

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kramer  
der Medizinischen Fakultät  
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

---

**Thema: Prüfung von Lavasept® auf antiseptische Effektivität und  
Plauehemmung**

**Inaugural-Dissertation**

**zur**

**Erlangung des akademischen  
Grades**

**Doktor der Zahnmedizin  
( Dr. med. dent. )**

**der  
Medizinischen Fakultät**

**der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald**

vorgelegt von:

**Ante Majic-Todt**

geb. am: 21.01.1963

in: Potravljje / Kroatien

---

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung .....	4
1.1	Zielstellung .....	4
1.2	Die Mundhöhle als Erregerreservoir und Faktoren für die mikrobielle Kolonisation .....	5
1.3	Keimträgetum und Infektionsrisiken .....	12
1.4	Keimübertragung .....	15
1.5	Indikationen für die Mundhöhlenantiseptik in der zahnärztlichen Praxis .....	16
1.6	Anforderungen an Mundhöhlenantiseptika .....	21
1.7	Prophylaxe der Plaquebildung .....	23
1.8	Charakterisierung der Prüfsubstanzen .....	23
1.8.1	Vergleich von Chlorhexidin und Listerine® .....	23
1.8.2	Lavasept®/Polihexanid (PHMB, Polyhexamethylenbiguanid) .....	33
1.9	Aufgabenstellung .....	36
2.	Eigene Untersuchungen .....	37
2.1	Material und Methode .....	37
2.1.1	Design der randomisierten klinischen Doppelblindstudie mit 4-fach wiederholtem überkreuztem Design .....	37
2.1.2	Eingesetzte Mundspüllösungen .....	40
2.1.3	Auswahl der Probanden .....	41
2.1.4	Ermittlung der antiseptischen Wirksamkeit und Bestimmung der Plaquereduktion .....	42
2.1.5	Auswertung .....	44
2.2	Ergebnisse .....	45
2.2.1	Compliance der Probanden .....	45

2.2.2	Kalibrierung und Reproduzierbarkeit .....	45
2.2.3	Akzeptanz für die Mundspüllösungen.....	45
2.2.4	Plaquebeeinflussung .....	46
2.3	Antiseptische Effektivität .....	48
3.	Diskussion .....	52
3.1	Methodik.....	52
3.1.1	Aerobe und anaerobe Kultivierung .....	55
3.1.2	Geschmackliche Bewertung .....	56
3.2	Ergebnisse .....	56
3.3	Schlussfolgerungen .....	61
4.	Zusammenfassung .....	63
5.	Literaturverzeichnis .....	66
	Anhang (Originaltabellen, Nährmedien, Publikation) .....	85
	Nährmedien.....	91
	Thesen .....	98
	Publikation .....	103

# **1. Einleitung und Problemstellung**

## **1.1 Zielstellung**

Innerhalb des antiinfektiösen Betätigungsfeldes in der zahnärztlichen- und/oder kieferchirurgischen Praxis stellt die Antiseptik eine an Bedeutung gewinnende Leistungsreserve da. Obwohl Chlorhexidin bis heute als sog. Goldstandard zur Mundhöhlenantiseptik und Plaquehemmung angesehen wird, sind eine Reihe von Risiken zu beachten, die die Erprobung weiterer Mundhöhlenantiseptika bei gleichzeitiger Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation notwendig erscheinen lassen. So wirkt Chlorhexidin unter anderem mutagen, besitzt eine neurotoxische Potenz und kann bereits nach 14-tägiger Anwendung tierexperimentell reversible prämaligne Alterationen in der Mundhöhle induzieren (Splieth u. Kramer 2000). Deshalb wird die Auffassung vertreten, dass eine Anwendung von Chlorhexidin in der Mundhöhle nicht länger als zwei Wochen erfolgen sollte (Splieth u. Kramer 2000). In bestimmten Fällen, wie bei intensiv-medizinisch betreuten, immunsupprimierten oder kieferimmobilisierten Patienten, kann jedoch eine längere Anwendungsdauer erforderlich sein. Allein unter diesem Gesichtspunkt wird deutlich, dass nur ein wirksames Mundhöhlenantiseptikum in der Praxis nicht ausreichend ist, zumal auch Allergien und Anaphylaxien gegen Chlorhexidin bekannt sind (Staab et al. 1982; Bergqvist-Karlsson 1988). Hinzu kommt die Möglichkeit lokaler Nebenwirkungen wie Geschmacksirritationen sowie gelbbraune Verfärbungen von Zähnen, Füllungen und Zunge (Löe et al. 1976; Greenstein et al. 1986). Die neurotoxische Potenz ist ein Risikofaktor, der die Anwendung bei kiefer- gesichts- chirurgischen Eingriffen limitieren kann.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, wie Lavasept® (Wirkstoff Polihexanid) im Vergleich zu Chlorhexidin, zu einem Placebo und zu einer weiteren kommerziell verfügbaren antiseptischen Mundspülösung (Listerine®), auf die Keimzahl in der Mundhöhle und die Plaquebildung wirkt. Die Zielsetzung bestand dabei darin, ggf. das Spektrum der plaquehemmenden und zugleich antiseptisch wirkenden Substanzen zu erweitern. Das wäre vor allem für Situationen wünschenswert, in denen eine längerfristige Anwendung mit dieser Zielsetzung in der Mundhöhle erforderlich ist, so dass in diesen Fällen entweder auf Chlorhexidin verzichtet wird oder nach 2 Wochen auf ein anderes vergleichbar wirksames Antiseptikum gewechselt wird.

