

DAS ORALE MIKROBIOM

**Einfluss ausgewählter
Bakterienstämme
auf Zahn- und
Zahnfleischerkrankungen**



Information für Fachkreise



Das orale Mikrobiom beschreibt die vielfältige Lebensgemeinschaft an Mikroorganismen, die sich in der Mundhöhle angesiedelt haben. Nach dem Dickdarm ist es das zweitkomplexeste menschliche Mikrobiom. Unter den dort heimischen Mikroorganismen gibt es auch solche, die periopathogene (krankheitserregende) Eigenschaften aufweisen, auch wenn diese im gesunden Mundraum nur in vergleichsweise kleinen Mengen vorkommen.

Dabei handelt es sich überwiegend um gramnegative, anaerobe Bakterien, die einen vom Sauerstoff unabhängigen Stoffwechsel haben. Einige dieser Bakterien werden mit Zahn- und Zahnfleischerkrankungen wie Karies und Parodontitis in Verbindung gebracht; diese zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen beim Menschen. Bekannte Beispiele dieser Bakterien sind: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und der an der Kariesentstehung beteiligte *Streptococcus mutans*. Zu den häufigsten Erkrankungen des Zahnfleisches zählen die Gingivitis und die Parodontitis. Erste Symptome können beispielweise Zahnfleischbluten, Zahnfleischschwellungen und -rötungen, sowie Mundgeruch sein.

Einige Risikofaktoren können die Entstehung von Zahnfleischerkrankungen begünstigen, dazu zählen unter anderem: Rauchen, unzureichende Mundhygiene, hormonelle Veränderungen, Stress aber auch die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Speichelsekretion. [1] Vor allem schwangere Frauen neigen aufgrund der hormonellen Umstellung und der damit einhergehenden Lockerung des Bindegewebes an Zahnfleischproblemen, in diesem Fall spricht man auch von Schwangerschaftsgingivitis.

Bedenklich bei Parodontal-Erkrankungen ist vor allem, dass sie die allgemeine Entzündungslast im Körper erhöhen und dadurch Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Atherosklerose und Alzheimer verschlechtern können. [2-4]

Pathogenese von Gingivitis und Parodontitis

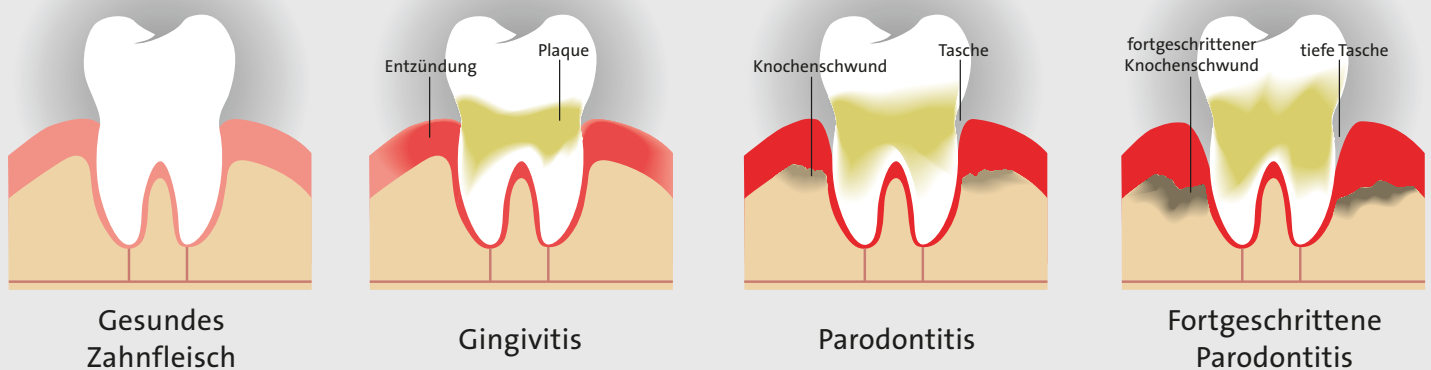
Gingivitis ist eine Entzündung des Zahnfleisches, meist ausgelöst durch eine Ansammlung von bakteriellem Zahnplaque. [5-7] Bei der Entstehung von Zahnplaque setzen sich die, in der Mundhöhle vorkommenden, Bakterien an der Zahnoberfläche fest und vermehren sich zu matrixartigen Strukturen, sogenannten Biofilmen. [8]

