

Parodontale Früherkennung & Progression

Mikrobiomanalyse vor und bei Parodontitis

Die vorliegende Fachinformation klärt über die wissenschaftlichen und technischen Hintergründe der NGS-basierten Mikrobiomanalyse und deren Rolle in der PA-Therapie und -prävention auf.

Grundlage der Untersuchung stellt das Vorliegen einer subgingivalen Dysbiose und charakteristischer Mikrobiomstrukturen als Hauptursache parodontaler Erkrankungen dar. Neue molekularbiologische Methoden wie die NGS-Technologie ermöglichen heute die genaue Analyse der patientenspezifischen Subgingivalflora und sich daraus ableitender Therapiemaßnahmen für eine individuelle und optimierte Behandlung.

Inhaltsverzeichnis

Parodontitis – Folge einer Dysbiose des oralen Mikrobioms	03
Gesund oder krank – Charakteristische Mikrobiom-Strukturen	04
Auswirkungen einer Parodontitis-Therapie auf das orale Mikrobiom	06
Was ist neu an PadoBiom ®?	07
Wie funktioniert PadoBiom ®?	08
Antibiotika ja oder nein?	10
Wie profitiert der Behandler / die Behandlerin von PadoBiom ®?	11
Wie profitiert der Patient / die Patientin von PadoBiom ®?	11
Literatur	12

Parodontitis

Folge einer Dysbiose des oralen Mikrobioms

In der Wissenschaft herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass die Hauptursache parodontaler Erkrankungen bakterieller Natur ist. Die Hypothesen zur Ätiopathogenese der Erkrankung haben sich im Laufe der Zeit allerdings grundlegend geändert. Frühere Hypothesen postulierten das erhöhte Vorkommen einer Gruppe besonders pathogener Bakterienspezies, sogenannte Schlüsselkeime, als Auslöser einer immunologischen Entzündungsantwort und nachfolgender Destruktion des parodontalen Halteapparates^[9].

Heute gilt hingegen der holistische Ansatz, der ein gestörtes Gleichgewicht der gesamten Subgingivalflora als ursächlich verantwortlich für die Entwicklung parodontaler Erkrankungen sieht^[2,6]. Die mikrobiologische Entgleisung des oralen Mikrobioms gilt dabei als Hauptrisikofaktor für Entstehung und Progression parodontaler Erkrankungen, wobei das Ausmaß der Dysbiose die Dimension der Entzündungsantwort und somit der zu erwartenden Krankheitsprogression bestimmt^[8].

