Labor ermittelter Ergebnisse auf in-vivo Situationen.

Auch die Auswertung der im Labor getesteten Antibiotika-Empfindlichkeiten ist ein guter Indikator für die wahrscheinliche Wirkung am Patienten. So entsprechen die nachfolgenden Ergebnisse der für die vorliegende Studie geprüften Antibiotika der Resistenzsituation der Keime in odontogenen Abszessen. Dennoch muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Wirksamkeit am Menschen von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist. Die Absorption und Verteilung antibiotischer Substanzen im Organismus, die Verstoffwechslung und die Gewebegängigkeit können individuell sehr differieren.

6.4.1 Meropenem

Das an der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München als Reserveantibiotikum genutzte Meropenem weist mit knapp 4,9% eine als gering einzuschätzende Resistenzquote auf.

Leider liegen hierzu keine direkt vergleichbaren Datensätze im Schrifttum vor.

Die niedrige Resistenzrate erklärt sich durch den seltenen Einsatz dieses Chemotherapeutikums. Mit Rücksicht auf diese Tatsache sollte die Anwendung und Verordnung der Substanz zurückhaltend erfolgen.

6.4.2 Moxifloxacin

In den eigenen Ergebnissen stellte sich eine sehr niedrige Resistenzrate bei dem ebenfalls als Reserveantibiotikum genutzten Moxifloxacin heraus. Die Unempfindlichkeiten beliefen sich auf 1,6%.

Sobottka et al.[19] fanden in ihren Untersuchungen zur Wirksamkeit von Moxifloxacin in der Behandlung von odontogenen Infiltraten und Abszessen eine ebenso geringe Rate von 2%. Dies und einige weitere Untersuchungen[12, 18] belegen einen sehr guten Effekt des Präparates in der Therapie der Erkrankung. Obwohl einige Autoren Moxifloxacin und andere

Mittel dieser Wirkstoffgruppe wie Levofloxacin zum regelmäßigen Einsatz empfehlen[47], raten die meisten neueren Studien ab, Fluorchinolone standardisiert bei Infektionen im Gesichts- und Halsbereich einzusetzen, um keine multiresistente Stammbildung zu fördern[8, 12]

6.4.3 Penicillin G

Rund ein Viertel der untersuchten Keime wies Resistenzen gegenüber Penicillin auf (20,7%). Die Entwicklung der Penicillinresistenzen stagniert seit den frühen 90er Jahren auf einem annähernd gleichen Niveau bzw. steigt nur langsam an.[11] Hierfür wird der als „Mehrschritttyp“ bekannte Mechanismus der Entwicklung von Penicillinresistenzen verantwortlich gemacht.[10, 11, 22]

Global gesehen schwanken die ermittelten Penicillin-Unempfindlichkeiten zwischen 10% bis über 40%.[12, 82]

Obwohl die Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber Penicillinen allgemein als ansteigend berichtet wird, bleibt anzumerken, dass die in der vorliegenden Studie gefundenen „Leitkeime“ bei odontogenen Infektionen empfindlich gegenüber Penicillin G reagierten. So lange eine suffiziente Behandlung eines odontogenen Logenabszesses mittels Inzision, Drainage und abschließender zahnärztlicher Sanierung möglich ist, ist auch Penicillin ein weiterhin effektives Mittel zur Anwendung an diesen Patienten (siehe auch [12]).

6.4.4 Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan®)

Eine allgemein anerkannte Empfehlung der DGZMK für die Anwendung von Antibiotika in der Zahnheilkunde und MKG-Chirurgie sowie die Leitlinie odontogene Infektionen und Abszesse der DGMKG befürwortet Aminopenicilline in Kombination mit β -Laktamase-Inhibitoren als Therapie der ersten Wahl bei dentogenen Infektionen.[35] Die außerordentlich niedrige Resistenzrate von 3,6% in den eigenen Erhebungen stützt diese Empfehlung. Al-Nawas et al.[8] ermittelten 2008 eine ähnliche Wirksamkeit von Amoxicillin/Clavulansäure wie Moxifloxacin. Diese beiden Präparate erwiesen sich auch bei Warnke et al.[12] als höchst effektiv in der Anwendung. Trotz dieses Umstands und der geringfügig besseren Wirksamkeit von Moxifloxacin bleibt im Hinblick auf die Gefahr der Entwicklung multiresistenter Stämme eine Empfehlung für Amoxicillin/Clavulansäure in der praktischen Therapie odontogener Abszesse bestehen.

6.4.5 Metronidazol

Die Kombination aus Aminopenicillin und β -Lactamase-Hemmer kann zur Erweiterung des

Wirkspektrums gegen Anaerobier durch die zusätzliche Gabe von Metronidazol unterstützt werden. Metronidazol erreichte in den eigenen Untersuchungen überraschenderweise die höchste ermittelte Resistenzquote von 28,6%. Bereits 2002 berichteten Eckert et al.[48] von über 15%, Al-Nawas et al.[8] 2008 bereits sogar von Resistenzquoten von mehr als 30% gegenüber Metronidazol. Eine mögliche Erklärung dieses Anstiegs ergibt sich aus der vermehrten Verordnung dieses Medikaments zur Therapie rezidivierender Tascheninfektionen in der Parodontologie.[48, 83] Es wird vermutet, dass durch die geringe systemische Konzentration bei lokaler Applikation Resistenzen gefördert werden.[48] Daher wird dazu geraten, Metronidazol in Kombination mit einem Aminopenicillin zur Therapie schwerer chronischer Parodontitiden einzusetzen.[34, 84]

Die DGZMK empfiehlt, das Präparat generell nur nach sehr strenger Indikationsstellung zu verschreiben, da im Tierversuch die unerwünschte karzinogene und mutagene Wirkung nachgewiesen wurde.[35]

6.4.6 Clindamycin

Nebenwirkungen wie die gefürchtete pseudomembranöse Colitis sind bei Anwendung von Clindamycin trotz häufigem Einsatz selten.[2] Da es vor allem bei Penicillin-Intoleranzen verordnet wird, kommt es in der zahnärztlichen Praxis sowie in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie häufig zur Anwendung.