## **1.2 Die Mundhöhle als Erregerreservoir und Faktoren für die mikrobielle Kolonisation**

Für die Diagnostik und die Beherrschung von oralen Infektionserkrankungen ist die Kenntnis der normalen oralen Bakterienflora des menschlichen Organismus Voraussetzung.

Haut und Schleimhäute sind regelmäßig von einer erheblichen Zahl der verschiedensten Bakterienarten besiedelt (Prickler 1980, Bernhardt u. Knoke 1980, Wewalka u. Spitzbart 1993, Klebingat et al. 1993, Kramer et al. 1993, Kramer und Behrens-Baumann 2002). Hierbei lässt sich unter Berücksichtigung fließender Übergänge eine residente und eine transiente Flora unterscheiden sowie im Falle vorliegender Infektionen als dritte Form

die sog. Infektionsflora (Rotter u. Koller 2001). Erstere ist je nach Körperregion und Alter unterschiedlich, aber durchaus charakteristisch.

Wenn diese residente Flora durch Kortikosteroide, Antibiotika, Stoffwechselstörungen und konsumierende Krankheiten gestört wird, können sich pathogene Keimarten ansiedeln, und es kommt zur Dysbiose bzw. zu Infektionen (Schneeweiß u. Handrick 1993), wobei ein gestörtes ökologisches Gleichgewicht unter Umständen zu chronischen Erkrankungen führen kann. Einerseits ist die Standortflora also wesentlich an der Infektionsabwehr des Wirtsorganismus beteiligt, andererseits können Vertreter der residenten Flora endogen in den Organismus gelangen und so Ursache nosokomialer Infektionen werden (Ruef 2001). Bei der Transientflora kann zwischen passagerer Haftung und Keiminvasion unterschieden werden (Kramer et al. 1990). Die Vertreter der transienten Flora entstammen der Umgebung des Wirtes und bleiben im Allgemeinen nur wenige Tage oder Stunden auf der Haut oder den Schleimhäuten lebensfähig (Mc Bride et al. 1975, Kramer et al. 1993). Durch die transiente Flora bzw. durch vorliegendes Keimträgertum oder Infektionen (z.B. HBV, HCV, HIV-Carrier) können nachfolgende Patienten, aber auch das Personal und letztlich auch deren Angehörige gefährdet werden (Neumann et al. 1990). Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Infektionsrisiko durch die Einführung höchsttou- riger Antriebstechnik, Ultraschall-Zahnsteinentfernung und die Zunahme der Parodontopathien deutlich gestiegen ist (Kramer et al. 1998).

Die mikrobielle Besiedlung von Mundhöhle und Rachen des Menschen beginnt mit der Passage durch den Geburtskanal bzw. spätestens mit der

ersten Nahrungsaufnahme (Overmann 1992). Ab diesem Zeitpunkt sind Viridans-Streptokokken regelmäßig in allen Biotopen der Mundhöhle anzutreffen. Mit dem Begriff "Viridans-Streptokokken" oder „Vergrünende Streptokokken“ werden die fakultativ anaeroben, gewöhnlich inkomplett (also  $\alpha$ -) hämolysierenden Streptokokken bezeichnet, die nach Ausgliederung der  $\beta$ -hämolysierenden Streptokokken, der D-Streptokokken und der Pneumokokken übrig bleiben (Hahn et al. 1994). In der Mundhöhle sind von dieser Gruppe insbesondere *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis* und *S. mitis* anzutreffen.

In den folgenden Jahren bis zur Dentition siedeln sich zahlreiche weitere Spezies in der Mundhöhle an; mit erfolgter Dentition entstehen in den Approximalräumen und Sulci Bedingungen, die das Auftreten von Anaerobiern begünstigen.