Durch die übermäßige Vermehrung von pathogenen Bakterien im Zahnplaque kann ein Ungleichgewicht in der Besiedlung entstehen, was in weiterer Folge zu einer entzündlichen Immunantwort führen kann. [7] Zu den klassischen Maßnahmen zur Vorbeugung einer Gingivitis zählen eine gezielte Mundhygiene inklusive Zähneputzen, interdentaler Reinigung, sowie die Verwendung von antimikrobiellen Mundspüllösungen. Die Behandlungsmaßnahmen stützen sich vor allem auf die Verbesserung der Mundhygiene, Entfernung von Plaque und Entzündungshemmung. Bleibt eine Gingivitis unbehandelt, kann dies zu einer voranschreitenden Zerstörung des Zahnhalteapparates führen.

Bei einer Parodontitis können sowohl Zahnfleisch, Zahnwurzelhaut als auch Knochen abgebaut werden, sodass es zu Zahnfleischbluten, Bildung von tiefen Zahnfleischtaschen und sogar Zahnverlust kommen kann. [9] Bei der Parodontitis werden je nach Schwere unterschiedliche Stadien (I-IV) und Schweregrade (A-C) differenziert (Abbildung 1). [10] Zur Behandlung einer Parodontitis ist eine subgingivale Instrumentierung zur Entfernung von Plaque und Zahnstein erforderlich. Haben diese Maßnahmen keinen ausreichenden Erfolg, können parodontal-chirurgische Behandlungen notwendig werden. [11]

Abbildung 1

Die Stadien einer Zahnfleischerkrankung



Rolle des Mikrobioms

Im gesunden oralen Mikrobiom leben 100-200+ Bakterienspezies der Stämme Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes und Fusobacteria in einer gemeinsamen Symbiose. [12] Die individuelle Zusammensetzung des oralen Mikrobioms zeigt bemerkenswerte Unterschiede, die unter anderem durch Ernährung, Umwelt, Alter, Genetik, Gesundheitsstatus und Lebensstil beeinflusst werden. [13]