Resistenzen gegen Clindamycin wurden in älteren Studien als gering[11, 23], in neueren[10] sowie den eigenen Beobachtungen allerdings als moderat bis hoch ermittelt.

So berichten Eckert et al.[10] von einer 3-fachen Resistenzquotensteigerung im aeroben und sogar einer 10-fachen im anaeroben Bereich in einer zehnjährigen Betrachtung (25% bzw. 17%). Die eigenen ermittelten Resultate mit Resistenzquoten im Bereich von 23,5% spiegeln diese wachsende Tendenz wider. Hier wären in Zukunft weitere prospektive Untersuchungen interessant, um die genaue Entwicklung dieser Resistenz zu verfolgen.

Da Clindamycin in den letzten Jahren vor allem durch offenbar verstärkt vorkommende Penicillin-Allergien vermehrt zum Einsatz kam, ist eine Zunahme der Resistenz durch diesen erhöhten Gebrauch zu erklären. Das in einigen Untersuchungen[19, 37] zuletzt getestete Moxifloxacin wird bereits als Alternative zu Clindamycin empfohlen. [10]

Meist wird Moxifloxacin jedoch als Reserveantibiotikum genutzt, welches nur bei einem Therapieversagen zur weiteren Behandlung herangezogen wird. Daher ist von einer allgemeinen Empfehlung, Moxifloxacin anstatt Clindamycin einzusetzen, abzusehen.

Stattdessen lautet eine generelle Empfehlung, angebliche Penicillin-Allergien von Patienten bei erfahrenen Allergologen abklären zu lassen. Laut Trcka et al. werden Penicillinunverträglichkeiten von Ärzten zu häufig und leichtfertig diagnostiziert[34, 85]. Nach nochmaliger eingehender Untersuchung verbleiben maximal 25% der ursprünglich ermittelten Allergien bestehen[34]. Allein durch eine bessere Vordiagnostik könnten diese Patienten künftig effektiver behandelt werden.[34]

6.5 Schlussfolgerung und Perspektive

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die generelle Resistenzsituation der ermittelten Keime gegenüber klinisch häufig zum Einsatz kommenden Antibiotika im Rahmen ihrer Anwendung bei odontogenen Logenabszessen teils deutlich erhöht und Anlass zur weiteren kritischen Beobachtung ist.

Die deutliche Erhöhung der Resistenzquoten bei Clindamycin und Metronidazol bedürfen genauerer Untersuchung in weiteren prospektiven Studien.

Nach wie vor zeigt Penicillin eine moderat gute Wirksamkeit und somit antimikrobielle Aktivität.

Generell sollte die Resistenzentwicklung kritisch beobachtet werden, um mögliche Entwicklungen von Unempfindlichkeiten frühzeitig zu erkennen.

Dabei gilt anzumerken, dass einige Autoren bei suffizient durchführbarer chirurgischer Therapie eines gut abgegrenzten odontogenen Logenabszesses durch Inzision und Drainage eher nur bei schlechtem Allgemeinzustand oder besonderen Vorerkrankungen überhaupt antibiotisch intervenieren.[12, 18]

Die von der DGZMK und DGMKG empfohlenen Aminopenicilline in Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) zeigen eine sehr gute therapeutische Wirksamkeit und sind für den Einsatz bei odontogenen Infektionen der Gesichts- und Halsweichgewebe sehr gut geeignet.

Weiterhin stehen mit Moxifloxacin aus der Gruppe der Fluorchinolone und Meropenem aus der Wirkstoffklasse der Carbapeneme zwei ausgezeichnet wirksame Reserveantibiotika zur Verfügung.

Das vor Kurzem entdeckte, allerdings noch nicht am Menschen getestete neuartige Antibiotikum Teixobactin, welches aus dem im Boden vorkommenden Bakterium *Eleftheria terrae* isoliert wurde, hat einen an verschiedenen Stoffwechselstellen der Bakterien

ansetzenden Wirkmechanismus.[86] Da hierdurch die Resistenzentwicklung deutlich erschwert wird, bleibt dies möglicherweise ein vielversprechender Ausblick in die nahe „antibiotische“ Zukunft.

Die erhöhte Mobilität der Menschen rund um den Globus sowie die weltweit ansteigenden Resistenzen von Bakterien lassen die Entwicklung weiterer antibiotisch wirksamer und am Menschen einsetzbarer Substanzen auch zukünftig einen essentiellen Forschungsschwerpunkt darstellen und sind für die weiterhin erfolgreiche Behandlung von Infektionen unabdingbar.