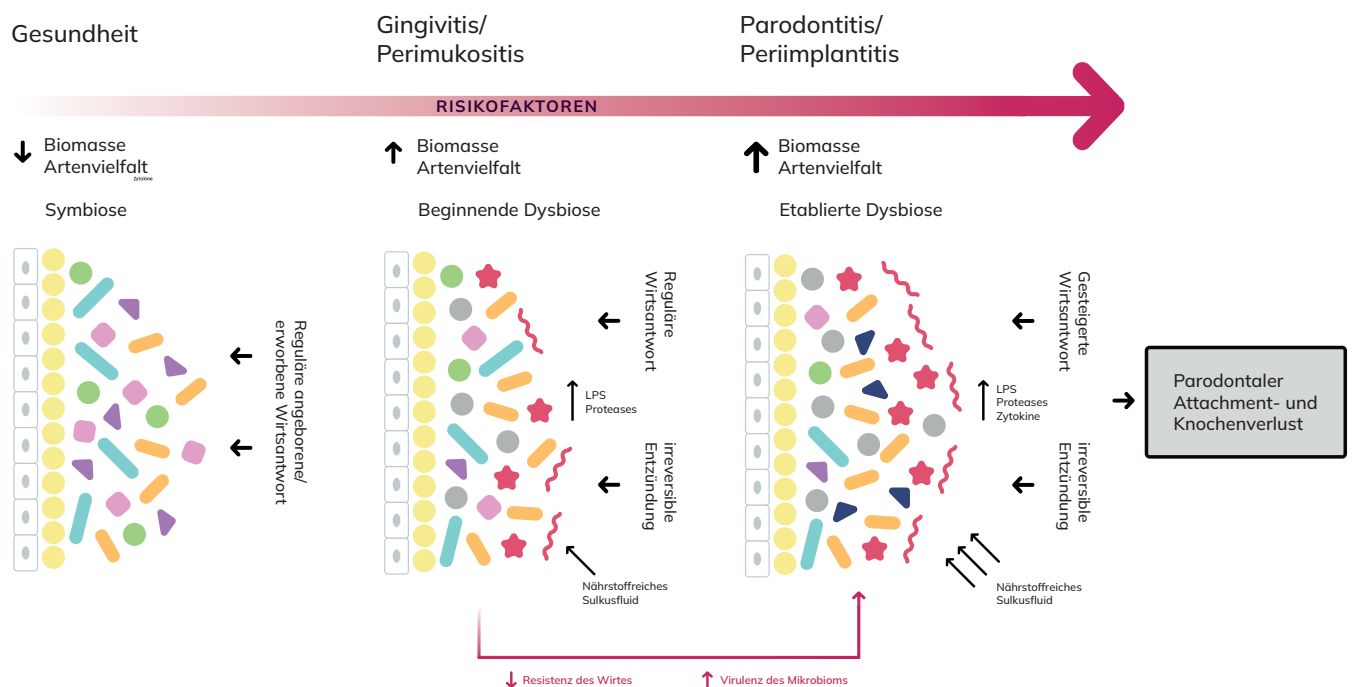


Abb. 1: Veränderungen des subgingivalen Mikrobioms im Verlauf einer Parodontalerkrankung. Im gesunden Parodont herrschen Symbionten vor, die Wirtsreaktion ist kontrolliert. Plaqueakkumulation führt zu einer verstärkten, aber limitierten chronischen Entzündung, welche ihrerseits das Auftreten parodontopathogener Keime begünstigt. Im weiteren Krankheitsverlauf etabliert sich eine Dysbiose mit Dominanz Parodontitis-assoziiierter Bakterienspezies. Die dysbiotische Mikrobiota fördert eine verstärkte Immun- und Entzündungsreaktion, die zu einem Verlust des parodontalen Halteapparates führt.

aus: Columbo & Tanner, 2019

Gesund oder krank

Charakteristische Mikrobiom-Strukturen

Arbeiten von Diaz^[2] und Columbo & Tanner^[1] zufolge lässt sich das orale Mikrobiom in drei große Bereiche aufteilen: Gesundheits-assoziierte Spezies, Krankheits-assoziierte Spezies und Kernspezies. Die den einzelnen Bereichen zugehörigen Bakterienspezies sind bekannt und ihre DNA-Sequenzen in der NCBI-Datenbank hinterlegt.

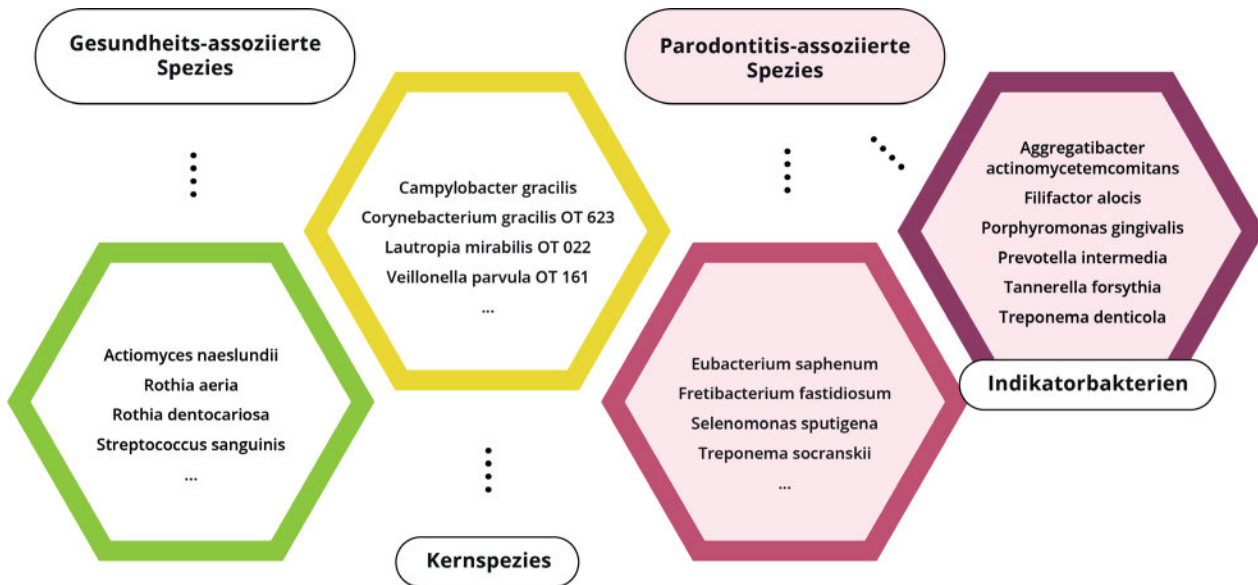
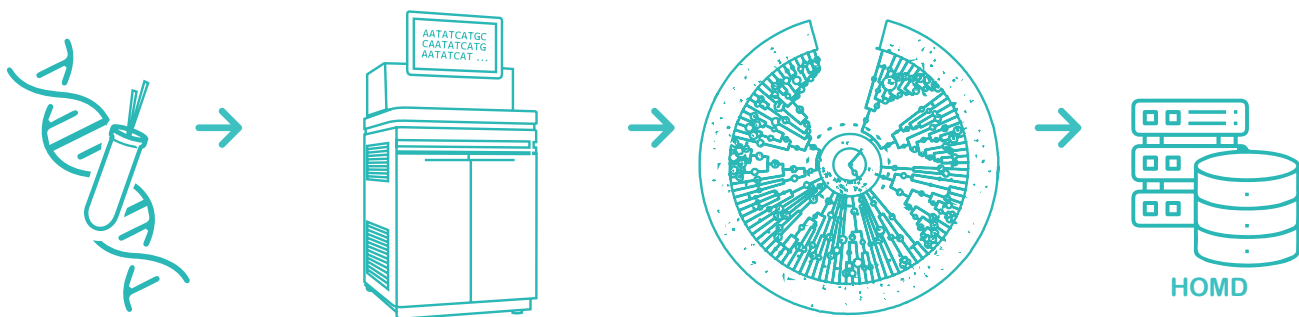


Abb. 2: Bakteriengruppen des subgingivalen Mikrobioms bei parodontal gesunden bzw. kranken Patienten.

