

Manpreet Kaur, Rajinder Kumar Sharma, Shikha Tewari, Ritika Arora, Nishi Tanwar, Aditi Sangwan

Wirkung der subgingivalen Instrumentierung mit adjuvanter Antibiotikatherapie auf die systemische Entzündung bei Patienten mit Parodontitis. Eine randomisierte klinische Studie

Indizes: C-reaktives Protein, Entzündung, Lymphozytenzahl, Wurzelglättung

Ziel: Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung der subgingivalen Instrumentierung (SI) mit und ohne adjuvanter Antibiotikatherapie auf die systemische Entzündung zu untersuchen. Zudem wurden systemische Parameter von parodontal Gesunden und Parodontitispatienten miteinander verglichen. **Material und Methode:** Für diese Studie wurden Patienten mit generalisierter Parodontitis (Stadium III) sowie parodontal gesunde Probanden rekrutiert. Insgesamt 48 Parodontitispatienten wurden randomisiert den beiden Interventionsgruppen zugeteilt: systemische Antibiotika für sieben Tage nach der SI (AB-Gruppe) sowie SI allein (SI-Gruppe). Bei Studienbeginn (Baseline) und nach acht Wochen wurden parodontale Parameter, das hochsensitive c-reaktive Protein (hsCRP) im Serum sowie Blutwerte bestimmt. Anschließend wurde mittels einer multivariaten Analyse die Prädiktivität der zugeordneten Intervention und der Verbesserung der parodontalen Parameter für die Veränderung der systemischen Parameter analysiert. **Ergebnisse:** Bei Studienbeginn waren der SerumhsCRP-Spiegel, die Leukozytenzahl sowie die Neutrophilen- und Monozytenzahl bei den Parodontitispatienten signifikant erhöht. In beiden Interventionsgruppen war eine vergleichbare Senkung der Neutrophilenzahl zu beobachten. Nach acht Wochen zeigten sich auch die parodontalen Parameter in beiden Gruppen auf vergleichbare Weise verändert, ausgenommen die Sondierungstiefe (ST). Die Verbesserungen der ST und des klinischen Attachmentniveaus (CAL) erwiesen sich als Prädiktoren für eine Veränderung der Leukozytenzahl, eine Verbesserung des klinischen Attachmentniveaus allein als Prädiktor für eine Veränderung der Lymphozytenzahl. **Schlussfolgerung:** Diese Studie konnte keine Belege für einen statistisch signifikanten Nutzen der adjuvanten Antibiotikatherapie zusätzlich zur SI im Sinne einer Verbesserung der parodontalen Entzündung und des systemischen Entzündungsparameter finden, auch wenn sie zu einer signifikant stärkeren Verringerung der ST führte.

EINLEITUNG

Nicht übertragbare Krankheiten stehen an erster Stelle der häufigsten Todesursachen und sind für 74 % aller weltweiten Todesfälle verantwortlich⁴⁵. Von allen NCD-bedingten Todesfällen sind 43,7 % auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) zurückzuführen⁴⁵. Es wird angenommen,

dass Infektionserreger entweder direkt am HKE-Prozess beteiligt sind oder die systemische Entzündung steigern, die ihre Auswirkungen noch verstärkt³¹. Parodontitis ist eine durch mikrobielle Infektion sowie eine wirtsvermittelte Entzündungsreaktion gekennzeichnete Erkrankung, die zum Verlust von parodontalem Attachment führt⁴¹. Dabei schädigt sie nicht nur die parodontalen Gewebe, sondern auch das Herz-Kreislauf-System³¹. Parodontitis erhöht die Anfälligkeit für HKE³¹, da parodontalpathogene Keime an der Bildung und Progression von atherosklerotischen Plaques³⁰ beteiligt sind. An Mäusen wurde gezeigt, dass die durch Parodontalpathogene in Gefäßwänden hervorgerufene Entzündung zur Bildung atherosklerotischer Plaques führt²⁰,

Deutsche Version des englischen Originalbeitrags: Kaur M, Sharma R, Tewari S, Arora R, Tanwar N, Sangwan A. Effect of antibiotics as an adjuvant to subgingival instrumentation on systemic inflammation in patients with periodontitis: a randomized clinical trial. *Quintessenz Int* 2023; 54: 460–471, doi: 10.3290/j.qi.b3942249

und bei Parodontitispatienten konnten parodontalpathogene Keime aus Gefäßplaques isoliert werden⁴⁶. Darüber hinaus veranlassen in den Blutkreislauf gelangende Parodontiserreger die Leber dazu, Akute-Phase-Proteine, etwa das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP), in den Kreislauf zu sezernieren. Parodontitis führt auch zu Veränderungen der absoluten Leukozytenzahl, des Differenzialblutbildes sowie von Blutwerten im Zusammenhang mit der Thrombozytenaktivität. Eine größere Viskosität des Bluts infolge parodontitisbedingter Veränderungen der Leukozytenzahl, des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenparameter kann das Thromboserisiko erhöhen. Zudem sind Veränderungen der genannten Blutwerte bedenklich, weil sie mit einem erhöhten HKE-Risiko einhergehen^{12, 13, 29, 31}. Auch der Serum-hsCRP-Spiegel ist ein von den klassischen Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für HKE⁴⁴. Angesichts der zunehmenden Prävalenz von schwerer Parodontitis, die 11,2 % der Bevölkerung betrifft und damit weltweit an Position sechs der häufigsten Krankheiten steht¹⁷, spielt die Parodontitistherapie in der Zahnmedizin eine entscheidende Rolle. Ihr Ziel ist nicht nur die Wiederherstellung der parodontalen, sondern auch die Erhaltung der Allgemeingesundheit.

Parodontale Taschen sind mit anaeroben Keimen besiedelt, die für chronische, nicht heilende Läsionen verantwortlich sind^{8, 42}. Als morphologische und mikroökologische Veränderungen sind solche Taschen mit einem Verlust der gesunden Widerstandsfähigkeit des physiologischen oralen Mikrobioms verbunden. Sie können den Auslöser eines Teufelskreises aus mikrobiell bedingter parodontaler Entzündung und zunehmender Virulenz der mikrobiellen Noxen bilden¹⁶. Die subgingivale Instrumentierung (SI) kann zu einer Heilung der parodontalen Entzündung und einer Verringerung der Sondierungstiefen (ST) führen. Aber trotz ihrer positiven Effekte können sie keine Eradikation der putativen parodontalpathogenen Keime bewirken, da diese in die Zahnhartsubstanzen (Dentin und Wurzelzement)¹¹ sowie durch das ulzerierte Taschenepithel in tiefere parodontale Gewebeschichten eindringen können². Daher liegt die Vermutung nahe, dass eine adjuvante systemische Antibiotikatherapie in Verbindung mit der SI die Behandlung der Wahl darstellt. Eine Übersichtsarbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die kombinierte systemische Behandlung mit Amoxicillin und Metronidazol zu einer stärkeren Reduktion parodontalpathogener Keime und zu besseren klinischen Ergebnissen führt als die SI allein³. Eine supprimierende Wirkung der Antibiotika auf die parodontalpathogenen Bakterien war noch zwölf Monate nach der systemischen Gabe messbar und führte zu einer Verringerung der Zahl der Stellen mit ST von ≥ 5 mm sowie einem höheren Prozentsatz von Patienten, die den Endpunkt der Behandlung (≤ 4 Stellen mit ST von ≥ 5 mm) erreichten⁹. Darüber hinaus ergab eine Metaanalyse, dass die adjuvante Behandlung mit einer Kombination aus systemischem Amoxicillin und Metronidazol zusätzlich zur SI zu einer um 40 % bis 50 % stärkeren Verringerung der ST, einem höheren Prozentsatz geschlossener

Taschen, mehr Zugewinn an klinischem Attachment Niveau (Clinical Attachment Level, CAL) und weniger Sondierungsbluten (SB) führte, wobei die erreichten Ergebnisse über Beobachtungszeiträume von bis zu zwölf Monaten erhalten blieben⁴⁰. Die Präsenz pathogener Keime macht sich nicht nur am Parodont, sondern auch im Blutkreislauf und in atherosklerotischen Plaques bemerkbar. Für die Behandlung schwerer Parodontitis mittels SI und systemisch³³ oder topisch⁷ angewandter Antibiotika werden positive Effekte auf die Allgemeingesundheit beschrieben: eine Verringerung der systemischen Entzündung^{7, 33} und eine Verbesserung der Endothelfunktion³³. Allerdings konnte eine andere Metaanalyse zeigen, dass die SI nur bei Patienten mit Begleiterkrankungen die systemische Entzündung reduziert (gemessen als Verringerung des hsCRP-Spiegels)³⁸.