7 Zusammenfassung

Schwerwiegende, vom Zahnsystem ausgehende Infektionen und ihre Behandlung haben nach wie vor eine große Bedeutung in der MKG-Chirurgie. Anhand dieser vorliegenden prospektiven Studie sollte das aktuelle Keimspektrum bei odontogenen Logenabszessen des Kopf-Hals-Bereiches überprüft sowie die entsprechenden antibiotischen Empfindlichkeiten bestimmt werden. Dies sollte als Grundlage für weitere Datenerhebungen zur Antibiotikaresistenzsituation in der Region München dienen.

Im Rahmen dieser Studie wurden bei 30 vom Unterkiefer ausgehenden odontogenen Logenabszessen mikrobiologische Proben auf ihre Keime und deren Antibiotika-Resistenzen hin untersucht. Folgende, spezifische Einflussgrößen wurden festgelegt: a) die Art und Anzahl der Keime pro Infektion, b) die Zusammensetzung der Proben nach anaeroben und aeroben Erregern und c) die Resistenzsituation der Keime gegenüber den festgelegten Antibiotika (Penicillin G, Meropenem, Moxifloxacin, Clindamycin, Amoxicillin/Clavulansäure und Metronidazol). Ein Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf neuen molekularen Ansätzen zur Keimanalyse mittels eines MALDI-ToF MS Gerätes.

Insgesamt konnten 84 Keime von 30 Patienten angezüchtet werden, was einen Durchschnitt von knapp 3 Keimen pro Patient bedeutet. Hierbei ergab sich ein Verhältnis von anaeroben zu aeroben Bakterien von 40% zu 60%. Es wurden 13 grampositive Anaerobier (15,5%), 16 gramnegative Anaerobier (19%), 4 grampositive Aerobier (5%), ein gramnegativer Aerobier (1,2%) und 50 fakultativ anaerobe Keime gefunden (59,5%) Zusätzlich gelang es, einen Pilz zu isolieren (*Aspergillus fumigatus*).

Häufigste angezüchtete Keime waren mit 29 Isolaten *Streptococcus species*, danach folgten *Prevotella species* mit 13 Isolaten sowie *Staphylococcus species* mit 9, *Parvimonas micra* mit 8 sowie *Propionibacterium acnes* mit 4 Isolaten. *Neisseria species* konnte in 4 Fällen angezüchtet werden, *Actinomyceten* in 3 Fällen.

Die Resistenzsituation stellte sich wie folgt dar: Penicillin G und Clindamycin wiesen erhöhte Resistenzen von 20% bzw. 23% auf. Meropenem sowie Moxifloxacin, die als Reserveantibiotika nur äußerst selten eingesetzt werden, zählten knapp 5% bzw. 1,6% Resistenzquote. Amoxicillin/Clavulansäure als klinisch häufig eingesetztes Therapeutikum zeigte eine geringe Resistenzquote von 3,6%. Sehr hoch zeigte sich die Unempfindlichkeit vieler Erreger Metronidazol betreffend mit einer Resistenzrate von fast 28%.

Aufgrund der erhöhten Verschreibungspraxis und des häufigen Einsatzes einiger dieser

Antibiotika (Penicillin, Clindamycin) waren erhöhte Resistenzquoten zu erwarten gewesen.

Die eher unerwartet hohe Resistenzquote des Metronidazol lässt weitere Untersuchungen dieses Antibiotikum betreffend in den Vordergrund rücken: gerade in den anaeroben Bereichen werden zunehmende Resistenzen von Keimen beobachtet, die die Entwicklung neuer antibiotischer Strategien erfordern.

Die allgemeine Resistenzsituation bei zahnärztlichen Antibiotika hat sich in den letzten Jahren deutlich verschlechtert, kann aber bei vernünftiger Verordnungspraxis verbessert werden. Hierzu sind weitere prospektive Studien in erhöhtem Umfang unerlässlich, um gegebenenfalls regionale Verschreibungspraxis und Verordnungen anzupassen.

8 Anhang

Liste verwendeter Materialien nach Handelsname, Hersteller und Ort

„Etest“, api BioMérieux, Nürtingen

McFarland gebrauchsfertiger Trübungsstandard, Beckton Dickinson (BD), Heidelberg

Port-A-Cul Fläschchen, Transportsystem, Beckton Dickinson (BD), Heidelberg

Sterile Einmalösen

Laborgefertigte Nährböden

Laborgefertigte sterile Kochsalzlösungen

8.1 Literaturverzeichnis

1. Horch, H., *Zahnärztliche Chirurgie in Praxis der Zahnheilkunde*, 4. Auflage 2003, München/Jena, Urban&Fischer.
2. Schwenzer, N., Ehrenfeld, M., *Allgemeine Chirurgie Bd. 1*, 3. Auflage. 2000, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York. p. 125-144.
3. Wang, L.F., et al., *Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: a review of one hundred ninety-six cases*. Am J Otolaryngol, 2003. **24**(2): p. 111-7.
4. Marioni, G., et al., *Deep neck infection in elderly patients. A single institution experience (2000-2004)*. Aging Clin Exp Res, 2006. **18**(2): p. 127-32.
5. Kinzer, S., et al., *Severe deep neck space infections and mediastinitis of odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment*. Acta Otolaryngol, 2009. **129**(1): p. 62-70.
6. Ryan, P. and G. McMahon, *Severe dental infections in the emergency department*. Eur J Emerg Med, 2012. **19**(4): p. 208-13.
7. Hausamen, J.E., Machtens, E., et al., *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Operationslehre und -atlas*, 4. Auflage. 2012, Berlin/Heidelberg/New York: Springer Verlag.
8. Al-Nawas, B. and M. Maeurer, *Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates*. Eur Surg Res, 2008. **40**(2): p. 220-4.
9. Bakir, S., et al., *Deep neck space infections: a retrospective review of 173 cases*. Am J Otolaryngol, 2012. **33**(1): p. 56-63.
10. Eckert, A.W., et al., *[Dentogenic infections-part I: the significance of bacterial isolation of dentogenic infections under routine conditions]*. Wien Med Wochenschr, 2012. **162**(13-14): p. 316-20.
11. Flynn, T.R., et al., *Severe odontogenic infections, part 1: prospective report*. J Oral Maxillofac Surg, 2006. **64**(7): p. 1093-103.
12. Warnke, P.H., et al., *Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from*