Vorteile der NGS-Technologie in der Mikrobiom-Analyse

Die Next-Generation-Sequencing-Technologie erlaubt, im Gegensatz zu bisher eingesetzten molekularbiologischen Methoden zur Analyse der Subgingivalflora, die gleichzeitige, automatisierte Sequenzierung einer großen Anzahl von DNA-Molekülen und deren Abgleich zu Referenz-DNA-Sequenzen. Während früher nur der Nachweis einzelner Indikatorkeime möglich war, können durch NGS-basierte Methoden alle in einer Patientenprobe vorhandenen Bakterien analysiert werden. Das orale Mikrobiom konnte im Rahmen des „Human Microbiome Projects“ vollständig entschlüsselt und die Gensequenzen der mehr als 700 identifizierten bakteriellen Taxa in einer frei zugänglichen Datenbank (HOMD) hinterlegt werden.



Anteil Bakteriengruppen an subgingivaler Biomasse

Durch den Vergleich NGS-basierter Mikrobiom-Strukturen von gesunden und parodontal erkrankten Patienten konnte gezeigt werden, dass deren Subgingivalflora eine grundsätzlich unterschiedliche Zusammensetzung aufweist^[7]. So ergab eine Untersuchung von Kirst et al.^[7]

eine unterschiedliche Häufung bakterieller Phylotypen in Abhängigkeit vom vorliegenden klinischen Bild. Während die Subgingivalflora im gesunden Parodont durch Actinobacteria und Firmicutes dominiert wird, finden sich im erkrankten Sulkus hauptsächlich gramnegative Anaerobier wie Fusobakterien, Porphyromonas-Spezies, Prevotellen und Spirochaeten.

Während sich das gesunde, symbiotische Parodont durch eine Dominanz von überwiegend aeroben, grampositiven Gesundheits-assoziierten Bakterien auszeichnet, werden diese mit fortschreitender zunehmend durch gramnegative, anaerobe Krankheitsrelevante Spezies verdrängt^[2].

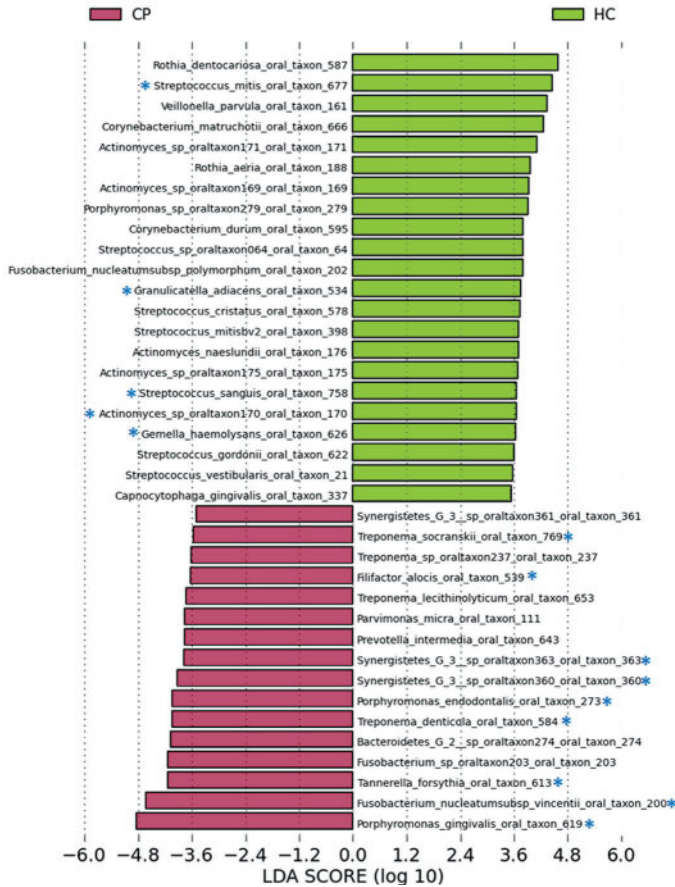
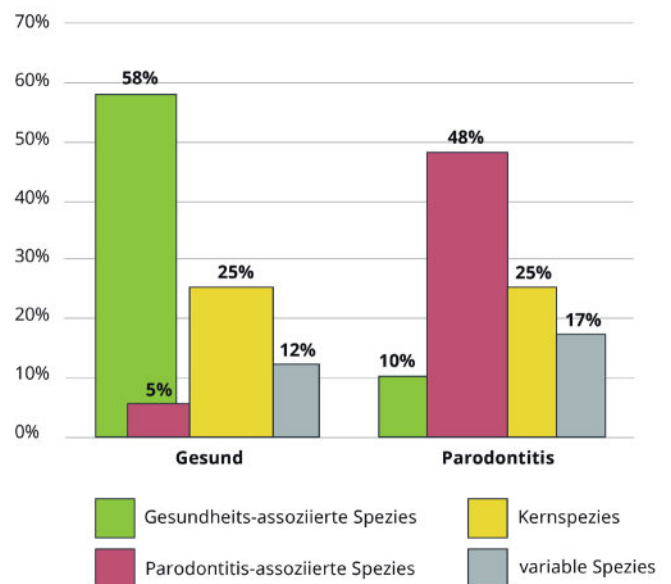