Ob eine systemische Antibiose als adjuvante Therapie zur SI verglichen mit der alleinigen SI eine zusätzliche Wirkung hat, wurde bislang nicht untersucht. Daher bestand das Ziel der vorliegenden Studie darin, die Wirkung einer SI-adjuvanten systemischen Antibiotikatherapie (Amoxicillin und Metronidazol) im Vergleich mit einer alleinigen SI auf die systemische Entzündung bei Parodontitispatienten zu untersuchen, gemessen am Serum-hsCRP sowie verschiedenen Blutwerten (Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl, mittleres Thrombozytenvolumen [MTV], Thrombozytenverteilungsbreite [MVB]).

MATERIAL UND METHODE

Studiendesign, Ethikerklärung

Die vorliegende einfache (untersucherseitig) verblindete randomisierte klinische Studie im Parallelgruppendesign wurde an der Abteilung für Parodontologie des Post Graduate Institute of Dental Sciences (PGIDS), in Rohtak, Haryana, Indien, durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Institution genehmigt (PGIDS/BHRC/20/13). Die Durchführung erfolgte im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki 1975 (Fassung von 2013).

Studienpopulation

An der ambulanten parodontologischen Klinik des PGIDS wurden Patienten im Alter von 35 bis 45 Jahren rekrutiert. Die Studienpopulation bestand aus allgemeingesunden Probanden mit mindestens 20 natürlichen Zähnen (ohne Weisheitszähne) und umfasste einerseits Parodontitispatienten (25 Frauen, 23 Männer, mittleres Alter $39,67 \pm 3,55$ Jahre) und andererseits parodontal gesunde Teilnehmer (10 Frauen, 8 Männer, mittleres Alter $38,94 \pm 3,73$ Jahre). Die Kriterien für Parodontitispatienten waren: Parodontitis im Stadium III⁴¹ an ≥ 30 % der Zähne sowie SB an > 30 % der Stellen⁴. Parodontale Gesundheit war definiert als < 10 % Stellen mit SB und ST von ≤ 3 mm.⁴

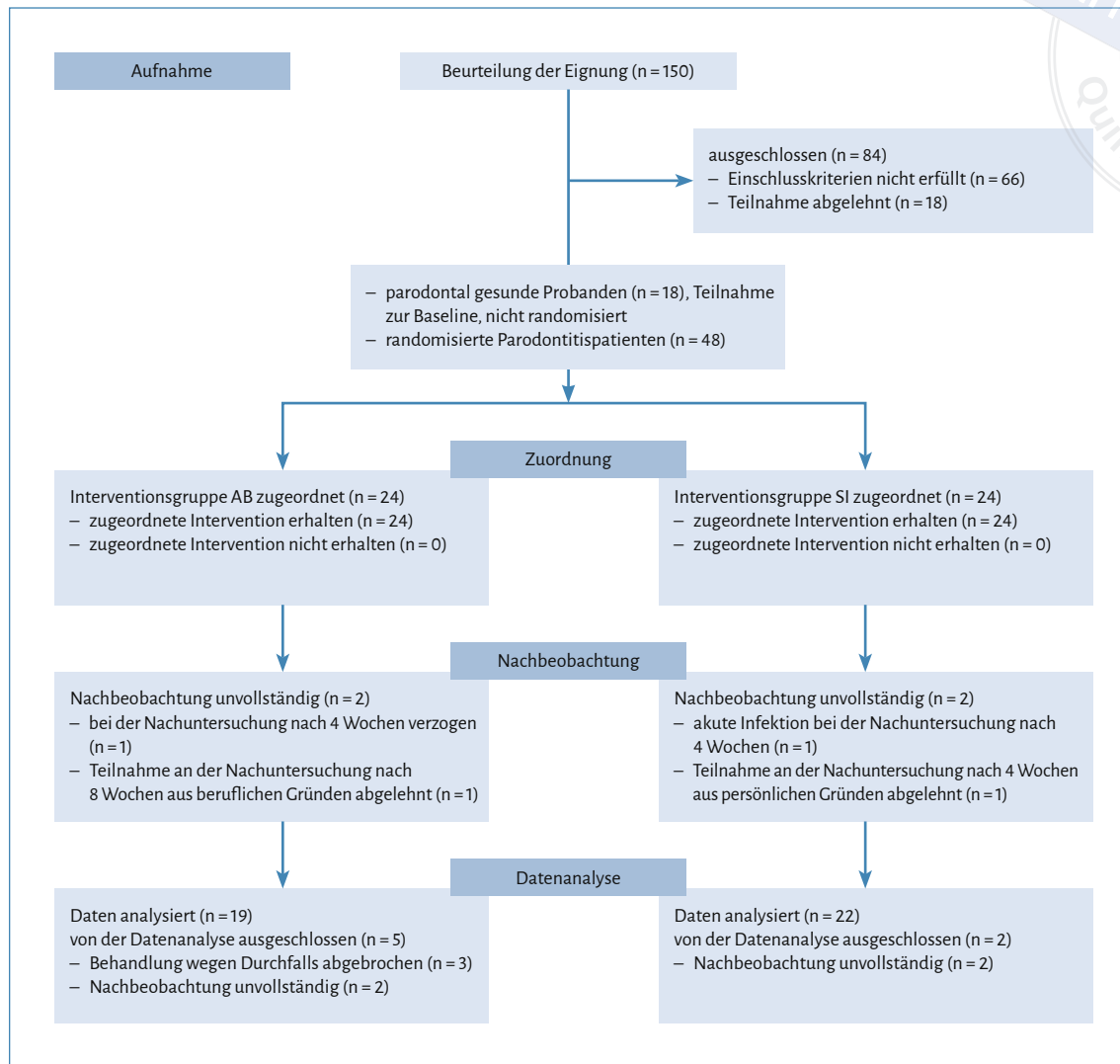


Abb. 1 Consort-Flussdiagramm zur Studienpopulation

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- parodontale Behandlung innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn
- aktive Parodontitis apicalis (endodontische oder parodontale Ursache)
- laufende oder erforderliche orale Sanierung oder kieferorthopädische Behandlung
- obligate Antibiotikaphylaxe vor Zahnbehandlungen
- bestätigte oder vermutete Allergie oder Unverträglichkeitsreaktionen auf Amoxicillin und/oder Metronidazol
- Alkoholkonsum
- systemische Arzneimitteltherapie mit bekanntem oder vermutetem Einfluss auf die parodontale Situation (Steroide,

Immunsuppressiva, Antibiotika, Antiphlogistika, Lipidsenker, Antikonvulsiva, Antikoagulanzen, Antihypertonika oder andere Medikamente zur Wirtsmodulation) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn

- Schwangerschaft, Stillzeit
- früherer oder gegenwärtiger Tabakkonsum (gleichgültig in welcher Form)
- Infektion innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn

Die für die Teilnahme geeigneten Patienten wurden über den Zweck der Studie aufgeklärt, erhielten ein Informationsblatt und wurden nach schriftlicher Erteilung ihrer Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

Stichprobengröße

Die Stichprobengröße wurde mit der Software 3.0.10 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland) abgeschätzt: Für die Detektion einer Differenz des Serum-hsCRP-Spiegels von 0,5 mg/l zwischen den beiden Interventionsgruppen (basierend auf einer früheren Studie³⁸) mit einer Teststärke von 80 % und einem α -Fehler von 5 % bei einer Standardabweichung von 0,5 mg/l wurde eine erforderliche Stichprobengröße von 18 Probanden je Gruppe berechnet. Ausgehend davon wurden für jede der beiden Gruppen 24 Teilnehmer rekrutiert, um mögliche Ausfälle kompensieren zu können.

Randomisierung

Die Patienten mit Parodontitis wurden randomisiert einer von beiden Interventionen zugeordnet (Abb. 1). Die Randomisierung erfolgte in Blockform (vier Einheiten große Blöcke) mit gleicher Verteilung auf beide Gruppen und wurde von einem Arzt durchgeführt, der nicht anderweitig an dieser Studie beteiligt war. Die Zuordnungsliste wurde in einem blickdichten Umschlag verschlossen. Da kein Placebo gegeben wurde, bestand keine Verblindung der Patienten gegenüber der zugeordneten Interventionsgruppe. Dagegen waren sowohl der Untersucher, der die Behandlungsergebnisse auswertete (R. S.), als auch die Behandlerin, von der die SI durchgeführt wurde (M. K.), in Unkenntnis über die zugeordnete Intervention.