- odontogenic abscesses*. J Craniomaxillofac Surg, 2008. **36**(8): p. 462-7.
13. Huang, T.T., et al., *Deep neck infection: analysis of 185 cases*. Head Neck, 2004. **26**(10): p. 854-60.
 14. Eftekharian, A., et al., *Deep neck infections: a retrospective review of 112 cases*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(2): p. 273-7.
 15. Marioni, G., et al., *Deep neck infection with dental origin: analysis of 85 consecutive cases (2000-2006)*. Acta Otolaryngol, 2008. **128**(2): p. 201-6.
 16. Maass, A., *Odontogene Abszesse im Krankengut der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Tübingen. Dissertation, Tübingen, 1990*.
 17. Von Rom, F., *Computertomographisch basierte Evaluation der Ausbreitung und dreidimensionalen Topographie von Logenabszessen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. Dissertation, München, 2014*. 2014.
 18. Al-Nawas, B., et al., *Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(1): p. 75-82.
 19. Sobottka, I., et al., *Microbiological analysis of a prospective, randomized, double-blind trial comparing moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic infiltrates and abscesses*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(5): p. 2565-9.
 20. Bork, K., W. Burgdorf, and N. Hoede, *Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie ; Atlas und Handbuch ; mit 37 Tabellen*. 2008: Schattauer.
 21. Walia, I.S., et al., *Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin*. J Maxillofac Oral Surg, 2014. **13**(1): p. 16-21.
 22. Eckert, A.W., et al., *Bacterial spectra and antibiotics in odontogenic infections. Renaissance of the penicillins?* Mund Kiefer Gesichtschir, 2005. **9**(6): p. 377-83.
 23. Robertson, D. and A.J. Smith, *The microbiology of the acute dental abscess*. J Med Microbiol, 2009. **58**(Pt 2): p. 155-62.
 24. Siqueira, J.F., Jr. and I.N. Rocas, *Microbiology and treatment of acute apical abscesses*. Clin Microbiol Rev, 2013. **26**(2): p. 255-73.

25. Mathew, G.C., et al., *Odontogenic maxillofacial space infections at a tertiary care center in North India: a five-year retrospective study*. Int J Infect Dis, 2012. **16**(4): p. e296-302.
26. Topazian, R.G., Goldberg, M.H., Hupp, J.R., *Oral and maxillofacial infections*. Philadelphia; London, Saunders. 2002.
27. Budenhofer, P., *Über den Zeitpunkt der Ursachenbeseitigung bei odontogenen Abszessen*. Dissertation, 2007, München.
28. Pajarola, G.F., Sailer, H., *Orale Chirurgie Bd. 11*. 1996, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
29. Tetsch, P., Wagner, W. , *Die operative Weisheitszahnentfernung*. 1982, München/Wien, Carl Hansa Verlag.
30. *Hippokrates von Kos*.
31. Schuchardt, K., *Beobachtungen und Erfahrungen bei der Diagnose und Therapie von 3591 klinisch behandelten Fällen odontogener Entzündungen im Kiefer- und Gesichtsbereich*. Fortschritt der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. 9. 1964, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
32. Hausamen, J.E., et al., *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2012: Springer Berlin Heidelberg. 702.
33. Rega, A.J., S.R. Aziz, and V.B. Ziccardi, *Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin*. J Oral Maxillofac Surg, 2006. **64**(9): p. 1377-80.
34. Halling, F. *Antibiotika in der Zahnmedizin, Zahnmedizin up2date, 2014*, https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_zahnmedizin/Antibiotika_Zahnmedizin_up2date_2014_1.pdf, zuletzt abgerufen am 04.01.2016.
35. DGZMK. *Antibiotikaempfehlung der DGZMK*, http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgmkddocuments/20020701-Antibiotika_in_der_Zahnaerztlichen_Praxis.pdf?PHPSESSID=a214add3afb12cfd75a452deadc91b2, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
36. Al-Nawas, B., *Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Zahnmedizin*. Wissen kompakt, 2010. **4**: p. 3-12.