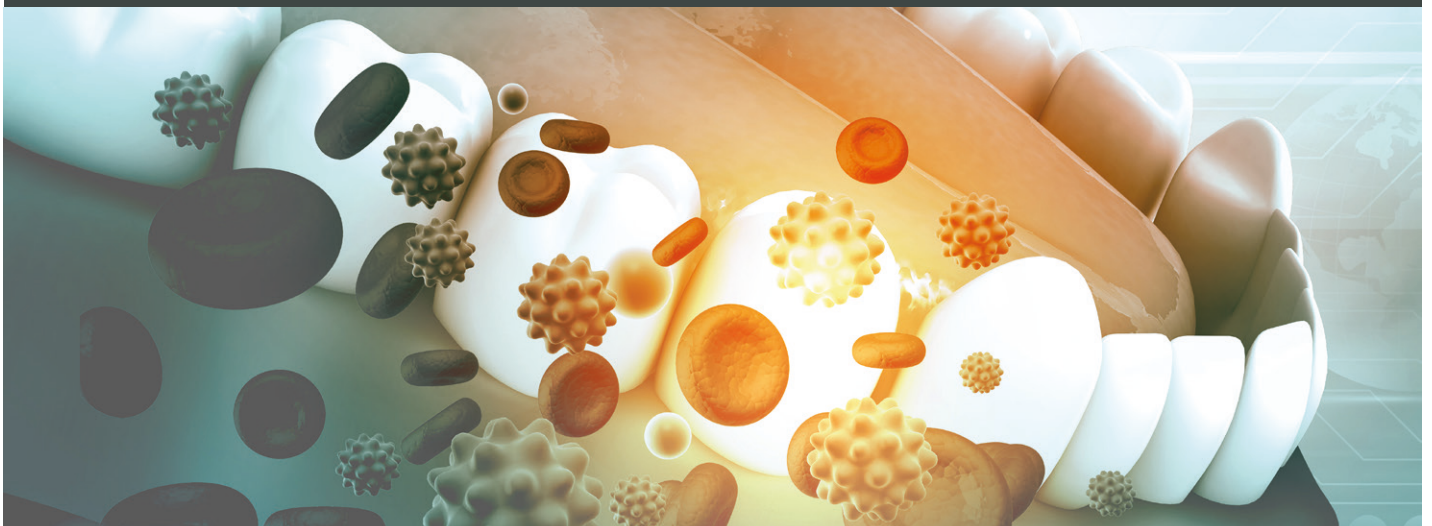
Bei einer Verschiebung dieses mikrobiellen Gleichgewichts (orale Dysbiose) breiten sich pathogene Bakterien wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola* vermehrt aus; diese sind stark damit assoziiert, parodontale Erkrankungen zu begünstigen. [14, 15]

Die Entstehung von Gingivitis fördert vice versa die Vermehrung jener Bakterienstämme, die parodontale Erkrankungen begünstigen. [16] Diese so fortschreitende Dysbiose verstärkt den Beginn einer Entzündungsreaktion und in weiterer Folge das Auftreten von Zahnfleischerkrankungen. [17] Im Gegensatz zur Dysbiose des Intestinaltrakts sind parodontale Erkrankungen mit einer höheren Diversität des Mikrobioms assoziiert. [18]



Die üblichen, antiseptischen Behandlungen und Präventionstherapien von Zahnfleischerkrankungen eliminieren sowohl pathogene als auch nützliche orale Bakterien. Dies begünstigt jedoch das Wiederauftreten der Dysbiose (Verschiebung dieses mikrobiellen Gleichgewichts).

Orale Probiotika hingegen können die Mundhöhle mit förderlichen Bakterienstämmen besiedeln und so die orale Mikrobiom-Zusammensetzung verbessern und gleichzeitig das Wachstum von Pathogenen unterdrücken.



Wissenschaftliche Studien zu ausgewählten probiotischen Bakterienstämmen zeigen ihr Potential zur Unterstützung der Mundgesundheit

Sorgfältig ausgewählte, orale Probiotika können zukünftig eine bedeutende Rolle in der Gesunderhaltung der Mundhöhle spielen. Die drei nachfolgend behandelten probiotischen Stämme *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051, *Lactobacillus brevis* KABP™ 052 und *Pediococcus acidilactici* KABP™ 053 kommen natürlicherweise im Mundraum des Menschen vor. Da sie ausgezeichnete Voraussetzungen zur Besiedelung der Mundschleimhaut besitzen und darüber hinaus antimikrobielle und antientzündliche Eigenschaften aufweisen, stellen sie ideale Kandidaten zur Förderung und zum Erhalt der Mundgesundheit dar.