Parodontale Untersuchung

Plaquesindex (PI)³⁷, Gingivaindex (GI)²², SB, ST und CAL wurden mit einer Parodontalsonde (PCP-UNC 15; Fa. Hu-Friedy, Frankfurt am Main, Deutschland) an sechs Stellen pro Zahn (ohne Weisheitszähne) bestimmt. Zusätzlich wurde die gesamte parodontale Entzündungsfläche (Periodontal Inflamed Surface Area, PISA) ermittelt²⁶, die auf der Grundlage der ST, des SB, des CAL und der Rezession mithilfe einer frei verfügbaren Kalkulationstabelle (www.parsprototo.info) berechnet wurde. Alle parodontalen Parameter wurden in beiden Gruppen bei Studienbeginn sowie bei der Nachuntersuchung nach acht Wochen gemessen. Da die parodontal gesunden Probanden nicht an der Nachuntersuchung teilnahmen, erfolgte die Erhebung des Parodontalstatus bei ihnen ausschließlich bei Studienbeginn. Alle parodontalen Untersuchungen wurden von einem einzigen, gegen die Intervention verblindeten Untersucher (R. S.) durchgeführt, um Interratervarianzen auszuschließen. Vor Beginn der Studie führte der Untersucher eine Kalibrierungsübung durch, die zwei Einheiten im Abstand von 48 Stunden an zehn nicht in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasste. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die ST und das Attachmentniveau lag bei 0,92 bzw. 0,90.

Anthropometrie

Bei Studienbeginn wurde für die gesamte Studienpopulation der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

Serum-hsCRP und Blutwerte

Den nüchternen Probanden wurden bei Studienbeginn venöse Blutproben abgenommen. Für die Bestimmung des Serum-hsCRP-Spiegels kam ein handelsübliches Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Fa. Calbiotech, El Cajon, CA, USA) zum Einsatz. Die Durchführung der Assays erfolgte gemäß Herstelleranleitung. Außerdem wurden die Leukozytenzahl, das Differenzialblutbild mit Neutrophilen-, Lymphozyten-, Monozyten-, Eosinophilen- und Basophilenzahl, die Thrombozytenzahl, das MTV und die TVB bestimmt. Alle genannten Parameter wurden mit einem automatischen hämatologischen Analysegerät (BC-5800, Fa. Mindreay, Darmstadt, Deutschland) ermittelt.

Parodontalbehandlung

Zu Beginn der Studie erhielten die Parodontitispatienten nach der parodontalen Untersuchung und Blutentnahme eine Mundhygieneinstruktion. Anschließend wurde bei allen Patienten von ein und derselben Behandlerin (M. K.) die SI unter Verwendung von manuellen Scalern und Kùretten (alle Fa. Hu-Friedy) und einem Ultraschall-Scaler (EMS, Nylon) durchgeführt. Die Behandlung umfasste mehrere Termine und wurde innerhalb einer Woche abgeschlossen. Nach der letzten SI-Behandlung wurden den Patienten der einen Interventionsgruppe dreimal täglich Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 400 mg über einen Zeitraum von sieben Tagen verordnet (AB-Gruppe), während die andere Gruppe nur die SI-Behandlung erhielt (SI-Gruppe).

Nachbeobachtung und Nachuntersuchung

Die Patienten beider Gruppen wurden nach vier und acht Wochen zu Kontrollterminen einbestellt: Nach vier Wochen wurde eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt und die Mundhygieneinstruktion wiederholt. Nach acht Wochen wurden bei den Patienten beider Gruppen erneut die parodontalen Parameter, das Serum-hsCRP sowie die Blutwerte bestimmt.

Ergebnisvariablen

Primäre Ergebnisvariable war die Veränderung des Serum-hsCRP-Spiegels nach acht Wochen, während die Veränderungen der Blutwerte als sekundäre Ergebnisvariablen ausgewertet wurden.

Tab. 1 Eigenschaften der Studienpopulation bei Studienbeginn (Baseline) und nach 8 Wochen sowie Veränderung (Δ) der parodontalen Parameter über den Beobachtungszeitraum (8 Wochen)

Variable			Parodontitispatienten (n = 41)		p-Wert	
			Parodontal Gesunde (n = 18)	AB (n = 19)		SI (n = 22)
Demografische Eigenschaften	Alter (J)	Baseline	38,50 (35,75; 42,50)	40,00 (36,00; 44,00)		0,342 [†]
		Baseline	n. u.	37,00 (36,00; 42,00)	40,00 (36,75; 45,00)	0,202 [†]
	Geschlecht (m:w), n (%)	Baseline	8 (44,44):10 (55,56)	16 (39,02):25 (60,98)		0,696 [‡]
		Baseline	n. u.	8 (42,11):11 (57,89)	8 (36,36):14 (63,64)	0,707 [‡]
Anthropometrischer Parameter	BMI (kg/m ²)	Baseline	24,59 ± 3,22	25,34 ± 3,86		0,473 [‡]
		Baseline	n. u.	26,50 ± 2,60	24,33 ± 4,50	0,072 [‡]
Parodontale Parameter	Mittlerer PI	Baseline	0,09 (0,06; 0,20)	1,97 (1,71; 2,26)		0,000 ^{†*}
		Baseline	n. u.	1,97 (1,77; 2,24)	1,99 (1,64; 2,32)	0,855 [†]
		Woche 8	n. u.	0,17 (0,07; 0,44)	0,28 (0,17; 0,56)	0,154 [†]
		Δ	n. u.	1,73 (1,45; 1,93)	1,57 (1,30; 1,78)	0,205 [†]
		p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.
	Mittlerer GI	Baseline	0,05 (0,01; 0,06)	1,32 (1,19; 1,46)		0,000 ^{†*}
		Baseline	n. u.	1,35 (1,20; 1,48)	1,30 (1,16; 1,42)	0,340 [†]
		Woche 8	n. u.	0,15 (0,04; 0,32)	0,11 (0,05; 0,22)	0,656 [†]
		Δ	n. u.	1,22 (1,01; 1,33)	1,17 (1,06; 1,21)	0,556 [†]
		p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.
	Mittleres SB (%)	Baseline	3,94 (2,98; 6,45)	66,07 (55,93; 78,87)		0,000 ^{†*}
		Baseline	n. u.	67,33 (57,69; 79,76)	64,51 (53,72; 78,72)	0,583 [†]
		Woche 8	n. u.	10,67 (6,79; 28,57)	13,03 (8,74; 18,16)	0,754 [†]
		Δ	n. u.	50,64 (47,43; 63,09)	53,09 (40,40; 62,63)	0,937 [†]
		p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.
	Mittlere ST (mm)	Baseline	1,49 (1,19; 1,77)	4,01 (3,68; 4,57)		0,000 ^{†*}
		Baseline	n. u.	4,32 (4,01; 4,61)	3,87 (3,63; 4,14)	0,018 ^{†*}
		Woche 8	n. u.	2,90 (2,58; 3,84)	3,09 (2,69; 3,32)	0,714 [†]
		Δ	n. u.	1,18 (0,93; 1,64)	0,91 (0,50; 1,36)	0,043 ^{†*}
		p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.
Mittlerer CAL (mm)	Baseline	0,00 (0,00; 0,05)	4,49 (4,18; 4,95)		0,000 ^{†*}	
	Baseline	n. u.	4,62 (4,24; 5,09)	4,38 (4,02; 4,75)	0,261 [†]	
	Woche 8	n. u.	3,34 (3,04; 4,25)	3,55 (3,28; 4,11)	0,574 [†]	
	Δ	n. u.	1,00 (0,88; 1,28)	0,91(0,40; 1,37)	0,308 [†]	
	p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.	
Mittlere PISA (mm ²)	Baseline	40,20 (31,78; 72,83)	2.021,04 (1.422,48; 2.295,86)		0,000 ^{†*}	
	Baseline	n. u.	2.086,97 (1.528,48; 2.412,38)	1.684,31 (1.385,78; 2.291,70)	0,219 [†]	
	Woche 8	n. u.	237,94 (102,96; 384,21)	283,18 (207,33; 413,19)	0,548 [†]	
	Δ	n. u.	1.748,43 (1.202,35; 2.043,02)	1.394,32 (1.082,96; 1.848,49)	0,239 [†]	
	p-Wert	n. u.	0,000 ^{§*}	0,000 ^{§*}	n. u.	