37. Cachovan, G., et al., *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, 2011. **55**(3): p. 1142-1147.
38. Reichl, F.X., Mohr, K., Hein, L., Hickel, R., et al., *Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner, 1. Auflage*. 2007, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
39. Estler, C.J., Schmidt, H., *Pharmakologie und Toxikologie. Für Studium und Praxis, 6. Auflage*. 2007, Stuttgart/New York: Schattauer Verlag.
40. Crotty, D.J., et al., *Allergic Reactions in Hospitalized Patients With a Self-Reported Penicillin Allergy Who Receive a Cephalosporin or Meropenem*. J Pharm Pract, 2015.
41. Uniklinikum Ulm, Institut für Klinische Chemie: Präanalytik/Untersuchungen/Meropenem, 2016, <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/klm/meropenem.html>, zuletzt abgerufen am 04.01.2016. 2016-01-10].
42. Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., *Pharmakologie und Toxikologie, 17. Auflage*. 2010, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
43. TestWarneke, P.e.a., *Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antimicrobial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses*. Journal of Cranio-Maxillofac Surg, 2008. **36**: p. 462-467.
44. Schaumann, R., et al., *In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria*. Int J Antimicrob Agents, 2000. **16**(3): p. 225-32.
45. Fille, M., et al., *Bacteroides fragilis group: trends in resistance*. Curr Microbiol, 2006. **52**(2): p. 153-7.
46. Al-Nawas, B., *Infektionen im ZMK-Bereich. Was hat sich in den letzten 25 Jahren verändert?* ZMK, 2001. **17**: p. 761-764.
47. Sobottka, I., et al., *In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(12): p. 4019-21.
48. Eckert, A.W., *Prospektive Untersuchungen zum Erregerspektrum und zur Resistenzsituation bei odontogenen Weichteilinfektionen*. ZN 4, 2002, p.31-32.

49. Heberer, G., W. Köle, and H. Tscherne, *Chirurgie: Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte. Mit erweitertem Hinweisindex zum neuen Gegenstandskatalog*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
50. Lüllmann, H. and K. Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 129 Tabellen*. 2006: Thieme. 594.
51. Heizmann, P. and W.R. Heizmann, *Bacteriostatic – Bactericidal*. Medizinische Klinik, 2007. **102**(9): p. 720-726.
52. Werdan, K., et al., *Sepsis und MODS*. 2015: Springer Berlin Heidelberg.
53. Bartmann, K., *Antimikrobielle Chemotherapie*. 1974, Berlin/Heidelberg/New York: Springer Verlag.
54. Drews, J., *Grundlagen der Chemotherapie*. 2013: Springer Vienna.
55. *Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie*. 1966: Springer-Verlag.
56. *Beckton Dickinson (BD), Produktdatenblatt der Firma BD; [www.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/8830161JAA\(04\).pdf](http://www.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/8830161JAA(04).pdf), zuletzt abgerufen am 31.12.2015.*
57. Neumeister, B., *Mikrobiologische Diagnostik, 2.Auflage, 2009, Georg Thieme Verlag*. p. 166.
58. Holtmann, H., *Med. Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2.Auflage 2012, Urban&Fischer*.
59. Wieser, A., et al., *MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review)*. Appl Microbiol Biotechnol, 2012. **93**(3): p. 965-74.
60. Schubert, S., Wieser, A. , *Einsatz der Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time of Flight Massenspektrometrie in der mikrobiologischen Routinediagnostik*. J Lab Med 2011. **35**(4): p. 195-203.
61. *Ablauf einer PCR; <http://www.lag-gentechnik.de/dokumente/uam-methoden/SOP-16S-Sequenz-V01-endfassung7-2006.pdf>, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.*

62. Schubert, S., Wieser, A., *MALDI-ToF in der mikrobiologischen Diagnostik*. J Biospektrum 2010. 7(16).
63. *PCR Methoden*, <http://www.dnalc.org/ddnalc/resources/pcr.html>, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
64. *PCR-basierte Methoden*, <http://www.gewissens.de/geb/volltexte/2003/1072/pdf7WilhelmJochen-2003-03-14.pdf>, geb.uni-zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
65. *Molekulare Speziesdifferenzierung*, www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&id=1054304, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
66. von Czapiewski, E., *Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen mit dem Verfahren der Bouillon-Mikrodilution bei pathogenen Bakterien von Fischen und molekulare Charakterisierung von Resistenzgenen*. Dissertation, Hannover, 2010.
67. *Beckton Dickinson (BD), Beipackzettel Produktinformation von BD, BBL Gebrauchsfertiger Trübungsstandard*; [https://www.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/US/8808421\(0205\)_de.pdf](https://www.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/US/8808421(0205)_de.pdf), zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
68. *Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung der Universität Ulm*, <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/medizinische-mikrobiologie-und-hygiene/home/diagnostik/leistungen/empfindlichkeitspruefung/verfahren.html>, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
69. *Produktbeschreibung Etest BioMérieux*, www.biomerieux.de/servlet/srt/bio/germany/dynPage?doc=GRM_CLN_PRD_G_PRD_CLN_64, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
70. Schmalreck, A., Kottmann, I., et al. *Empfindlichkeitsprüfung von Hefen gegenüber von Fluconazol: Vergleich der Etest-Methode mit der Mikrodilution und Agardilution, Pfizer/Mack Mikrobiologie Forschung und Entwicklung, Illertissen, 1996*, https://www.researchgate.net/publication/230209906_Empfindlichkeitspruefung_von_Hefen_gegenueber_Fluconazol_Vergleich_der_Etest-Methode_mit_der_Mikrodilution_und_Agardilution, zuletzt abgerufen am 06.01.2016
71. Gressner, A., Arndt, T., *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 2.Auflage 2012, Springer Verlag. p. 84.