Abb. 3: Unterschiedliche Häufigkeit bakterieller Phylotypen: Bakterielle Taxa, die an gesunden Stellen angereichert sind (grün); bakterielle Taxa, die an Parodontitisstellen angereichert sind (rot). (aus: Kirst et al.^[7])

Diaz et al.^[2] wiesen mit Hilfe von 16S-rRNA-Sequenzierung nach, dass die Gesamtkeimzahl im Sulkus im Zuge des Krankheitsfortschritts um 3 Log-Stufen ansteigt. Dies ist in erster Linie dem überdurchschnittlichen Anwachsen Parodontitis-assoziiierter Bakterienspezies geschuldet, die beinahe 50% der Subgingivalflora parodontal erkrankter Patienten ausmachen. Das Verhältnis von Gesundheits- und Krankheits-spezifischen Taxa ändert sich im Zuge der PA-Entstehung signifikant und ist Indikator für das Ausmaß der subgingivalen Dysbiose.

Abb. 4: Veränderungen in der Zusammensetzung des oralen Mikrobioms im gesunden vs. erkrankten Parodont als Anteil der einzelnen Gruppen an der subgingivalen Biomasse. (modifiziert nach: Diaz et al.^[2])



Auswirkungen einer Parodontitis-Therapie auf das orale Mikrobiom

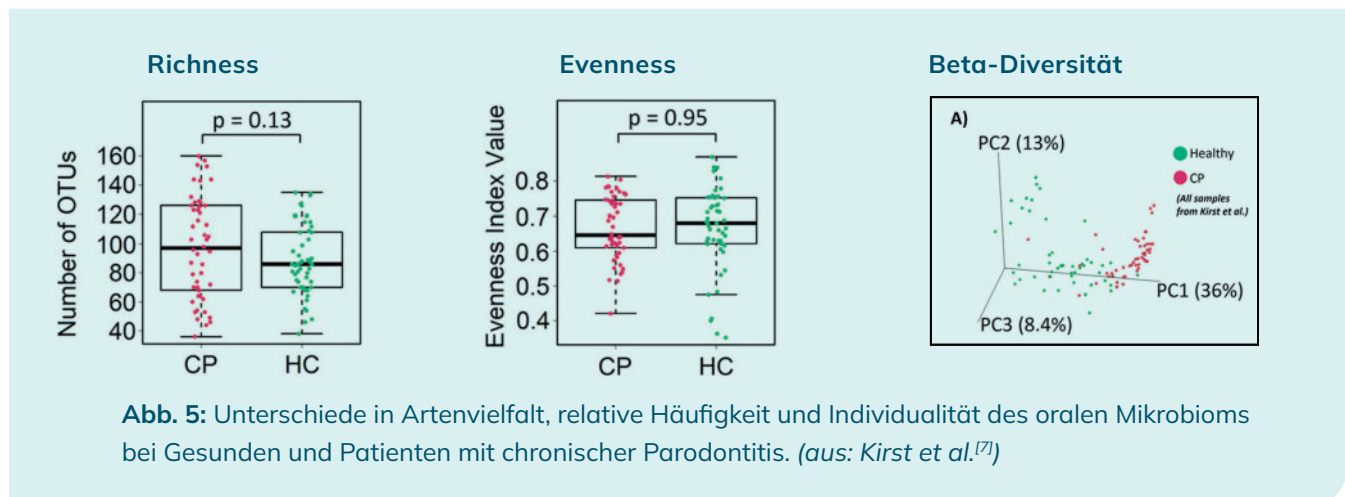
Aus Untersuchungen von Kirst et al.^[7] und Hagenfeld^[3] geht hervor, dass sich die Kenngrößen Richness und Evenness zur Beurteilung eines Mikrobioms zwischen parodontal gesunden und erkrankten Patienten deutlich unterscheiden. Durch eine effiziente PA-Therapie im Sinne einer Reetablierung symbiotischer Verhältnisse können pathologische Kenngrößen signifikant verbessert werden.

Alpha-Diversität = Zustand des Mikrobioms

- *Richness*: Artenvielfalt, Anzahl der verschiedenen Bakterienspezies
- *Evenness*: relative Häufigkeit, Verteilung

Beta-Diversität = Individualität, Differenz zwischen der Anzahl der Organismenarten

- » Berechnung eines Mikrobiom-Index für Ergebnis-Interpretationen



So nimmt die Artenvielfalt (Richness) des Mikrobioms im Verlauf einer Parodontitis zu, weil vermehrt PA-assoziierte Bakterienspezies den Sulkus kolonisieren. Parallel dazu nimmt die Evenness ab, da Mikrobiome parodontal erkrankter

Patienten zunehmend von einzelnen Arten dominiert werden. In der Konsequenz sinkt mit dem Krankheitsfortschritt auch die Beta-Diversität, da die Dominanz der PA-assoziierten Spezies die Mikrobiome erkrankter Patienten immer ähnlicher werden lässt.