Parametrische Daten sind als Mittelwert ± SD, nicht parametrische Daten als Medianwert (25.; 75. Perzentile) angegeben.

* statistisch signifikant (p < 0,05)

[†] Differenz zwischen den Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrische Daten)

[‡] Differenz zwischen den Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem t-Test (parametrische Daten)

[§] Intragruppendifferenz über den Beobachtungszeitraum, analysiert mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nichtparametrische Daten)

[¶] Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests

BMI: Body-Mass-Index, CAL: klinisches Attachmentniveau, w: weiblich, GI: Gingivaindex, m: männlich, n. u.: nicht untersucht, PI: Plaqueindex, PISA: gesamte parodontale Entzündungsfläche, SB: Sondierungsbluten, ST: Sondierungstiefe

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS (Version 20, Fa. IBM). Erster Schritt war ein Test der Daten auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test. Die normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurden jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung, die nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen als Medianwert (25. und 75. Perzentile) aufbereitet. Die Gruppendifferenzen wurden für normalverteilte Daten mit dem ungepaarten t-Test, für nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die Vergleiche zwischen den beiden Zeitpunkten innerhalb der Gruppen erfolgten für parametrische Daten mit dem gepaarten t-Test, für nicht parametrische Daten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Das Geschlecht als kategoriale Variable wurde als Zahl (Prozentsatz) angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Um die Assoziation zwischen der Verbesserung der parodontalen Parameter und der Veränderung der systemischen Gesundheit nach acht Wochen zu testen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Parameter, für die sich eine signifikante Korrelation fand, wurden mittels multivariater linearer Regressionen weiter analysiert, um zu untersuchen, ob die Interventionsgruppe und die Verbesserung der parodontalen Parameter prädiktiven Wert für die Veränderung systemischer Parameter hatten. Statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angesetzt.

ERGEBNISSE

Stichprobe

Die parodontal gesunde Gruppe umfasste 18 Patienten. Insgesamt wurden in jede der beiden Interventionsgruppen 24 Parodontitispatienten aufgenommen (Abb. 1). Allerdings schlossen in der Antibiotikagruppe nur 19, in der SI-Gruppe nur 22 Patienten die 8-wöchige Nachbeobachtung ab. Detailangaben zur Rekrutierung und zu den Ausfällen der Studienpopulation sind im CONSORT-Flussdiagramm der Studie (Abb. 1) aufgeführt. Die eigentliche Studie begann am 26. November 2021 und war am 10. Juni 2022 abgeschlossen.

Demografie und Anthropometrie

Zwischen den demografischen und anthropometrischen Parametern (Tab. 1) der Parodontitispatienten und der parodontal Gesunden fanden sich bei Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Auch zwischen den Probanden der Antibiotika- und denen der SI-Gruppe waren die Werte vergleichbar ($p > 0,05$).

Parodontale Parameter

Bei Studienbeginn waren alle parodontalen Parameter (Tab. 1) bei den Patienten mit Parodontitis verglichen mit den parodontal gesunden Probanden signifikant erhöht ($p = 0,000$), während sie in den beiden Interventionsgruppen vergleichbar waren ($p > 0,05$), mit Ausnahme einer gegenüber der SI-Gruppe signifikant größeren ST in der AB-Gruppe ($p = 0,018$).

Nach acht Wochen hatten beide Interventionen (AB und SI) zu einer signifikanten Verbesserung/Veränderung [Δ] der parodontalen Parameter geführt ($p = 0,000$). Die Veränderungen des PI, GI, SB und CAL sowie der PISA waren in beiden Gruppen vergleichbar. Lediglich die Veränderung der ST fiel in der AB-Gruppe signifikant größer aus als in der SI-Gruppe ($p = 0,043$).

Serum-hsCRP und Blutbild

Die parodontal gesunden Probanden wiesen zu Studienbeginn signifikant höhere hsCRP-Spiegel sowie Leukozyten-, Neutrophilen- und Monozytenzahlen auf ($p < 0,05$), während die Lymphozyten-, Eosinophilen-, Basophilen- und Trombozytenzahlen sowie das MTV und die TVB von Parodontitispatienten und parodontal Gesunden vergleichbar waren ($p > 0,05$) (Tab. 2).

Weder bei Studienbeginn noch nach acht Wochen fanden sich signifikante Unterschiede beim hsCRP und den anderen Blutwerten zwischen der AB- und der SI-Gruppe ($p > 0,05$). Die Effektstärke für die Veränderung (Δ) des hsCRP lag bei $-0,608$ mit einem 95%-Konfidenzintervall [KI] von $-1,999$ bis $1,611$. In beiden Interventionsgruppen hatte die Neutrophilenzahl nach acht Wochen signifikant abgenommen ($p > 0,05$), aber die Veränderung (Δ) der Neutrophilenzahl war in beiden Gruppen vergleichbar ($p > 0,05$) bei einer Effektstärke (95%-KI) von $0,199$ ($-0,342$ bis $0,656$). Die Effektstärke (95%-KI) für die Veränderung (Δ) der Leukozytenzahl lag bei $0,048$ ($-0,789$ bis $0,918$), die der Lymphozytenzahl bei $-0,130$ ($-0,516$ bis $0,340$), die der Monozytenzahl bei $0,042$ ($-0,088$ bis $0,101$), die der Eosinophilenzahl bei $-0,123$ ($-0,105$ bis $0,071$) und die der Basophilenzahl bei $0,433$ ($-0,003$ bis $0,015$). Ferner betrug die Effektstärke (95%-KI) für die Veränderung der Thrombozytenzahl $0,005$ ($-31,488$ bis $31,966$), die des MTV $-0,524$ ($-1,052$ bis $0,100$) und die der TVB $-0,348$ ($-1,130$ bis $0,328$).

Korrelations- und multivariate Analyse der Veränderungen der parodontalen und systemischen Parameter

Die Korrelationsanalyse (Tab. 3) ergab signifikante positive Korrelationen zwischen folgenden Parametern: Δ ST/ Δ Basophilenzahl ($\rho = 0,437$, $p = 0,004$), Δ CAL/ Δ Basophilenzahl ($\rho = 0,439$, $p = 0,004$).

Tab. 2 Serum-Entzündungsmarker und Blutwerte bei Studienbeginn (Baseline) und nach 8 Wochen sowie ihre Veränderung (Δ) über den Beobachtungszeitraum (8 Wochen) in der Studienpopulation

Variablen			Parodontitispatienten (n = 41)		p-Wert	
			Parodontal Gesunde (n = 18)	AB (n = 19)		SI (n = 22)
Serum-Entzündungsmarker	hsCRP (mg/l)	Baseline	0,41 (0,29; 1,74)	2,59 (1,10; 4,33)		0,001 ^{†*}
		Baseline	n. u.	3,21 (1,34; 5,17)	2,14 (0,67; 3,56)	0,229 [†]
		Woche 8	n. u.	3,57 (1,39; 5,61)	1,59 (0,81; 5,53)	0,272 [†]
		Δ	n. u.	0,49 (-0,84; 1,52)	-0,10 (-1,70; 1,78)	0,794 [†]
		p-Wert	n. u.	0,687 [§]	0,935 [§]	n. u.
Blutwerte	Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	5,27 (4,46; 6,63)	6,32 (5,33; 7,59)		0,024 ^{†*}
		Baseline	n. u.	6,55 (5,35; 7,54)	6,30 (5,23; 7,68)	0,410 [†]
		Woche 8	n. u.	5,63 (5,21; 7,96)	6,00 (5,06; 7,25)	0,629 [†]
		Δ	n. u.	0,38 (-0,67; 1,32)	0,20 (-0,66; 1,58)	0,927 [†]
		p-Wert	n. u.	0,165 [§]	0,205 [§]	n. u.
	Neutrophilenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	2,92 \pm 1,02	3,82 \pm 1,01		0,003 ^{†*}
		Baseline	n. u.	3,99 \pm 0,92	3,66 \pm 1,08	0,302 [†]
		Woche 8	n. u.	3,46 \pm 0,97	3,29 \pm 1,14	0,608 [†]
		Δ	n. u.	0,54 \pm 0,77	0,38 \pm 0,80	0,528 [†]
		p-Wert	n. u.	0,007 ^{†*}	0,038 ^{†*}	n. u.
	Lymphozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	2,12 (1,59; 2,39)	2,02 (1,64; 2,53)		0,974 [†]
		Baseline	n. u.	1,96 (1,65; 2,32)	2,06 (1,58; 2,67)	0,744 [†]
		Woche 8	n. u.	2,12 (1,71; 2,28)	2,00 (1,43; 2,61)	0,548 [†]
		Δ	n. u.	-0,01 (-0,34; 0,25)	0,19 (-0,36; 0,56)	0,513 [†]
		p-Wert	n. u.	0,615 [§]	0,721 [§]	n. u.
	Monozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	0,33 \pm 0,13	0,41 \pm 0,14		0,036 ^{†*}
		Baseline	n. u.	0,42 \pm 0,15	0,41 \pm 0,14	0,692 [†]
		Woche 8	n. u.	0,40 \pm 0,10	0,39 \pm 0,13	0,752 [†]
		Δ	n. u.	0,03 \pm 0,15	0,02 \pm 0,15	0,895 [†]
		p-Wert	n. u.	0,451 [†]	0,554 [†]	n. u.
	Eosinophilenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	0,13 (0,07; 0,24)	0,16 (0,10; 0,34)		0,378 [†]
		Baseline	n. u.	0,18 (0,09; 0,34)	0,15 (0,10; 0,34)	0,875 [†]
		Woche 8	n. u.	0,18 (0,14; 0,35)	0,15 (0,10; 0,34)	0,417 [†]
		Δ	n. u.	-0,02 (-0,07; 0,02)	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,556 [†]
		p-Wert	n. u.	0,276 [§]	0,782 [§]	n. u.
	Basophilenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	0,02 (0,02; 0,03)	0,02 (0,01; 0,02)		0,171 [†]
		Baseline	n. u.	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,010; 0,02)	0,425 [†]
		Woche 8	n. u.	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,03)	0,639 [†]
Δ		n. u.	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,00)	0,205 [†]	
p-Wert		n. u.	0,719 [§]	0,173 [§]	n. u.	