Die EFSA (European Food Safety Authority) vergab den drei Stämmen den Status der qualifizierten Sicherheitsannahme (QPS). In klinischen Studien konnte ihre Sicherheit bestätigt und keine Nebenwirkungen festgestellt werden. [19-23]

Abbildung 2

Wirkungsweise im Überblick

in vitro und *in vivo*



Kolonisierung probiotischer Bakterien

- Resistenz gegenüber oralem Milieu
- Anhaftung an die Mundschleimhaut
- Besiedlung des Mundraums
- Erhöhung der Anzahl probiotischer Bakterien im Mundraum
- Reduktion von Zahnplaque korreliert mit *Lactobacillus brevis* KABP™ 052

Bosch et al., 2012 / Nart et al., 2021



Hemmung oralen Pathogene

- Konkurrenz mit oralen Pathogenen
- Inhibierung der Plaquebildung durch orale Pathogene
- Korrektur der oralen Dysbiose
- Signifikante Reduktion des Pathogens *Tannerella forsythia*

Bosch et al., 2012 / Montero et al., 2017



Entzündungshemmung

- Reduktion der Anzahl schwer entzündeter Stellen
- Korrelation zwischen *Tannerella forsythia* und Anzahl schwer entzündeter Zahnstellen

Montero et al., 2017

Erforderliche Eigenschaften geeigneter oraler Probiotika

Die wesentlichsten Eigenschaften, die Bakterienstämme in der wirksamen Prävention von Gingivitis, Parodontitis und Mundgeruch aufweisen müssen, sind nachfolgend zusammengefasst.

Einerseits müssen sie eine ausreichende Resistenz gegenüber den Bedingungen im oralen Milieu haben; beispielsweise gegenüber Lysozym im Speichel, oder Antiseptika in Mundspüllösungen. Außerdem muss eine gute Adhärenz an Zahnfleisch und Zunge gegeben sein, um den Mundraum umfassend besiedeln zu können. Dazu ist auch eine ausgezeichnete Fähigkeit, Biofilme zu bilden, unabdingbar. Bakterienstämme die als Probiotika zur Unterstützung der Mundgesundheit eingesetzt werden sollen, dürfen außerdem keine übermäßigen Mengen an Säuren bilden, da dies wiederum die Vermehrung von pathogenen und damit die Entstehung und das Fortschreiten einer Dysbiose begünstigen würde; auch die Bildung übelriechender Substanzen durch den eingesetzten Bakterienstamm muss ausgeschlossen werden.

Vorteilhafte *in vitro* Eigenschaften drei ausgewählter probiotischer Bakterienstämme zur Verbesserung der Mundgesundheit

[Bosch et al., 2012](#)

In einer präklinischen Studie versuchten Bosch et al., 2012 die geeignetsten Bakterienstämme zur Verbesserung der Mundgesundheit auszuwählen und zu charakterisieren. Die 46 dabei als Milchsäurebakterien charakterisierten Stämme, wurden anschließend auf ihre Funktionalität untersucht. Dabei konnte anhand einer Vielzahl von Tests gezeigt werden, dass die *in vitro* Eigenschaften der Bakterienstämme *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051, *Lactobacillus brevis* KABP™ 052 und *Pediococcus acidilactici* KABP™ 053 das erfolgversprechendste Profil zum Einsatz als orale Probiotika besitzen. Insbesondere weil sie inhibitorische Aktivität gegen die Periopathogene *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Fusobacterium nucleatum* zeigten. Diese werden mit Gingivitis, Parodontitis und Mundgeruch assoziiert.

Tabelle 1 [19, 20] fasst die Vorteile der drei untersuchten Bakterienstämme zusammen. Im direkten Vergleich mit den bereits kommerziell verwendeten Bakterienstämmen *Streptococcus salivarius* K12 und *Lactobacillus reuteri* (Prodentis) zeigten sie ein stärkeres probiotisches Profil. Konkret weisen sie eine höhere Resistenz gegenüber dem oralen Milieu und eine bessere Fähigkeit im Ausbilden von Aggregaten auf. Außerdem bilden sie keine Säuren und übelriechende Substanzen.