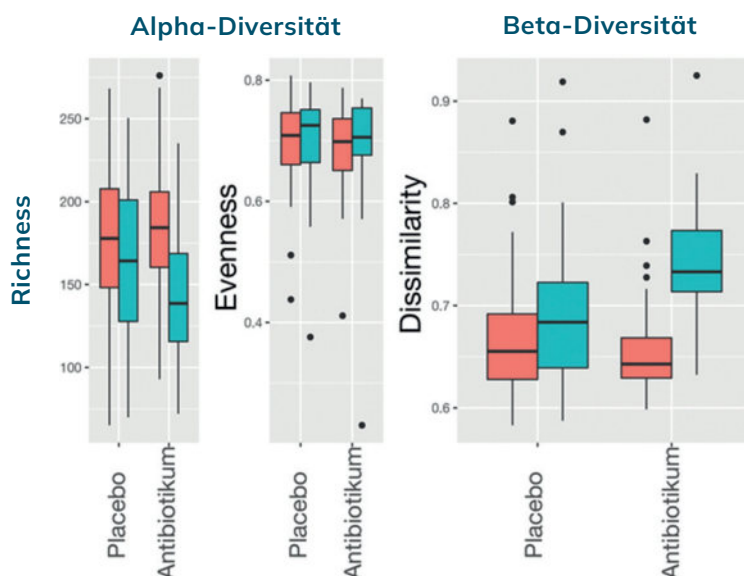


Abb. 6: Auswirkungen einer Parodontitistherapie auf die Diversitätsindizes des oralen Mikrobioms vor (rot) und 2 Monate nach (türkis) Behandlung. Die unterstützende Gabe eines systemischen Antibiotikums führt zu einer signifikanten Verbesserung der Mikrobiomstruktur^[3].

Was ist neu an PadoBiom®?

Den entscheidenden Vorteil generieren

PadoBiom® analysiert und bewertet das parodontale Mikrobiom und dessen Gleichgewicht mittels Next Generation Sequencing. Im Gegensatz zur Untersuchung einzelner pathogener Bakterien ermöglicht dieses Verfahren eine umfassende und **frühzeitige Beurteilung** einer sich entwickelnden Parodontitis.

Der Dysbiose-Index, die **Identifizierung von Risikopatienten**, die Auswertung von Schlüssel-Parametern und die Untersuchung von Antibiotika-Resistenzgenen führen zu Ergebnisempfehlungen, welche die Behandlungszeitpunkte und die Behandlungsplanung jeder Zahnarztpraxis optimieren.

+ Dysbiose frühzeitig erkennen, Prophylaxe-Maßnahmen einleiten

+ Aufhalten von Parodontitis, durch rechtzeitigen Übergang in die Therapiephase

+ Diagnostik als Qualitätsmerkmal und zur Patientenbindung

+ Risikopatientinnen und -patienten mit Progression identifizieren, (Antibiotika-) Adjuvanz absichern

Anhand statistischer Vergleichsanalysen kann **PadoBiom®** zudem Patienten identifizieren, die aufgrund ihrer Subgingivalflora eine hohe Krankheitsprogression erwarten lassen und demzufolge von besonders intensiven Therapiemaßnahmen und engmaschigem Monitoring profitieren.

Die Ergebnisempfehlung erfolgt als Einstufung in eine von 3 praxisorientierten Kategorien mit Maßnahmen aus dem bekannten zahnärztlichen Behandlungsspektrum.

Dadurch ist es erstmals möglich, frühzeitig zu entscheiden, welche Patientinnen und Patienten von der Regelkontrolle (Check-Up) in die Prophylaxe oder von dieser sogar in die Therapie gehören.

Das erhöht den Behandlungserfolg und verhindert bei frühzeitiger Diagnostik zudem die Therapienotwendigkeit.



Der neuartige Ansatz zur Beurteilung der Zahnfleischtasche

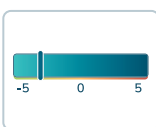
Wie funktioniert PadoBiom®?

Wissen für Behandlerinnen und Behandler

Für praxisorientierte Ergebnisempfehlungen

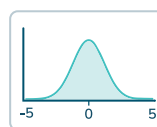
Auf Basis der klinischen Beurteilung des Patienten ermöglicht die Analyse des oralen Mikrobioms anhand unterschiedlicher Indices wie dem Dysbiose-Index, der Progression sowie weiteren Schlüsselparametern eine individualisierte Therapieempfehlung, die dem tatsächlichen Behandlungsbedarf des Patienten Rechnung trägt. Die Umsetzung erfolgt über praxisorientierte Therapiemaßnahmen und kann mühelos in bereits bestehende Praxiskonzepte integriert werden.

Dysbiose-Index und Progression *Früherkennung vor Parodontitis und Identifikation von Risikopatienten*



Beurteilung Symbiose / Dysbiose

Das Verhältnis von gesundheits- und krankheitsbezogenen Bakterien ergibt den Dysbiose-Index des oralen Mikrobioms.



Identifikation der Progression

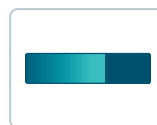
Die im statistischen Vergleich abweichende mikrobielle Belastung macht eine gezielte Therapie von Risikopatienten möglich.