Parametrische Daten sind als Mittelwert \pm SD, nicht parametrische Daten als Median (25.; 75. Perzentile) angegeben.

* statistisch signifikant ($p < 0,05$)

[†] Differenz zwischen den Gruppen am Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrische Daten)

[‡] Differenz zwischen den Gruppen am Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem t-Test (parametrische Daten)

[§] Intragruppendifferenz über den Beobachtungszeitraum, analysiert mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nichtparametrische Daten)

[¶] Intragruppendifferenz über den Beobachtungszeitraum, analysiert mit dem gepaarten t-Test (parametrische Daten)

hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MTV: mittleres Thrombozytenvolumen, n. u.: nicht untersucht, TVB: Thrombozytenverteilungsbreite

Tab. 2 (Fortsetzung) Serum-Entzündungsmarker und Blutwerte bei Studienbeginn (Baseline) und nach 8 Wochen sowie ihre Veränderung (Δ) über den Beobachtungszeitraum (8 Wochen) in der Studienpopulation

Variablen		Parodontal Gesunde (n = 18)	Parodontitispatienten (n = 41)		p-Wert
			AB (n = 19)	SI (n = 22)	
Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Baseline	229,50 (209,50; 284,75)	231,00 (183,50; 277,50)		0,425 [†]
	Baseline	n. u.	243,00 (190,00; 294,00)	220,50 (176,50; 274,00)	0,565 [†]
	Woche 8	n. u.	251,00 (219,00; 320,00)	259,00 (187,50; 278,75)	0,705 [†]
	Δ	n. u.	-9,00 (-58,00; 18,00)	-7,50 (-34,25; 4,50)	0,814 [†]
	p-Wert	n. u.	0,286 [§]	0,104 [§]	n. u.
MTV (fl)	Baseline	9,50 (8,83; 9,88)	9,30 (8,05; 10,75)		0,993 [†]
	Baseline	n. u.	8,90 (8,00; 9,70)	9,70 (8,60; 11,45)	0,102 [†]
	Woche 8	n. u.	8,70 (8,00; 10,20)	9,80 (8,58; 10,55)	0,301 [†]
	Δ	n. u.	0,10 (-0,70; 0,40)	0,30 (-0,23; 0,78)	0,158 [†]
	p-Wert	n. u.	0,663 [§]	0,127 [§]	n. u.
TVB (%)	Baseline	16,00 (15,78; 16,15)	16,10 (15,70; 16,65)		0,265 [†]
	Baseline	n. u.	16,10 (15,40; 16,50)	16,15 (15,78; 16,80)	0,307 [†]
	Woche 8	n. u.	15,90 (15,60; 16,80)	16,10 (15,77; 16,80)	0,394 [†]
	Δ	n. u.	0,00 (-0,20; 0,30)	-0,05(-0,23; 0,30)	0,896 [†]
	p-Wert	n. u.	0,793 [§]	0,970 [§]	n. u.

Parametrische Daten sind als Mittelwert \pm SD, nicht parametrische Daten als Median (25.; 75. Perzentile) angegeben.

* statistisch signifikant ($p < 0,05$)

[†] Differenz zwischen den Gruppen am Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrische Daten)

[‡] Differenz zwischen den Gruppen am Beobachtungszeitpunkt, analysiert mit dem t-Test (parametrische Daten)

[§] Intragruppendifferenz über den Beobachtungszeitraum, analysiert mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nichtparametrische Daten)

[¶] Intragruppendifferenz über den Beobachtungszeitraum, analysiert mit dem gepaarten t-Test (parametrische Daten)

hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MTV: mittleres Thrombozytenvolumen, n. u.: nicht untersucht, TVB: Thrombozytenverteilungsbreite

Zudem fanden sich für folgende Parameter signifikante negative Korrelationen: Δ SB/ Δ Eosinophilenzahl ($\rho = -0,323$, $p = 0,039$), Δ ST/ Δ Eosinophilenzahl ($\rho = -0,328$, $p = 0,036$), Δ CAL/ Δ Leukozytenzahl ($\rho = -0,316$, $p = 0,044$), Δ CAL/ Δ Lymphozytenzahl ($\rho = -0,374$, $p = 0,016$), Δ CAL/ Δ Monozytenzahl ($\rho = -0,374$, $p = 0,016$), Δ CAL/ Δ Eosinophilenzahl ($\rho = -0,360$, $p = 0,021$) und Δ PISA/ Δ Eosinophilenzahl ($\rho = -0,374$, $p = 0,016$). Dagegen zeigten Δ hsCRP, Δ Neutrophilenzahl, Δ Thrombozytenzahl, Δ MTV und Δ TVB keinerlei Korrelation mit der Veränderung der parodontalen Parameter. Die multivariate Analyse (Tab. 4) ergab, dass die Intervention (AB, SI) kein Prädiktor für die Veränderung (Δ) der Blutwerte nach acht Wochen war ($p > 0,05$). Δ ST war ein positiver ($p = 0,041$), Δ CAL ein negativer Prädiktor ($p = 0,007$) für Δ Leukozytenzahl. Darüber hinaus erwies sich Δ CAL als signifikanter negativer Prädiktor für Δ Lymphozytenzahl ($p = 0,020$).

DISKUSSION

Der Grad der parodontalen Entzündung und der parodontalen Zerstörung gemessen als parodontale Entzündungsfläche bzw. klinisches

Attachementniveau war in beiden Interventionsgruppen (AB, SI) bei Studienbeginn vergleichbar, und in beiden Gruppen war nach acht Wochen eine ähnliche Verbesserung der parodontalen Parameter zu beobachten. Allerdings fand sich in der AB-Gruppe eine signifikant größere Abnahme der ST als in der SI-Gruppe, was daran liegen kann, dass die ST in der AB-Gruppe bei Studienbeginn größer waren: In tiefen Taschen ist das Ausmaß der stattfindenden Heilung größer als in flacheren Taschen¹⁴.