72. Rodloff, A., Bauer, T., Ewig, S., et al., *Sensibel, intermediär und resistant-Wirkintensität von Antibiotika*. Dtsch Ärztebl 2008. **105**(39): p. 657-662.
73. *EUCAST Breakpoint Tabellen*, www.eucast.org, zuletzt abgerufen am 31.12.2015.
74. Schumpelick, V., Bleese, N., et al., *Kurzlehrbuch Chirurgie, 8. Auflage*. 2010, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
75. Schubert, S., et al., *Novel, improved sample preparation for rapid, direct identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry*. J Mol Diagn, 2011. **13**(6): p. 701-6.
76. Barbuddhe, S.B., et al., *Rapid identification and typing of listeria species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*. Appl Environ Microbiol, 2008. **74**(17): p. 5402-5407.
77. Mellmann, A., et al., *Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(6): p. 1946-54.
78. Vanlaere, E., et al., *Matrix-assisted laser desorption ionisation-time-of of-flight mass spectrometry of intact cells allows rapid identification of Burkholderia cepacia complex*. J Microbiol Methods, 2008. **75**(2): p. 279-86.
79. Amiri-Eliasi, B. and C. Fenselau, *Characterization of protein biomarkers desorbed by MALDI from whole fungal cells*. Anal Chem, 2001. **73**(21): p. 5228-31.
80. Fenselau, C. and P.A. Demirev, *Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry*. Mass Spectrom Rev, 2001. **20**(4): p. 157-71.
81. Hunt, D.E., T.J. King, and G.E. Fuller, *Antibiotic suseptibility of bacteria isolated from oral infections*. J Oral Surg, 1978. **36**(7): p. 527-9.
82. Eckert, A.W., *Erregerspektrum und Resistenzsituation im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich*. Dissertation, Halle, 2004.
83. Al-Nawas, B., Ziegler, A. , *Die Antibiotika in der Zahnmedizin*. Quintessenz 2009; 60: 1425-1437.
84. Eikholz, P., Dannewitz, B., Kim, T.S., *Systemische Antibiotika in der parodontalen Therapie*. Parodontologie 2012; 23: 315-322.

-
85. Trcka, J., Schäd, S.G., Pfeuffer, P., *Penicillintherapie trotz Penicillinallergie?* Dtsch Ärztebl, 2004. **101**: p. 44-56.
 86. Ling, L.L., et al., *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.* Nature, 2015. **517**(7535): p. 455-9.

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Keimspektrum in odontogenen Abszessen in Prozent (%) nach [2]

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs

Abbildung 3: Funktionsprinzip des MALDI-ToF MS in einer vereinfachten Grafik, modifiziert nach Schubert, S. et al.[62]

Abbildung 4: Ablauf einer Keimanalyse mittels MALDI-ToF MS, modifiziert nach Schubert, S. et al.[62]

Abbildung 5: „Flugmuster“ Peak, modifiziert nach Schubert, S. et al.[62]

Abbildung 6: Zusammensetzung des Keimspektrums in 30 odontogenen Abszessen

Abbildung 7: Penicillin-Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent (%)

Abbildung 8: Amoxicillin/Clavulansäure-Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent (%)

Abbildung 9: Clindamycin-Resistenzen, x-Achse: Angabe der Bakterienspezies, y-Achse: jeweilige Empfindlichkeit (sensibel oder resistent) in Prozent (%)

Abbildung 10: Gesamtresistenzraten in Prozent (%) bei 30 odontogenen Abszessen mit insgesamt 84 isolierten Keimen gegenüber den jeweiligen Antibiotika. X-Achse: Angabe des Antibiotikums (PGL= Penicillin G, CM= Clindamycin, MP= Meropenem, MX= Moxifloxacin, MZ= Metronidazol, XL= Amoxicillin/Clavulansäure), y-Achse: jeweilige Resistenzrate in Prozent (%)

Tabelle 1: Studien über Erregerspektrum und Studiendesign odontogener Infektionen

Tabelle 2: Übersichtstabelle einiger ausgewählter Universal- und Selektivnährböden

Tabelle 3: Resistenz einzelner aerober und anaerober Bakterienstämme gegenüber den jeweiligen Antibiotika

8.3.2 In vitro Empfindlichkeiten der Patienten

Zeichenerklärung

s	sensibel
i	intermediär
r	resistent
ie	insufficient evidence (unzureichende Belege für die Wirksamkeit eines Antibiotikums)
-	no susceptibility tested (Antibiotikum nicht zur Testung geeignet)
*	non-species related Breakpoint verwendet

Patient 1:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Enterococcus species</i>	0,094	-	0,064	-	0,125	-	0,19	s	> 256	-	> 256	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,008	s	0,094	-	0,012	s	0,023	s	> 256	-	0,064	s
<i>Prevotella nigrescens</i>	0,012	s	0,19	ie	0,006	s	<0,016	s	0,023	s	0,016	s
<i>Prevotella species</i>	0,012	s	0,25	ie	0,008	s	<0,016	s	0,047	s	<0,016	s
<i>Parvimonas micra</i>	0,012	s	0,094	ie	<0,002	s	0,016	s	0,016	s	0,5	s
<i>Prevotella buccae</i>	0,032	s	0,19	ie	0,016	s	0,032	s	0,032	s	<0,016	s

Patient 2:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,064	*	0,047	s	0,25	r	0,25	s	>256	-	0,125	s
<i>Streptococcus viridans</i>	0,047	s	0,19	-	0,064	s	0,016	s	>256	-	0,064	s
<i>Streptococcus constellatus</i>	0,002	*	0,032	s	0,008	s	0,016	s	>256	-	0,016	s
<i>Prevotella buccae</i>	0,125	s	0,38	ie	>32	r	2	s	0,125	s	0,016	s