Tabelle 1

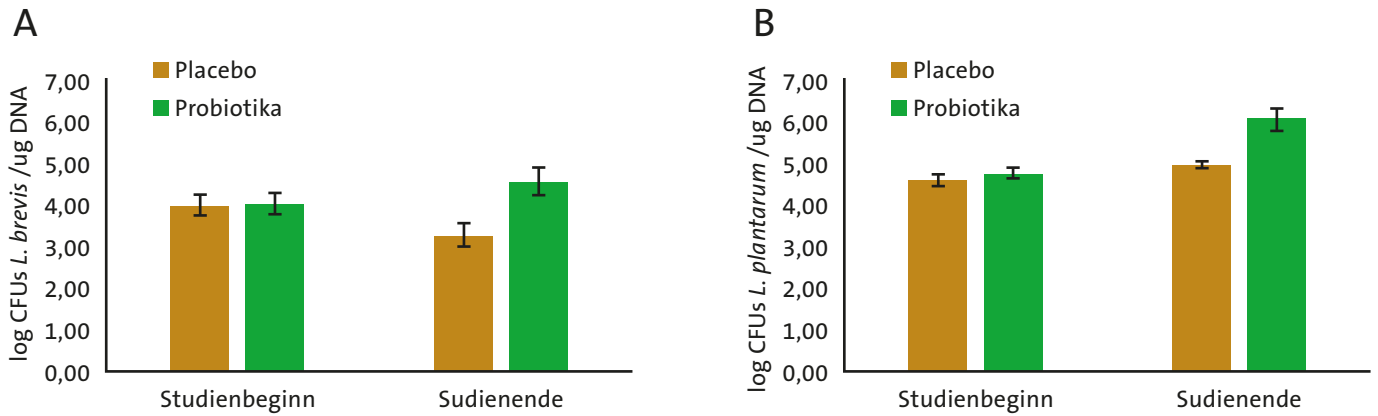
	Resistenz gegen orales Milieu (Lysozym)	Resistenz gegen antiseptische Mundspüllösungen (Wasserstoffperoxid)	Anhaftung an Mundschleimhaut	Fähigkeit, Biofilme zu bilden	Säurebildung	Bildung übelriechender Substanzen
<i>Lactobacillus plantarum</i> KABP™051	++	+++	+++	+++	-	-
<i>Lactobacillus brevis</i> KABP™052	++	+++	+++	++	-	-
<i>Pediococcus acidilactici</i> KABP™053	+++	++	nicht getestet	++	nicht getestet	-
<i>Streptococcus salivarius</i> K12	++	++	+++	++	-	-
<i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis	-	+	-	-	-	++

Kolonisierung & Reduktion der Plaquebildung durch spezifische Supplementierung mit oralen Probiotika