Übereinstimmend mit bisherigen Studien^{10,36} war der Serum-hsCRP-Spiegel bei Parodontitispatienten signifikant höher (Mittel \pm SD: $3,36 \pm 3,27$ mg/l) als bei parodontal Gesunden ($1,01 \pm 1,08$ mg/l). Die vorhandene Evidenz zum Einfluss der SI auf den hsCRP-Spiegel ist widersprüchlich^{6,15,24,36}, und eine Metaanalyse³⁸ kommt zu dem Ergebnis, dass sich bei systemisch Gesunden eine SI nicht auf den hsCRP-Spiegel auswirkt. Ebenso konnte die vorliegende Studie keine Veränderung des hsCRP-Spiegels bei den mittels SI behandelten Parodontitispatienten beobachten. Die adjuvante Antibiotikatherapie hatte ebenfalls keinen Effekt auf den hsCRP-Spiegel, obwohl frühere Studien berichten, dass die Parodontalbehandlung mittels SI und adjuvanten systemisch³³

Tab. 3 Korrelation zwischen der Verbesserung (Δ) parodontaler Parameter und der Veränderung (Δ) systemischer Parameter nach 8 Wochen gegenüber der Ausgangssituation

Parameter		Δ PI	Δ GI	Δ SB	Δ ST	Δ CAL	Δ PISA
Δ hsCRP (mg/l)	rho	0,103	0,067	-0,145	0,080	0,103	-0,113
	p-Wert	0,520	0,677	0,365	0,619	0,523	0,482
Δ Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	-0,127	-0,090	-0,220	-0,196	-0,316	-0,209
	p-Wert	0,429	0,576	0,168	0,220	0,044*	0,190
Δ Neutrophilenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	0,001	0,150	-0,122	-0,010	-0,100	-0,136
	p-Wert	0,993	0,349	0,449	0,948	0,533	0,397
Δ Lymphozytenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	-0,132	-0,200	-0,223	-0,281	-0,374	-0,186
	p-Wert	0,411	0,210	0,161	0,075	0,016*	0,245
Δ Monozytenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	0,034	-0,007	-0,218	-0,289	-0,374	-0,182
	p-Wert	0,834	0,967	0,172	0,067	0,016*	0,254
Δ Eosinophilenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	-0,165	-0,297	-0,323	-0,328	-0,360	-0,374
	p-Wert	0,303	0,059	0,039*	0,036*	0,021*	0,016*
Δ Basophilenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	0,054	0,068	0,186	0,437	0,439	0,298
	p-Wert	0,737	0,671	0,243	0,004*	0,004*	0,059
Δ Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	rho	-0,057	0,088	-0,081	-0,171	-0,199	-0,187
	p-Wert	0,726	0,584	0,616	0,285	0,213	0,242
Δ MTV (fl)	rho	-0,108	-0,202	-0,218	-0,055	0,041	-0,120
	p-Wert	0,502	0,205	0,171	0,731	0,797	0,457
Δ TVB (%)	rho	-0,141	-0,247	-0,252	-0,072	-0,021	-0,162
	p-Wert	0,380	0,120	0,112	0,654	0,897	0,312

* statistisch signifikant ($p < 0,05$)

CAL: klinisches Attachmentniveau, GI: Gingivaindex, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MTV: mittleres Thrombozytenvolumen, TVB: Thrombozytenverteilungsbreite, PI: Plaqueindex, PISA: gesamte parodontale Entzündungsfläche, SB: Sondierungsbluten, ST: Sondierungstiefe

oder topisch⁷ angewendeten Antibiotika zu einer Senkung des hsCRP führt^{7,33}. Dagegen bestätigt eine aktuelle Übersichtsarbeit die vorliegende Studie darin, dass die SI allein oder in Kombination mit topischen oder systemischen Antibiotika keinen positiven Einfluss auf die Senkung des hsCRP-Spiegels bei systemisch Gesunden hat²⁸. Angesichts der antibakteriellen und antiphlogistischen Wirkung systemischer Antibiotika wurde deren möglicher Nutzen bei der Sekundärprävention von HKE in einer aktuellen Metaanalyse untersucht³⁴, mit dem Ergebnis, dass Antibiotika keinen Nutzen bei der Bekämpfung von Risiken im Zusammenhang mit HKE aufweisen³⁴.

Bereits eine noch innerhalb des Normbereichs liegende Erhöhung der Leukozytenzahl ist mit HKE assoziiert¹, und eine auf $7,0 \times 10^9/l$ oder mehr erhöhte Leukozytenzahl erweist sich gegenüber einer Leukozytenzahl von $4,8 \times 10^9/l$ als prädiktiv für HKE und die mit ihnen verbundene Mortalität²¹. Eine relative Erhöhung der Leukozytenzahl infolge von Parodontitis^{10,27,35,47}, auch wenn sie noch innerhalb des Normbereichs liegt, kann wegen ihres Einflusses auf die systemische Gesundheit bedenklich sein. In der vorliegenden Studie war bei Parodontitispatienten ($6,62 \pm 1,67 \times 10^9/l$) eine signifikant höhere mittlere Leukozytenzahl als bei parodontal Gesunden ($5,58 \pm 1,52 \times 10^9/l$) zu

beobachten. Diese Erhöhung der Leukozytenzahl wird einer relativen Zunahme der Neutrophilenzahl bei Parodontitispatienten zugeschrieben, da Neutrophile den größten Teil der Gesamtzahl der Leukozyten ausmachen. In der vorliegenden Studie trug eine Erhöhung der Neutrophilen- und Monozytenzahl, auch wenn diese noch innerhalb des Normbereichs lag, bei Parodontitispatienten zu einem relativen Anstieg der Leukozytenzahl bei. Dagegen wirkte sich die Lymphozytenzahl nicht in Form einer Veränderung der Leukozytenzahl aus, da sie bei Parodontitispatienten und parodontal Gesunden ein vergleichbares Niveau hatte. In früheren Studien waren erhöhte Neutrophilenzahl^{10,27,35,47} und Lymphozytenzahl²⁷, jeweils innerhalb des Normbereichs, verantwortlich für eine relative Zunahme der Leukozytenzahl bei Parodontitispatienten. Allerdings wird auch von unveränderten²³ oder herabgesetzten^{10,35} Lymphozytenzahlen bei Parodontitispatienten berichtet. Veränderungen im Differenzialblutbild können sich erheblich auf die systemische Gesundheit auswirken, da eine erhöhte Neutrophilen- und Monozytenzahl wie auch eine reduzierte Lymphozytenzahl unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes HKE-Risiko^{13,19} und die damit verbundene Mortalität sind¹³. Die Wirkung der SI auf die Leukozytenzahl besteht entweder in einer gleichbleibenden

Tab. 4 Multivariate lineare Regressionsanalyse der Veränderung (Δ) einzelner Blutwerte (abhängige Variablen) in Abhängigkeit von der Verbesserung (Δ) parodontaler Parameter (unabhängige Prädiktorvariablen) und der Interventionsgruppe (AB, SI)

Blutwert	Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	95%-KI		Partielles η^2	p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze		
Δ Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Intercept	1,378	0,678	0,002	2,755	0,106	0,050
	Δ SB	-0,006	0,022	-0,051	0,038	0,002	0,770
	Δ ST	2,958	1,398	0,121	5,796	0,113	0,041*
	Δ CAL	-4,286	1,501	-7,333	-1,238	0,189	0,007*
	Δ PISA	0,000	0,001	-0,001	0,002	0,008	0,603
	AB (SI Referenz)	-0,285	0,456	-1,211	0,642	0,011	0,537
Δ Lymphozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Intercept	0,612	0,332	-0,062	1,286	0,088	0,074
	Δ SB	-0,010	0,011	-0,032	0,012	0,025	0,353
	Δ ST	0,979	0,684	-0,409	2,368	0,055	0,161
	Δ CAL	-1,788	0,735	-3,280	-0,297	0,145	0,020*
	Δ PISA	0,000	0,000	0,000	0,001	0,045	0,207
	AB (SI Referenz)	-0,181	0,223	-0,635	0,272	0,018	0,423
Δ Monozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Intercept	0,179	0,078	0,022	0,336	0,132	0,027*
	Δ SB	-0,002	0,002	-0,007	0,003	0,018	0,424
	Δ ST	0,053	0,160	-0,272	0,377	0,003	0,743
	Δ CAL	-0,199	0,172	-0,547	0,150	0,037	0,255
	Δ PISA	0,000	0,000	0,000	0,000	0,013	0,505
	AB (SI Referenz)	0,014	0,052	-0,092	0,120	0,002	0,784
Δ Eosinophilenzahl ($\times 10^9/l$)	Intercept	0,104	0,077	-0,053	0,261	0,049	0,187
	Δ SB	-0,003	0,002	-0,008	0,002	0,030	0,309
	Δ ST	0,126	0,159	-0,197	0,449	0,018	0,434
	Δ CAL	-0,182	0,171	-0,529	0,165	0,031	0,295
	Δ PISA	0,000	0,000	0,000	0,000	0,016	0,452
	AB (SI Referenz)	-0,037	0,052	-0,143	0,068	0,015	0,476
Δ Basophilenzahl ($\times 10^9/l$)	Intercept	-0,016	0,007	-0,031	-0,001	0,122	0,034*
	Δ SB	0,000	0,000	-0,001	0,000	0,005	0,692
	Δ ST	-0,005	0,015	-0,036	0,027	0,002	0,769
	Δ CAL	0,016	0,016	-0,017	0,050	0,027	0,332
	Δ PISA	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,549
	AB (SI Referenz)	0,004	0,005	-0,006	0,015	0,022	0,381