Schlüssel-Parameter *Für die erweiterte Einschätzung*



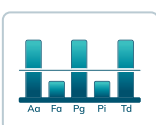
Bewertung von Richness

Je geringer die mikrobielle Artenvielfalt, desto gesünder ist das orale Mikrobiom.



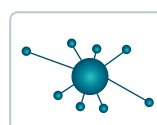
Bewertung von Evenness

Die Häufigkeit einzelner Bakterien lässt eine Bewertung der Ausgewogenheit zu.



Bewertung der Pathogenität

Die Identifizierung von Indikator-Bakterien unterstützt die Einordnung der Pathogenität im oralen Mikrobiom.



Bestimmung der Aa-Serotypen

Nachweise von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a - f und JP2-Klon in der Subgingivalfloora für eine individuelle Antibiotikatherapie.

Antibiotika-Resistenzgene *Bakteriell induziertes Therapieversagen*

BETA-LACTAME:

Positiv

NITROIMIDAZOLE:

Negativ

TETRACYCLINE:

Negativ

CHINOLONE:

Negativ

MAKROLIDE:

Positiv

Nachweis von Resistenzgenen

Vorhandene Antibiotika-Resistenzgene aus fünf dental relevanten Antibiotika-klassen zur Information für eine optimierte Antibiotikatherapie.

Abbildungen symbolisch

Identifizierung von „Special Care“-Patienten

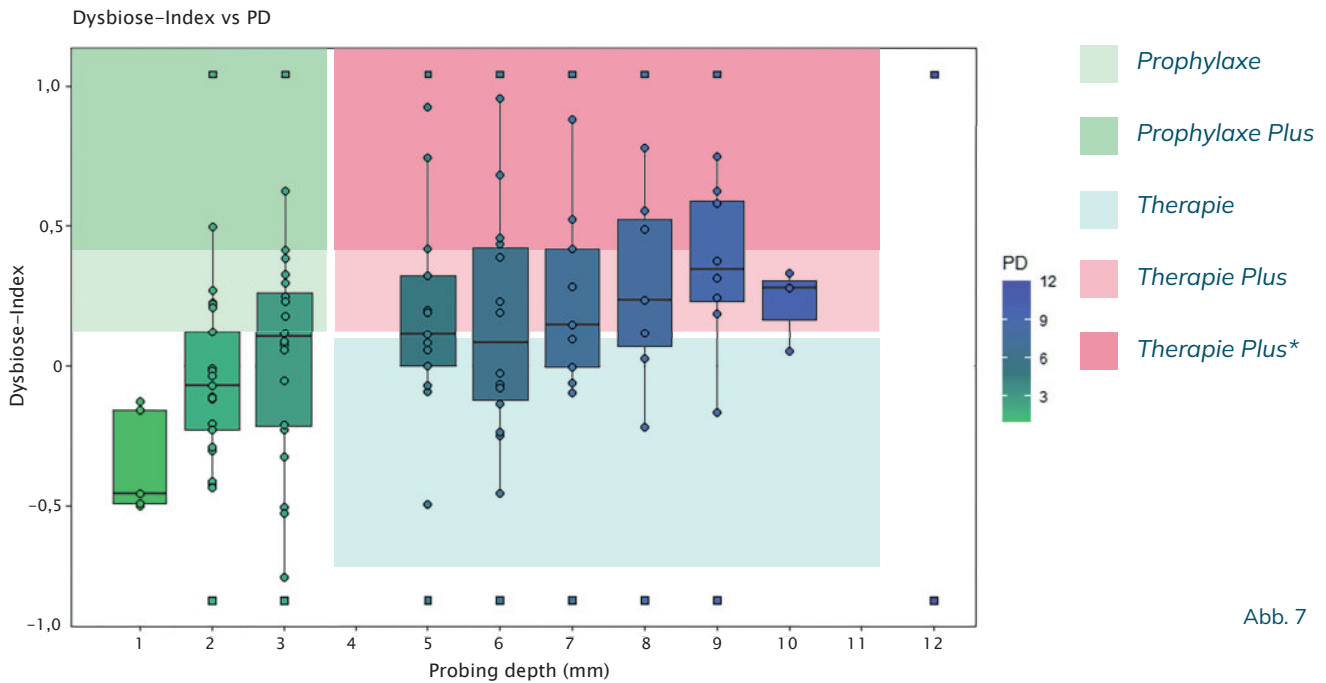


Abb. 7

Gesunde, Risiko- und Gingivitispatienten, die sich im regulären Checkup befinden, können bei regelmäßigem Monitoring durch frühzeitige Intervention vor einem Fortschreiten der Erkrankung und Übergang in die Parodontaltherapie bewahrt werden (**Abb. 7:** grün).

PA-Patienten mit vorliegender Dysbiose benötigen eine intensivierete Therapie zur Reetablierung symbiotischer Verhältnisse. Vor allem Patienten mit überdurchschnittlich dysbiotischen Mikrobiomen haben ein erhöhtes Risiko für progressive Krankheitsverläufe und profitieren von einer Unterstützung der instrumentellen Therapie durch Adjuvantien sowie engmaschigerer zahnärztlicher Betreuung (**Abb. 7:** rot).