Nart et al., 2021

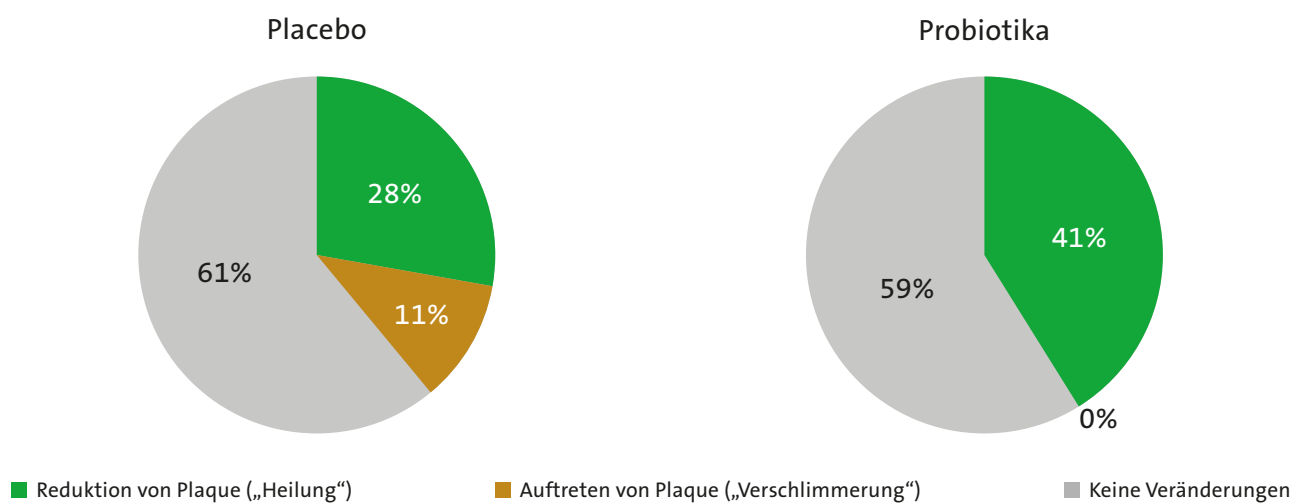
Die Erhöhung des probiotischen Levels im oralen Milieu durch die Supplementierung mit Kaugummis, angereichert mit den Stämmen *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051 und *Lactobacillus brevis* KABP™ 052, konnte in einer klinischen, Placebo-kontrollierten Studie von Nart et al., 2021 demonstriert werden. Die Anwendungsdauer betrug einen Zeitraum von 6 Wochen mit einer 2x täglichen Dosis von 1×10^9 KbE. Beide Bakterienstämme konnten sowohl in der Test- als auch in der Placebogruppe bereits zu Beginn der Studie im Mundraum nachgewiesen werden; bei Studienende war ihre Konzentration in der Testgruppe jedoch signifikant höher als in der Placebogruppe (Abbildung 3). Die Zunahme in der Probiotikagruppe kann auf die spezifische Supplementierung mit probiotischen Stämmen zurückgeführt werden.

Abbildung 3



Mit der Erhöhung des probiotischen Levels einhergehend, konnte in der Testgruppe auch eine 41%ige Reduktion von Zahnplaque festgestellt werden (Abbildung 4), diese korreliert vor allem mit einem höheren Vorkommen an *Lactobacillus brevis* KABP™.

Abbildung 4



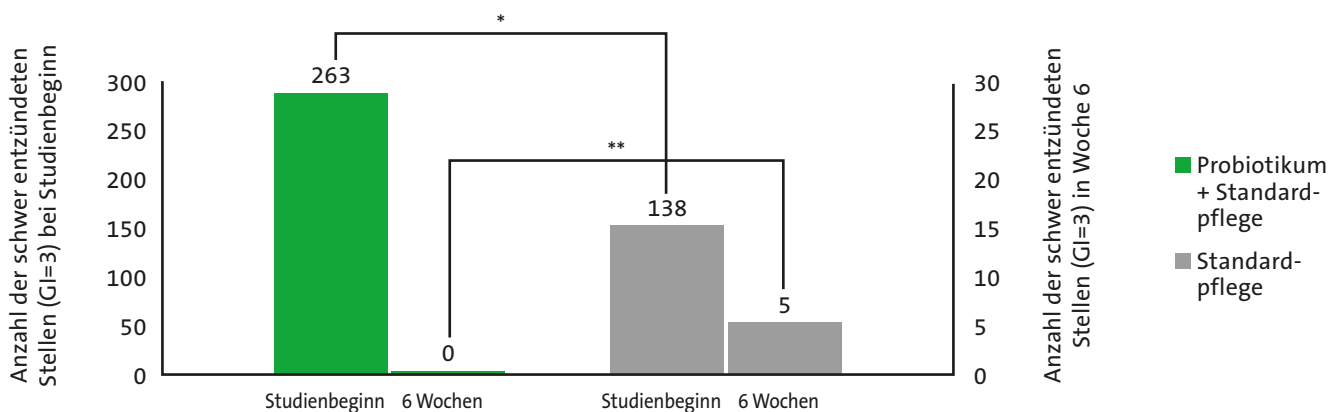
Orale Probiotika zur ergänzenden Behandlung bei Gingivitis und postoperativer Regeneration

Montero et al., 2017 // Ferres-Amat et al., 2020

In weiterer Folge konnten Montero et al., 2017 in einer Placebo-kontrollierten, klinischen Studie die probiotischen Vorteile einer kombinierten Einnahme von *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051, *Lactobacillus brevis* KABP™ 052 und *Pediococcus acidilactici* KABP™ 053 als begleitende Maßnahme zur Behandlung von Gingivitis bestätigen.