* statistisch signifikant ($p < 0,05$).CAL: klinisches Attachmentniveau, η^2 : Eta-Quadrat, KI: Konfidenzintervall, PISA: gesamte parodontale Entzündungsfläche, SB: Sondierungsbluten, ST: Sondierungstiefe

Leukozyten- und Neutrophilenzahl²⁴ oder einer Abnahme dieser Zahlen⁵ ausgehend von dem erhöhten Niveau. In dieser Studie zeigte sich die Leukozytenzahl nach acht Wochen weder durch die bloße SI noch durch die SI in Kombination mit systemischen Antibiotika reduziert. Allerdings führte die Behandlung mittels SI und systemischen Antibiotika in früheren Studien auch zu widersprüchlichen Ergebnissen^{33,43}. Eine Studie fand trotz verbesserter Endothelfunktion und Senkung des hsCRP keine Auswirkung der SI und systemischer Antibiotikatherapie auf die Leukozytenzahl³³. Aus diesen Ergebnissen ist zu schlussfolgern,

dass weitere Studien mit ähnlicher Studienmethodik benötigt werden, um die Wirkung einer systemischen Antibiotikabehandlung auf die Leukozytenzahl zu verstehen. In der vorliegenden Studie war eine Reduktion der ST unabhängig von der Interventionsgruppe (AB, SI) prädiktiv für eine Abnahme der Leukozytenzahl, was einer positiven Wirkung der Parodontaltherapie auf die kardiovaskuläre Gesundheit gleichkame.

Die Behandlung mit topisch angewendetem Minocyclin in Verbindung mit einer SI führte zu einer signifikanten Abnahme der

Leukozytenzahl nach acht Wochen⁷. Der Grund dafür könnte die gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie konzentriertere Wirkung des topisch applizierten Antibiotikums auf die infizierte Tasche sein.

In der vorliegenden Studie war eine deutliche Abnahme der Neutrophilenzahl sowohl in der AB- als auch in der SI-Gruppe zu beobachten. Allerdings war die Abnahme in beiden Interventionsgruppen ähnlich. Eine vergleichbare Heilung der parodontalen Entzündung, gemessen an der PISA, kann zu diesem gleichen Befund in beiden Gruppen geführt haben. Eine frühere Studie konnte bereits eine Abnahme der Neutrophilenzahl infolge einer Behandlung mit SI und systemischer Antibiotikatherapie beobachten⁴³. Die deutlichere Verbesserung der Neutrophilenzahl in dieser früheren Studie (16,87 %) verglichen mit der AB-Gruppe der vorliegenden Untersuchung (13,28 %) lässt zudem auf eine signifikante Verringerung der Leukozytenzahl in der früheren Studie schließen⁴³.

In der vorliegenden Studie waren die Eosinophilen- und Basophilenzahlen bei den Parodontitispatienten und den parodontal gesunden Probanden ähnlich, ein Ergebnis, das mit früher publizierten Beobachtungen übereinstimmt²⁷. Außerdem war nach acht Wochen in beiden Gruppen keine signifikante Veränderung der Lymphozyten-, Monozyten-, Eosinophilen- und Basophilenzahl zu beobachten. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Behandlung mittels SI auch an anderer Stelle berichtet²⁴. Obwohl in dieser Studie nach acht Wochen keine Veränderung der Lymphozytenzahl vorlag, erwies sich die Verbesserung des CAL durch die SI mit und ohne systemische Antibiotika als negativer Prädiktor für die Veränderung der Lymphozytenzahl. Dieser Zusammenhang kann zur negativen Prädiktivität der Verbesserung des CAL für die Veränderung der Leukozytenzahl beigetragen haben. Die proportionale Zunahme der Lymphozytenzahl infolge der Verbesserung des CAL könnte mit einer Verringerung des HKE-Risikos verbunden sein, was jedoch durch Langzeitnachuntersuchungen bestätigt werden müsste.

Das MTV und die TVB hängen vom Grad der Thrombozytenaktivierung ab. Da ein Zusammenhang zwischen erhöhter Thrombozytenaktivierung und HKE besteht, ist der Einfluss der beiden getesteten Behandlungsformen auf die Thrombozytenparameter interessant. In der vorliegenden Studie waren die Thrombozytenzahl, das MTV und die TVB bei Parodontitispatienten und parodontal Gesunden vergleichbar. Frühere Studien berichten von einer ähnlichen Thrombozytenzahl^{39,43} aber geringerem⁴³ bis gleichem³⁹ MTV und einer erhöhten TVB⁴³ bei Parodontitispatienten verglichen mit parodontal gesunden Probanden. Gegenteilige Ergebnisse mit gleicher Thrombozytenzahl^{23,35} und gleichem MTV³⁵ oder verringerter Thrombozytenzahl und geringerem MTV⁴⁷ wurden für Patienten mit aggressiver Parodontitis im Vergleich zu parodontal Gesunden beobachtet. Die SI führte einer Studie zufolge zu einer Abnahme der Thrombozytenzahl bei Patienten mit generalisierter aggressiver Parodontitis, aber der Ausgangswert war nicht mit der Thrombozytenzahl parodontal Gesunder verglichen worden⁵.

Dieses Ergebnis⁵ spricht für die Bedeutung der Parodontaltherapie, da eine erhöhte Thrombozytenzahl mit einer höheren Inzidenz von HKE und der damit verbundenen Mortalität einhergeht²⁹. In der vorliegenden Studie fand sich jedoch weder in der AB- noch in der SI-Gruppe eine Veränderung der Thrombozytenzahl und ebenso wenig des MTV oder der TVB. Dieses Ergebnis steht dem einer früheren Studie entgegen, die von einem Anstieg des MTV einen Monat nach Behandlung mit SI und Antibiotika bei Patienten mit schwerer Parodontitis berichtet, obwohl die Thrombozytenzahl gleich blieb⁴³. Außerdem ist eine Zunahme des MTV mit einer Abnahme der ST korreliert⁴³. Da der Zusammenhang eines erhöhten MTV mit einem höheren HKE-Risiko durch das größere thrombotische Potenzial großer Thrombozyten bedingt ist, ist die Zunahme des Thrombozytenvolumens nach der Parodontaltherapie bei Patienten mit schwerer Parodontitis⁴³ ein scheinbar widersprüchlicher Befund. Der erhöhte Verbrauch von Thrombozyten bei schwerer Parodontitis ist jedoch für eine Verringerung des MTV (innerhalb des Normbereichs) verantwortlich, während der Wert nach der Parodontalbehandlung (innerhalb des Normbereichs) wieder anstieg⁴³. Deshalb dürfte für die Untersuchung einer Assoziation mit HKE und Parodontitis ein Anstieg des MTV über den Normwert bedeutsamer sein als Werte im Normbereich.

Da ein erhöhter BMI mit einem größeren HKE-Risiko verbunden ist¹⁸, zählten ein zwischen den Gruppen vergleichbarer BMI neben strengen Ein- und Ausschlusskriterien, der Quantifizierung der parodontalen Entzündung in Form der PISA und deren Korrelation mit systemischen Parametern sowie die einheitlich nüchterne Blutentnahme zu den Stärken dieser Studie. Dosierung und Dauer der Amoxicillin- und Metronidazolgabe in der AB-Gruppe folgte dem Ergebnis einer Metaanalyse²⁵. In dieser Metaanalyse wurden siebentägige und 14-tägige Behandlungen mit einer Kombinationstherapie aus Amoxicillin und Metronidazol ausgewertet²⁵. Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine siebentägige Gabe der Antibiotika (400 mg/500 mg bzw. 500 mg/500 mg Amoxicillin/Metronidazol) angemessen ist, da nach beiden Zeiträumen eine vergleichbare Verbesserung der parodontalen Parameter zu beobachten war.