Patient 3:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Neisseria species*</i>	0,006	s	0,064	s	0,125	r	0,032	s	>256	-	6	-
<i>Streptococcus viridans</i>	0,064	s	0,094	-	0,064	s	0,016	s	>256	-	>256	r
<i>Aggregatibacter segnis*</i>	>256	r	0,19	s	0,75	r	0,25	s	>256	ie	>256	ie
<i>Parvimonas micra</i>	0,002	s	0,064	ie	0,002	s	0,016	s	0,016	s	>256	r
<i>Prevotella denticola</i>	0,008	s	0,5	ie	0,006	s	0,016	s	1	s	>256	r
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0,016	s	0,25	ie	0,002	s	0,016	s	>256	r	>256	r
<i>Prevotella baroniae</i>	>256	r	0,38	ie	>32	r	64	r	>256	r	>256	r

Patient 4:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,064	s	0,125	-	0,047	s	0,064	s	>256	-	0,064	s
<i>Streptococcus mutans</i>	0,064	s	0,25	-	0,023	s	0,047	s	>256	-	0,064	s
<i>Brevibacterium casei</i> *	0,25	s	0,25	s	3	r	12	r	>256	ie	0,38	ie
<i>Prevotella oralis</i>	0,023	s	0,5	ie	0,012	s	0,016	s	0,016	s	>256	r
<i>Prevotella intermedia</i>	0,023	s	0,19	ie	>256	r	0,75	s	0,094	s	0,016	s

Patient 5:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Actinomyces species</i> *	0,032	s	0,094	s	0,5	i	0,064	s	>256	ie	0,5	ie

Patient 6:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus viridans</i>	0,094	s	0,19	-	0,064	s	0,125	s	>256	-	0,094	s

Patient 7:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Parvimonas micra</i>	>32	r	0,25	ie	>32	r	>256	r	0,032	s	0,094	s
<i>Streptococcus viridans</i>	0,094	s	0,125	ie	0,064	s	0,125	s	>256	-	0,125	s
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,125	s	0,5	ie	0,032	s	0,125	s	>256	r	0,047	s
<i>Actinomyces major</i> *	0,032	s	1	r	0,047	s	0,094	s	>256	ie	0,5	ie

Patient 8:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Prevotella species</i>	0,032	s	0,75	ie	0,032	s	0,064	s	0,094	s	0,016	s

Patient 9:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,064	*	0,094	s	0,38	r	0,19	s	>256	-	>256	r

Patient 10:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Prevotella denticola</i>	0,047	s	>32	ie	0,094	s	0,047	s	>256	r	>256	r
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,094	s	1	-	0,5	i	0,5	s	>256	-	0,032	s

Patient 11:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Slackia exigua</i>	0,032	s	>32	ie	0,125	s	0,5	s	>256	r	0,016	s

<i>Prevotella intermedia</i>	0,012	s	0,19	ie	8	r	3	s	0,023	s	0,016	s
------------------------------	-------	---	------	----	---	---	---	---	-------	---	-------	---

Patient 12:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,047	s	0,094	-	0,047	s	0,125	s	>256	-	0,064	s
<i>Lactobacillus species*</i>	4	i	0,19	s	0,38	i	0,75	s	>256	ie	0,016	ie
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0,032	s	0,125	ie	0,19	s	0,094	s	1,5	s	0,094	s
<i>Parvimonas micra</i>	0,006	s	0,125	ie	0,125	s	0,016	s	0,032	s	0,19	s

Patient 13:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Lactobacillus paracasei*</i>	12	r	0,75	i	1	i	4	i	>256	ie	1	ie
<i>Neisseria macacae*</i>	0,032	s	0,047	s	1,5	i	1	s	>256	ie	48	ie

Patient 14:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus viridans</i>	0,023	s	0,25	-	0,094	s	0,064	s	>256	-	0,064	s

Patient 15:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	s	0,125	-	0,125	s	0,25	s	>256	-	0,125	s
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,094	s	0,125	-	0,094	s	0,19	s	>256	-	0,125	s
<i>Streptococcus constellatus</i>	0,125	*	0,19	s	0,064	s	0,125	s	>256	-	0,125	s

Patient 16:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,094	*	0,125	s	0,016	s	0,047	s	>256	-	0,125	s
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,047	s	0,19	ie	0,047	s	0,125	s	>256	r	0,032	s

Patient 17:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus viridans</i>	0,125	s	0,38	*	0,19	s	0,19	s	>256	-	0,125	s
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,125	s	0,25	*	0,094	s	0,125	s	>256	-	0,125	s

Patient 18:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus massiliensis</i>	0,047	s	0,25	-	0,25	s	0,19	s	>256	-	>256	r
<i>Streptococcus viridans</i>	0,38	s	0,19	-	0,5	i	1	s	>256	-	>256	r
<i>Eikenella corrodens</i>	0,032	s	0,032	ie	0,5	r	0,38	s	>256	r	>256	r

<i>Neisseria macacae</i> *	0,064	s	0,032	s	0,25	s	1	s	>256	ie	24	ie
----------------------------	-------	---	-------	---	------	---	---	---	------	----	----	----

Patient 19:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus salivarius</i>	0,064	s	0,25	-	0,125	s	0,094	s	>256	-	0,125	s
<i>Rothia dentocariosa</i> *	0,19	s	0,25	s	0,094	s	0,064	s	>256	ie	0,38	ie
<i>Aspergillus fumigatus</i>	/		/		/		/		/		/	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,064	*	0,19	s	0,16	r	0,32	s	>256	-	0,19	s
<i>Neisseria flavescens</i> *	0,125	s	0,125	s	1	i	1,5	s	>256	ie	12	ie
<i>Streptococcus viridans</i>	0,38	s	0,19	-	0,5	i	1	s	>256	-	>256	r
<i>Kocuria rhizophila</i> *	0,19	s	0,5	s	0,5	i	1,5	s	>256	ie	0,75	ie