Nach einer professionellen Zahnreinigung nahmen PatientInnen mit leichter bis moderater Gingivitis 2x täglich eine Lutschtablette mit den drei genannten Stämmen (1×10^9 KbE/Dosis), oder Placebo ein. Die zu Beginn in beiden Gruppen stark entzündeten Zahnstellen (Gingival-Index GI=3) wurden nach der Zahnreinigung und anschließender Behandlungsdauer von 6 Wochen in der Probiotikagruppe beseitigt, während die Placebogruppe weiterhin massiv entzündete Stellen aufwies (Abbildung 5).

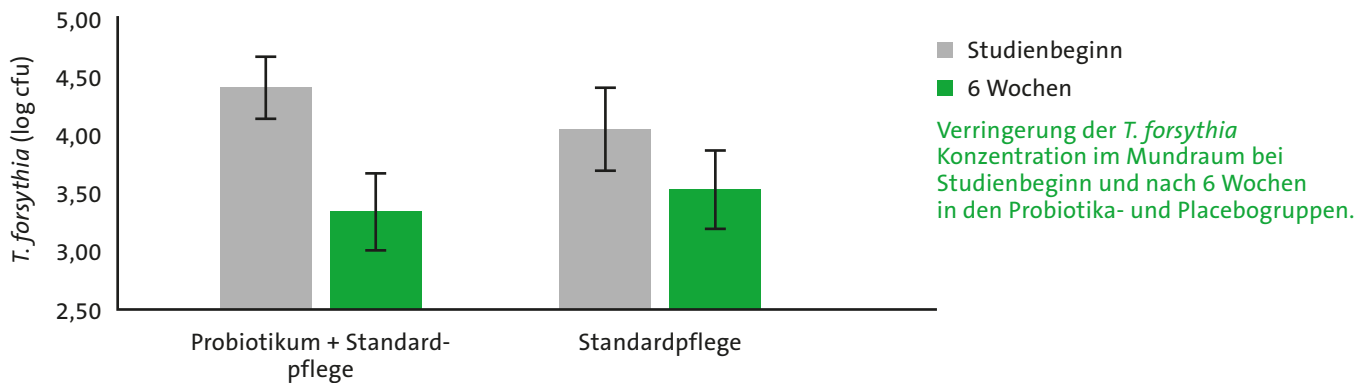
Abbildung 5



Wirkung von AB-Dentalac bei stark entzündeten Zahnstellen nach 6 Wochen Behandlung mit Probiotika im Vergleich zur Standardpflege. *p=0,001, **p=0,042

Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion des Pathogens *Tannerella forsythia* in der Kontrollgruppe festgestellt werden; weiters wurde eine Korrelation zwischen der *Tannerella forsythia* Konzentration und der Anzahl schwer entzündeter Stellen aufgezeigt (GI=3) (Abbildung 6).

Abbildung 6



PatientInnen mit Gingivitis können von einer ergänzenden oralen Anwendung der probiotischen Bakterien *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051, *Lactobacillus brevis* KABP™ 052, *Pediococcus acidilactici* KABP™ 053 profitieren.