Nach Abschluss der zweiten Dentition werden in der Mundhöhle die höchsten Keimzahlen mit bis zu  $10^8$  KbE/ml Speichel, ca.  $10^{10}$  KbE/g Plaque und  $10^{12}$  KbE/ml Exsudat aus dem Sulcus gingivalis erreicht (Bär 1994).

Neben den Viridans-Streptokokken sind jetzt auch Staphylokokken (insbesondere *S. epidermidis* und *S. aureus*), *S. pneumoniae* und zahlreiche Enterobacteriaceae anzutreffen (Isenberg et al. 1991).

Der Biotop Mundhöhle besteht aus einer Reihe von Einzelbiotopen (Zähne, Gingiva, Zunge, Gaumen, Tonsillen, nichtverhornende Schleimhaut und Speichel). Die einzelnen Biotope sind jeweils von einer charakteristischen Mundflora besiedelt (Prickler u. Mc Farlane 1989). Von klinischer Bedeu-

tung sind insbesondere die Approximalräume, der Mundboden, der Sulcus gingivalis, Wangenschleimhaut und Zähne (ober- und unterhalb der Gingiva).

Mit einsetzendem Zahnverlust im Alter sinken die Keimzahlen wieder ab, da sich die anaeroben Lebensräume verringern. Im Zusammenhang mit dem Tragen von Prothesen kann es noch einmal zu einem Anstieg der Keimzahlen kommen, allerdings dominieren dann eher Hefen und Lactobacillen. Hefen sind auch beim gesunden Menschen regelmäßig anzutreffen, klinisch relevant werden sie aber erst im Zusammenhang mit lokalen oder systemischen Störungen der Immunabwehr. Offenbar gibt es kaum einen humanmedizinischen relevanten Keim, der nicht wenigstens temporär in der Mundhöhle anzutreffen ist.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über häufig in der Mundhöhle anzutreffende Mikroorganismen.



**Tabelle 1: Häufig in der Mundhöhle anzutreffende Mikroorganismen (sowohl residente als auch transiente Flora) - (nach Pitten et al. 1999)**

Vorwiegend aerobe Mikroorganismen	Fakultative bzw. obligate Anaerobier
Streptococcus salivarius, sanguis, mitis, mutans, pyogenes u.a.	Enterobacteriaceae spp.
Staphylococcus aureus u. zahlreiche koagulasenegative Staphylococcus spp. (insb. S. epidermidis)	Actinomyces spp.
Branhamella (Moraxella) catarrhalis	Laktobazillen
Veillonellen	Eubakterien
Neisserien	Fusobakterien
Korynebakterien	Bacteroides spp.
Hämophilus influenzae und parainfluenzae	Leptotrichia spp.
Vibrionen	Treponemen
Campylobacter spp.	

Bei potentiell pathogenen Keimen kann die Keimträgerrate bei gesunden Menschen zwischen 10 und 100 % variieren (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Vorkommen potentiell pathogener Mikroorganismen in der Mundhöhle gesunder Erwachsener (nach Wunderer 1986)**

Spezies	Träger-rate
$\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken	≈ 100 %
Streptococcus pyogenes (A)	5-20 %
Streptococcus pneumoniae	20-40 %
Hämophilus influenzae	40-80 %
Candida albicans	30-70 %
Staphylococcus aureus	10-50 %

Ein maßgeblicher Faktor für die aktuelle Keimzahl ist die Mundhygiene. Zähneputzen und Mundspülungen führen in vitro zu einer Verminderung der Keimzahl um bis zu etwa 1 lg (Kramer et al. 1990). Doch spätestens 2-3 h nach der Zahnreinigung sollen wieder die Ausgangswerte erreicht sein (Berger u. Hummel 1964). In ungepflegten Gebissen mit multiplen kariösen Läsionen sind die Keimzahlen überdurchschnittlich hoch (Köttschke et al. 1970).

Der Speichel mit seiner Spülfunktion, die Epitheldesquamation, zelluläre und humorale Abwehrmechanismen sowie das Nährstoffangebot bewirken im Komplex eine zahlenmäßige Begrenzung der Mundhöhlenflora.

Die Zahl der obligaten Anaerobier (Actinomyces, Arachnia, Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Leptotrichia, Propionibacterium, Treponema und Veillonella spp.) übersteigt in der

Mundhöhle des gesunden Menschen die der fakultativen Anaerobier und der Aerobier um das etwa 2-3 Fache (Drasar et al. 1969).