Verifizierung des Gradings

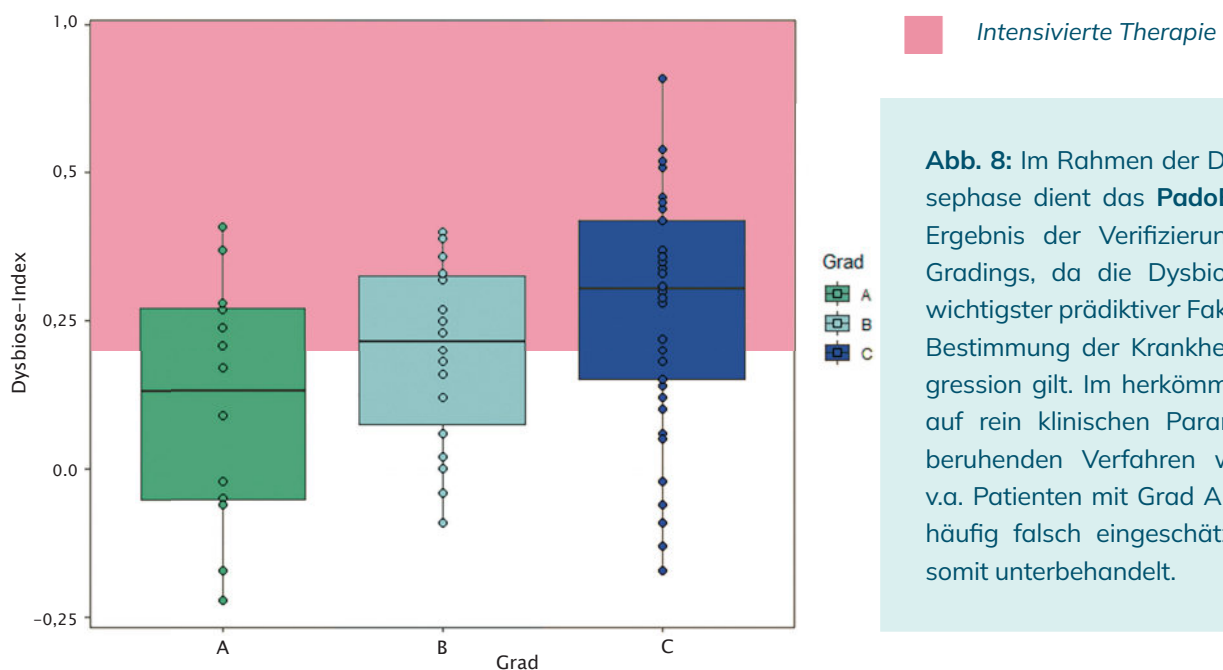
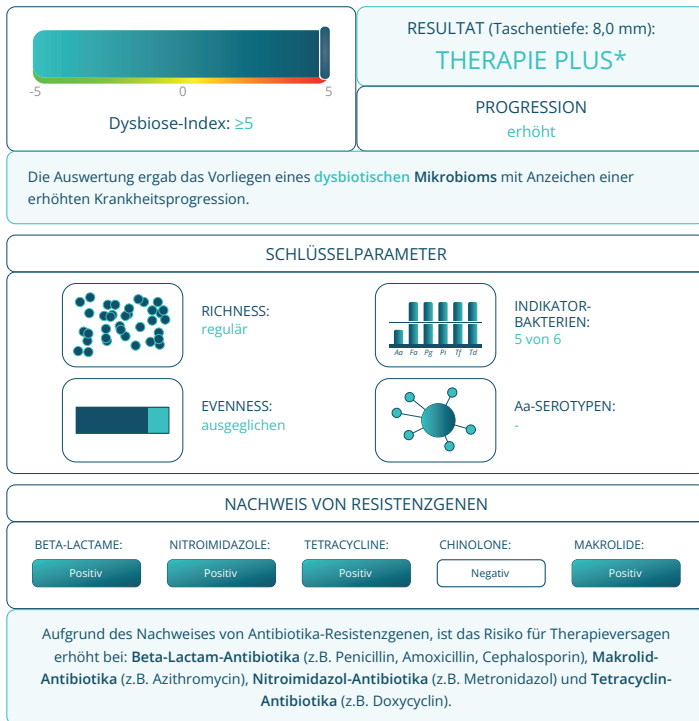


Abb. 8: Im Rahmen der Diagnosephase dient das **PadoBiom®**-Ergebnis der Verifizierung des Gradings, da die Dysbiose als wichtigster prädiktiver Faktor zur Bestimmung der Krankheitsprogression gilt. Im herkömmlichen, auf rein klinischen Parametern beruhenden Verfahren werden v.a. Patienten mit Grad A und B häufig falsch eingeschätzt und somit unterbehandelt.

Antibiotika ja oder nein?

Systemische Antibiotika als Adjuvanz in der AIT/CPT ...