Der Zeitpunkt der Nachuntersuchung acht Wochen nach der Intervention wurde gewählt, da eine Studie einen parodontalen Heilungsfortschritt bis acht Wochen nach der nichtchirurgischen Parodontalbehandlung beobachten konnte³². Die Auswirkung systemischer Antibiotika als Adjuvantien der SI auf die systemische Entzündung sollte jedoch zu mehreren Zeitpunkten untersucht werden, damit die unmittelbaren und langfristigen Effekte beurteilt werden können. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie war die fehlende mikrobiologische Auswertung. Längsschnittstudien an Patienten mit Parodontitis in verschiedenen Stadien mit Nachuntersuchungen zu mehreren Zeitpunkten und Einbeziehung weiterer harter Endpunkte von HKE wie Endothelfunktion und Intima-Media-Dicke der Karotisarterien würden die vorliegende Studie ergänzen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Innerhalb der Grenzen der vorliegenden Studie sind folgende Schlussfolgerungen abzuleiten: Unabhängig von einer adjuvanten systemischen Antibiotikagabe geht eine Veränderung der Blutwerte mit einer Verbesserung der parodontalen Parameter einher. Die SI mit und ohne adjuvanter Antibiotikatherapie führt zu einer deutlichen Reduzierung der Neutrophilenzahl. Die Veränderung der Lymphozytenzahl korreliert mit einer Verbesserung des CAL. Die systemische Antibiotikatherapie hat keine zusätzliche Wirkung auf die Reduzierung der systemischen Entzündung.

OFFENLEGUNG

Die Autoren erklären ausdrücklich, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen. Es wurde keine externe finanzielle Unterstützung in Anspruch genommen.

LITERATUR

1. Ates AH, Canpolat U, Yorgun H et al.: Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. *Cardiol J* 2011; 18: 371–377
2. Baek K, Ji S, Choi Y: Complex intratissue microbiota forms biofilms in periodontal lesions. *J Dent Res* 2018; 97: 192–200
3. Belibasakis GN, Belström D, Eick S, Gursoy UK, Johansson A, Könönen E: Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives (Epub ahead of print, 20 Jan 2023). *Periodontol* 2000 doi: 10.1111/prd.12473
4. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE et al.: Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018; 89(Suppl 1): S74–S84
5. Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP: White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 201–206
6. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G et al.: Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156–160
7. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS: Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151: 977–984
8. Darveau RP, Curtis MA: Oral biofilms revisited: a novel host tissue of bacteriological origin. *Periodontol* 2000 2021; 86: 8–13
9. Faveri M, Retamal-Valdes B, Mestnik M et al.: Microbiological effects of amoxicillin plus metronidazole in the treatment of young patients with Stages III and IV periodontitis: A secondary analysis from a 1-year double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial (Epub ahead of print, 23 Jul 2022). *J Periodontol* doi: 10.1002/JPER.21-0171
10. Gaddale R, Mudda JA, Karthikeyan I, Desai SR, Shinde H, Deshpande P: Changes in cellular and molecular components of peripheral blood in patients with generalized aggressive periodontitis. *J Investig Clin Dent* 2016; 7: 59–64
11. Giuliana G, Ammatuna P, Pizzo G, Capone F, D'Angelo M: Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 478–485
12. He S, Lei W, Li J et al.: Relation of platelet parameters with incident cardiovascular disease (The Dongfeng-Tongji Cohort Study). *Am J Cardiol* 2019; 123: 239–248
13. Horne BD, Anderson JL, John JM et al.: Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638–1643
14. Hung HC, Douglass CW: Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 975–986
15. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF: Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 334–340
16. Joseph S, Curtis MA: Microbial transitions from health to disease. *Periodontol* 2000 2021; 86: 201–209
17. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W: Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93: 1045–1053
18. Khan SS, Ning H, Wilkins JT et al.: Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 280–287
19. Kim JH, Lee YJ, Park B: Higher monocyte count with normal white blood cell count is positively associated with 10-year cardiovascular disease risk determined by Framingham risk score among community-dwelling Korean individuals. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15340
20. Kobayashi R, Hashizume-Takizawa T, Kurita-Ochiai T: Lactic acid bacteria prevent both periodontitis and atherosclerosis exacerbated by periodontitis in spontaneously hyperlipidemic mice. *J Periodontol Res* 2021; 56: 753–760
21. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA: White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 758–764
22. Loe H, Silness J: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533–551
23. Lu R, Li W, Wang X, Shi D, Meng H: Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio but not platelet-to-lymphocyte ratio is associated with generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol* 2021; 92: 507–513
24. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA et al.: Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009; 80: 594–602
25. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S: Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Periodontol* 2018; 45: 56–67
26. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A: Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668–673
27. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS: Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 931–937
28. Orlandi M, Muñoz Aguilera E, Marletta D, Petrie A, Suvan J, D'Aiuto F: Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2022; 49(Suppl 24): 314–327
29. Patti G, Di Martino G, Ricci F et al.: Platelet indices and risk of death and cardiovascular events: results from a large population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2019; 119: 1773–1784
30. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A: Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S30–S50
31. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch SV, Kapila YL: The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol* 2000 2021; 87: 107–131
32. Segelnick SL, Weinberg MA: Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J Periodontol* 2006; 77: 1598–1601
33. Seinst G, Wimmer G, Skerget M et al.: Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005; 149: 1050–1054
34. Sethi NJ, Safi S, Korang SK et al.: Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2: CD003610
35. Shi D, Meng H, Xu L et al.: Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2008; 79: 2340–2346
36. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H: The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010; 81: 1118–1123

37. Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121–135
38. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H et al.: Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 70–79
39. Temelli B, Yetkin Ay Z, Aksoy F et al.: Platelet indices (mean platelet volume and platelet distribution width) have correlations with periodontal inflamed surface area in coronary artery disease patients: A pilot study. *J Periodontol* 2018; 89: 1203–1212
40. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D: Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2020; 47(Suppl 22): 257–281
41. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS: Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018; 89 (Suppl 1): S159–S172
42. Wade WG: Resilience of the oral microbiome. *Periodontol 2000* 2021; 86: 113–122
43. Wang X, Meng H, Xu L, Chen Z, Shi D, Lv D: Mean platelet volume as an inflammatory marker in patients with severe periodontitis. *Platelets* 2015; 26: 67–71
44. Wang Z, Hoy WE: C-reactive protein: an independent predictor of cardiovascular disease in Aboriginal Australians. *Aust N Z J Public Health* 2010; 34(Suppl 1): S25–S29
45. World Health Organization. Noncommunicable diseases: Key facts. 2021; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Accessed: 8 July 2021
46. Zaremba M, Górska R, Suwalski P, Kowalski J: Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol* 2007; 78: 322–327
47. Zhan Y, Lu R, Meng H, Wang X, Hou J: Platelet activation and platelet-leukocyte interaction in generalized aggressive periodontitis. *J Leukoc Biol* 2016; 100: 1155–1166

Effect of antibiotics as an adjuvant to subgingival instrumentation on systemic inflammation in patients with periodontitis: a randomized clinical trial

Keywords: C-reactive protein, inflammation, lymphocyte count, root planing

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the effect on systemic inflammation of subgingival instrumentation (SI) with or without antibiotics. Moreover, systemic parameters were compared between periodontally healthy (PH) individuals and periodontitis patients. **Method and materials:** Patients with generalized periodontitis: stage III and PH individuals were recruited. Forty eight periodontitis patients were randomly allocated to each treatment group; systemic antibiotics for seven days after completion of SI (AB group), or SI alone (SI group). Periodontal parameters, serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and hematological parameters were assessed at baseline and at week 8. Multivariate analysis was applied to analyze predictive effect of treatment allocated and improvement in periodontal parameters on change in systemic parameters. **Results:** At baseline, hsCRP, total leukocyte count (TLC), neutrophil, and monocyte count were significantly higher in periodontitis patients. There was comparable reduction in neutrophil count in both treatment groups. At week 8, change in periodontal parameters was similar in treatment groups, except for probing pocket depth (PPD). Improvement in both PPD and clinical attachment level (CAL) and CAL alone was predictive of change in TLC and lymphocyte count, respectively. **Conclusion:** This study failed to demonstrate the significant benefit of systemic antibiotics as an adjuvant to SI on improvement in periodontal inflammation and systemic inflammatory parameters, despite significantly higher reduction in PPDs.



Manpreet Kaur

Manpreet Kaur, MDS Postdoktorandin, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Rajinder Kumar Sharma, MDS Professor und Direktor, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Shikha Tewari, MDS Professorin, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Ritika Arora, MDS Dozentin, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Nishi Tanwar, MDS Professorin, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Aditi Sangwan, MDS Dozentin, Abteilung für Parodontologie, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien

Kontakt: Dr. Rajinder Kumar Sharma, Senior Professor and Head, Department of Periodontics, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Rohtak, Haryana, Indien. ORCID: 0000-0001-7839-1097. E-Mail: rksharmamds@yahoo.in