Unter den Aerobiern überwiegen Streptokokken und Staphylokokken, gefolgt von apathogenen Neisserien und Corynebakterien.

Unter den potentiell pathogenen Aerobiern sind vor allem *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, Mykoplasmen und Haemophilus-Arten bedeutungsvoll (Botzenhart et al. 1985 und Exner et al. 1985).

Bei bis zu 80 % der Untersuchten sind hefeähnliche Pilze nachweisbar, wobei der Anteil an der Gesamtflora jedoch gering ist.

Unter der Fragestellung der Infektionsprophylaxe steht die Pathogenität der Mikroorganismenspecies im Vordergrund, wobei das Infektionsrisiko auch von deren Anzahl bestimmt wird (Infektionsdosis). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Mundhöhle im Unterschied zu anderen episodischen Biotopen der überwiegende Anteil entzündlicher bzw. infektiöser Prozesse durch Vertreter der Standortflora ausgelöst wird (Slots 1984, Flores-de-Jacobi 1987; Pfister et al. 1987). Als eine Ursache kann die Entstehung neuer Räume durch den Krankheitsprozess angesehen werden, die von bestimmten Spezies besiedelt werden.

So ist in kariösen Läsionen die Proliferation säuretoleranter Lactobacillen begünstigt, während für die parodontale Tasche obligat anaerobe Keime (z.B. Spirochäten) charakteristisch sind (Cole u. Eastone 1988).

### 1.3 Keimträgetum und Infektionsrisiken

Für eine Reihe von Erregern wird ein passageres oder längerfristiges Keimträgetum beschrieben. Viruscarrier werden vor allem beim epidemischen Auftreten von Coxsackie- und Influenzavirusinfektionen sowie bei der Virushepatitis beobachtet. Hier wird die endemische Quote auf 10 % der Weltbevölkerung geschätzt.

Für Nordeuropa wird ein HbsAg-Carrier-Status von 0,1-0,5 % angegeben, für Taiwan von über 20 %. Die Angaben zu den kumulativen Infektionsraten, die aus den Werten für HbsAg, anti-HBc und weiteren Virusmarkern zusammengesetzt sind, schwanken für Mitteleuropa etwa zwischen 5 % im 3. und 10-12 % im 6. Lebensdezennium (Jülich u. Heeg 1990).

Das Risiko einer HBV-Übertragung durch den Speichel wird wesentlich dadurch erhöht, dass eine große Anzahl zahnärztlicher / kieferchirurgischer Eingriffe mit Blutungen verbunden ist. Virushaltiges Blut kann noch in einer Verdünnung von  $1:10^4$  eine Hepatitis hervorrufen. Voraussetzung ist, dass die Viren in die Blutbahn gelangen. Die intakte Haut stellt für die Viren offensichtlich eine unüberwindliche Barriere da, doch bereits sog. Bagatellverletzungen (z.B. Nadelstichverletzungen, subklinische Epitheldefekte) ermöglichen das Eindringen des Erregers (Jülich u. Heeg 1990).

HIV wird im medizinischen Bereich wie HBV in erster Linie durch Blutkontakt übertragen, wobei das HIV-Infektionsrisiko vergleichsweise gering ist (Reichart et al. 1985). Dennoch besteht bei der zahnärztlichen Behandlung die Möglichkeit einer HIV Übertragung.

Nachgewiesen ist eine derartige Übertragung durch nicht effektiv aufbereitete Hand- und Winkelstücke (Schmidt-Westerhausen 1995). Aufgrund der zunehmenden Durchseuchung mit HIV ist die Gefährdung durch Virusinfektion beim Zahnarzt einseitig in den Mittelpunkt gerückt, obwohl die Gefahr durch HBV deutlich höher ist (CDC 1996).

Bei Bakterien wird insbesondere in den Wintermonaten ein gehäuftes Auftreten pathogener Keime in der Mundhöhle beobachtet. So wies Dyrna (1968) im Winter bei 8 % der Patienten *C. diphtheriae* nach, in den Sommermonaten nur bei 0,5 %. Weiterhin wird für *N. meningitidis*, *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *S. aureus* und *C. albicans* ein Keimträgertum beschrieben. Bei *S. aureus* kann der Durchseuchungsgrad bei Krankenpflegepersonal bis zu 60 % betragen (Engelhardt 1969). Nicht unterschätzt werden darf die Infektiosität bei offener unbehandelter bzw. anbehandelter Tuberkulose der Atemwege (Daschner 1981; Lebek 1983), wobei hier die aerogene Übertragung als Tröpfcheninfektion im Vordergrund steht.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass der gesunde ebenso wie der an Infektionen erkrankte Patient eine potentielle Infektionsquelle für das zahnärztliche Personal und auch für nachfolgende Patienten darstellt. Komplikationen können vor allem dann auftreten, wenn bei zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen die natürliche Schleimhautbarriere durchbrochen

wird oder eine lokale bzw. systemische Abwehrschwäche des Patienten vorliegt.