- ... sollen gemäß S3-Leitlinie nicht routinemäßig und nur bei aggressiven Verlaufsformen zur Anwendung kommen^[5]
- ... sind laut „Antibiotic Stewardship“ nur nach erfolgter Diagnostik und mit möglichst schmalen Spektrum einzusetzen
- ... tragen zur Verbesserung des oralen Mikrobioms bei^[3]



THERAPIE PLUS*

(PA-Patient/-innen, Dysbiose, erhöhte Progression) wie Therapie, aber:

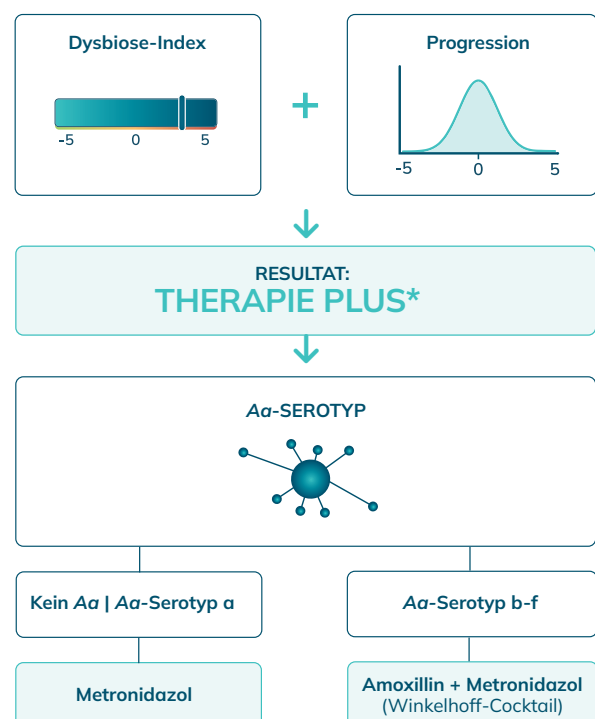
- Maßnahmen der anti-infektiösen Therapie (AIT) **mit Adjuvantien / Antibiotika empfohlen**
- in Abhängigkeit vom klinischen Bild chirurgische Parodontaltherapie (CPT) **mit Adjuvantien / Antibiotika empfohlen**
- höchste UPT-Frequenz

PadoBiom® ...

- empfiehlt eine systemische Antibiose nur bei vorliegender Dysbiose und hoher Progression
- richtet die Wirkstoffauswahl nach dem Minimalprinzip an Diagnostik bzw. Serotypisierung von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*^[4,10] aus
- berücksichtigt das Vorliegen von Resistenzgenen gegen die üblicherweise im Rahmen der PA-Therapie eingesetzten Wirkstoffe und minimiert damit das Risiko für Therapieversagen sowie für die Ausbreitung von Resistenzen

Vorliegen von Resistenzgenen

Bei Einsatz des dem jeweiligen Resistenzgen zugeordneten Wirkstoffs besteht ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen. Es wird empfohlen die Wirksamkeit engmaschig zu kontrollieren.



Wie profitiert die Behandlerin / der Behandler von PadoBiom®?



Wie profitiert die Patientin / der Patient von PadoBiom®?



Literatur

1. Colombo, A.P.V.; Tanner, A.C.R. (2019): The Role of Bacterial Biofilms in Dental Caries and Periodontal and Peri-implant Diseases: A Historical Perspective. *Journal of Dental Research*, 98: 373-385.
2. Diaz, P.I.; Hoare, A.; Hong, B.Y. (2016): Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases. *CDA Journal*, 44(7): 421-435.
3. Hagenfeld, D.; Ehmke, B.; Prior, K. (2021): Das parodontalpathogene Mikrobiom bei Parodontitispatienten. *ZM*, 01-02: 44-49.
4. Jentsch, H.; Cachovan, G.; Guentsch, A.; Eickholz, P.; Pfister, W.; Eick, S. (2012): Characterization of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* strains in periodontitis patients in Germany. *Clinical Oral Investigations*, 16: 1589-1597.
5. Jockel-Schneider, Y.; Pretzl, B.; Ehmke, B.; Schlagenhaut, U. (11/2028): S3-Leitlinie: Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontistherapie. AWMF-Registernummer: 083-029.
6. Kilian, M.; Chapple, I.L.C.; Hannig, M.; Marsh, P.D.; Meuric, V.; Pedersen, A.M.L.; Tonetti, M.S.; Wade, W.G.; Zaura, E.; (2016): The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*, 221: 657-666.
7. Kirst, E.; Li, E.C.; Alfant, B.; Chi, Y.-Y.; Walker, C.; Magnusson, I.; Wang, G.P. (2015): Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis. *Appl Environ Microbiol* 81 : 783-793.
8. Lamont, R.J.; Koo, H.; Hajishengallis, G. (2018): The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, 16(12): 745-759.
9. Socransky, S.S.; Haffajee, A.D.; Cugini, M.A.; Smith, C.; Kent, R.L. (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2): 134-144.
10. Umeda, J.E.; Longo, P.L.; Simionato, M.R.L.; Mayer, M.P.A. (2013): Differential transcription of virulence genes in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotypes. *Journal of Oral Microbiology*, 5: 1-8.

PadoBiom®

Die neue Methode zur Bewertung
der Zahnfleischtasche

Bestellen Sie jetzt Ihr
PadoBiom® Probenahme-Set:

Kostenfreie Hotline

00800 32 32 62 62

www.institut-iai.ch | www.padobiom.ch