Ferres-Amat et al., 2020 konnten außerdem in einer klinischen Studie zeigen, dass die Supplementierung mit den probiotischen Bakterienstämmen *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051 und *Lactobacillus brevis* KABP™ 052 nach einer nur 1-wöchigen Anwendung zur Verringerung postoperativer Schmerzen und damit einhergehenden Schwierigkeiten beim Essen nach der Entfernung eines Weisheitszahns beitragen konnte; es wurde eine schnellere postoperative Regeneration als in der Placebogruppe erreicht. Diese ersten Ergebnisse zeigen den Bedarf weiterer Studien, um die mögliche Rolle der Bakterienstämme bei der Schmerzbehandlung nach operativen Eingriffen im Mundraum zu klären.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst eignen sich die natürlich im Mundraum vorkommenden, probiotischen Bakterienstämme *Lactobacillus plantarum* KABP™ 051, *Lactobacillus brevis* KABP™ 052 und *Pediococcus acidilactici* KABP™ 053 als ergänzende Begleitmaßnahme zu einer guten und professionellen Mundhygiene.

Quellen

1. Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A. & Chapple, I. L. C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol* 45, S17–S27 (2018).
2. Barutta, F., Bellini, S., Durazzo, M. & Gruden, G. Novel Insight into the Mechanisms of the Bidirectional Relationship between Diabetes and Periodontitis. *Biomedicines* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010178> (2022).
3. Bhuyan, R. et al. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102659> (2022).
4. Reyes, L. *Porphyromonas gingivalis*. *Trends in Microbiology* vol. 29 376–377 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.010> (2021).
5. Lang, N. P. & Bartold, P. M. Periodontal health. *Journal of periodontology* vol. 89 S9–S16 Preprint at <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517> (2018).
6. Park, O. J. et al. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions. *J Dent Res* 94, 921–927 (2015).
7. Chapple, I. L. 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 Clin Periodontol* 45, 68–77 (2018).
8. Berger, D., Rakhimova, A., Pollack, A. & Loewy, Z. Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis. *High Throughput* 7, (2018).
9. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. & Papapanou, P. N. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38> (2017).
10. Tonetti, M. S. & Sanz, M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol* 46, 398–405 (2019).
11. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V. (DGZMK) und Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO). S3-Leitlinie Die Behandlung von Parodontitis Stadium I bis III - Die deutsche Implementierung der S3-Leitlinie „Treatment of Stage I–III Periodontitis“ der European Federation of Periodontology (EFP). AWMF (2020).
12. Huttenhower, C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207–214 (2012).
13. Rosier, B. T., Marsh, P. D. & Mira, A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research* vol. 97 371–380 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0022034517742139> (2018).
14. Meyle, J. & Chapple, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 69, 7–17 (2015).
15. Hajishengallis, G., Darveau, R. P. & Curtis, M. A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology* vol. 10 717–725 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873> (2012).
16. Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000* 38, 135–187 (2005).
17. Hajishengallis, G. & Lamont, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 27, 409–419 (2012).
18. Lamont, R. J., Koo, H. & Hajishengallis, G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology* vol. 16 745–759 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x> (2018).
19. Bosch, M. et al. Isolation and characterization of probiotic strains for improving oral health. *Arch Oral Biol* 57, 539–549 (2012).
20. Bosch, M. et al. Corrigendum to “Isolation and characterization of probiotic strains for improving oral health” [*Arch. Oral Biol.* 57 (2012) 539–549]. *Arch Oral Biol* 58, 558–559 (2013).
21. Nart, J. et al. Oral colonization by *Levilactobacillus brevis* KABPTM-052 and *Lactiplantibacillus plantarum* KABPTM-051: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial (Pilot Study). *J Clin Exp Dent* 13, 433–439 (2021).
22. Montero, E. et al. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 44, 708–716 (2017).
23. Ferrés-Amat, E. et al. Probiotics diminish the post-operative pain following mandibular third molar extraction: a randomised double-blind controlled trial (pilot study). *Benef Microbes* 11, 631–639 (2020).





Vertrieb Österreich

NICApur® Micronutrition GmbH
+43 (0)820/988 730 · office@nicapur.com

Vertrieb Deutschland

Dexcel® Pharma GmbH
+49 (0)800/284 37 50 · service@dexcel.com