Patient 20:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,064	*	0,094	s	0,38	r	0,19	s	>256	-	>256	r

Patient 21:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,047	*	0,064	s	0,19	r	0,19	s	>256	-	>256	r

Patient 22:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,094	s	0,25	-	0,125	s	0,094	s	>256	-	0,064	s
<i>Rothia dentocariosa</i> *	0,094	s	0,125	s	0,064	s	0,19	s	>256	ie	0,19	ie
<i>Prevotella denticola</i>	0,16	s	>32	ie	0,032	s	0,023	s	>256	r	>256	r

Patient 23:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,38	s	0,125	ie	0,032	s	0,25	s	>256	r	0,032	s

Patient 24:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,064	s	0,38	-	0,047	s	0,047	s	>256	-	0,125	s
<i>Parvimonas micra</i>	0,012	s	0,094	ie	0,002	s	0,016	s	0,023	s	0,094	s
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,064	*	0,094	s	>32	r	0,38	s	>256	-	0,047	s
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,064	s	0,19	-	0,064	s	0,064	s	>256	-	0,047	s

Patient 25:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM
--	----	--	----	--	-----	--	----	--	----	--	----

<i>Streptococcus constellatus</i>	0,19	*	0,047	s	0,008	s	0,023	s	>256	-	>256	r
-----------------------------------	------	---	-------	---	-------	---	-------	---	------	---	------	---

Patient 26:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus cristatus</i>	0,125	s	0,19	-	0,094	s	0,25	s	>256	-	0,19	s
<i>Moraxella species*</i>	0,003	s	0,074	s	0,064	s	0,064	s	>256	ie	1,5	ie
<i>Streptococcus oralis</i>	0,016	s	0,125	-	0,064	s	0,016	s	>256	-	>256	r
<i>Parvimonas micra</i>	0,006	s	0,094	ie	0,003	s	0,047	s	>256	r	0,25	s

Patient 27:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Enterococcus aerogenes</i>	0,032	-	0,094	-	>32	-	6	i	>256	-	>256	-

Patient 28:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Streptococcus constellatus</i>	0,008	*	0,023	s	0,016	s	0,032	s	>256	-	0,016	s
<i>Streptococcus viridans</i>	0,023	s	0,064	-	0,023	s	0,064	s	>256	-	0,094	s
<i>Parvimonas micra</i>	0,008	s	0,38	ie	0,012	s	0,064	s	0,094	s	0,19	s

Patient 29:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,032	*	0,032	s	1,5	r	0,38	s	>256	-	>256	r
<i>Staphylococcus Cohnii</i>	0,25	*	0,064	s	0,38	r	0,38	s	>256	-	0,38	i
<i>Streptococcus viridans</i>	0,023	s	0,094	-	0,032	s	0,047	s	>256	-	0,047	s
<i>Propionibacterium acnes</i>	2	s	>32	ie	0,25	s	0,75	s	>256	r	>256	r
<i>Actinomyces meyeri*</i>	0,094	s	2	r	0,047	s	0,047	s	8	ie	1	ie

Patient 30:

	MP		MX		PGL		XL		MZ		CM	
<i>Prevotella nigrescens</i>	0,002	s	>32	ie	0,012	s	0,047	s	>256	r	0,023	s
<i>Parvimonas micra</i>	0,012	s	0,25	ie	0,008	s	0,094	s	0,047	s	0,064	s

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht einsehbar

10 Danksagung

Herzlichen Dank an meinen akademischen Vater, Herrn PD Dr.med. Dr.med.dent. Sven Otto, für die Überlassung des Themas und die Übernahme der „Schirmherrschaft“. Herrn Dr.med. Dr.med.dent. Florian Probst möchte ich für die Unterstützung im chirurgischen Themengebiet, die Betreuung des Fortganges der Arbeit und als allgemeinen Ansprechpartner besonders hervorheben.

Ein großer Dank gebührt dem Leiter des mikrobiologischen Labors des Max-von-Pettenkofer-Institutes der Universität München in München-Großhadern, Herrn PD Dr.med. Sören Schubert, der mich in allen Fragen und Belangen besonders im Bereich der Mikrobiologie unterstützt hat und jederzeit ein offenes Ohr (und überquellendes E-Mail-Fach...) hatte.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Chris Wagner und Frau Beatrix Gunzl stellvertretend für alle Mitarbeiter im Max-von-Pettenkofer-Institut bedanken, die mir trotz Routinestress bei Fragen zu Laborarbeiten und mikrobiologischen Ausführungen weitergeholfen haben.

Ein herzliches Dankeschön allen Korrekturlesern.

Ein großer Dank geht an meine Familie - Großeltern, Eltern und Geschwister, für die immerwährende liebevolle Unterstützung in jeglicher Hinsicht - ohne Euch wäre mir so Vieles nicht möglich gewesen!

Der größte Dank geht an meinen Mann - für Alles.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Analyse des Keimspektrums sowie der Antibiotikaresistenzlage bei odontogenen Logenabszessen des Kopf-Hals-Bereiches“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner anderen Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 16.11.2017

Maren Mittelhammer