Ein großer Teil zahnärztlicher Eingriffe, aber auch bestimmte Zahnpflege-maßnahmen, sind mit einer hohen Bakteriämie-Inzidenz behaftet.

Diese kann bei Parodontalbehandlungen 90 %, bei Zahnextraktionen 35-85 %, nach operativen Zahnentfernungen 35 % und beim Gebrauch von Mundduschen bis zu 40 % erreichen (Rahn 1990, Kramer et al. 1993). Diese Bakteriämien dauern in der Regel nur etwa 15 min. Dennoch können sie bei entsprechender Prädisposition (z.B. Endocardläsion, Herzklappenfehler, Herzklappenprothesen) zu einer bakteriellen Endocarditis führen. Rahn (1988) gibt für ihre Häufigkeit nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen einen Prozentsatz von bis zu 2 % an. Das ist insofern bedeutsam, als die bakterielle Endocarditis trotz verbesserter antibiotischer Therapie noch immer mit einer Letalität von 20-40 % belastet ist (Kramer et al. 1993).

Eine weitere Komplikationsmöglichkeit ist die Wundheilungsstörung. Vor allem bei Patienten mit Abwehrschwäche besteht die Gefahr, dass eine Wundheilungsstörung auftritt. Sie kann bei kieferchirurgischen und anderen dentoalveolär-chirurgischen Eingriffen eine Inzidenz von 6-7 % erreichen. Die häufigste Störung der Wundheilung nach einer einfachen Zahnextraktion ist die Alveolitis, die einer umschriebenen Osteomyelitis entspricht.

Die exogene Keimemission stellt in erster Linie für den Zahnarzt und seine Assistenz eine Gefahrenquelle dar. Die Keimstreuung ist durch moderne Absaugtechniken deutlich reduzierbar, jedoch nicht völlig vermeidbar. Beim Arbeiten mit der Turbine können durch den Sprayrückprall bis zu 1.000.000 KbE vernebelt werden (Micik et al. 1969).

#### **1.4 Keimübertragung**

Grün (1980) betrachtet die Hand des Zahnarztes als den wichtigsten Überträger für Keime der Mundhöhle. Das Arbeiten mit Schutzhandschuhen und eine indikationsgerechte Händedesinfektion dienen dem eigenen Schutz sowie der Verminderung der Keimverschleppung. Daneben können Krankheitserreger inhalativ sowie über Berufskleidung, kontaminiertes Instrumentarium bzw. Apparaturen, prothetische Materialien und auch über aufgewirbelten Staub weiterverbreitet werden.

Die Möglichkeit der Übertragung „klassischer“ Infektionskrankheiten sollte speziell bei der zahnärztlichen Versorgung von Kindern nicht außer acht gelassen werden.

Natürlich kann auch vom Zahnarzt bzw. seinen Mitarbeitern eine Infektion ihren Ausgang nehmen, z.B. bei eitrigen Prozessen, grippalen Infekten, Streptokokkenangina, Virushepatitis B oder Keimträgereum mit *S. aureus* und *Neisseria* spp., und im Ausnahmefall auch von HIV (NN 1990).

Aus diesem Grunde sind in der zahnärztlichen / kieferchirurgischen Praxis alle Möglichkeiten auszuschöpfen, mit denen Infektionswege unterbrochen

und Krankheiten vermieden werden können. Dazu gehört wegen der einfachen Handhabung die indikationsgerechte Anwendung eines Mundhöhlenantiseptikums mit nachgewiesener Wirksamkeit.

### **1.5 Indikationen für die Mundhöhlenantiseptik in der zahnärztlichen Praxis**

Nach der modernen Begriffsbestimmung umfasst die Antiseptik antimikrobielle Maßnahmen am Ausgangsort bzw. der Eintrittspforte einer möglichen Infektion und/oder am Infektionsherd auf der Körperoberfläche (Haut, Schleimhaut, Wunden, Körperhöhlen) oder auf chirurgisch freigelegten bzw. eröffneten endosomatischen Arealen mit der prophylaktischen und/oder therapeutischen Zweckbestimmung, einer unerwünschten Kolonisation oder Infektion vorzubeugen bzw. diese zu behandeln. Damit ist jede Anwendung antimikrobiell wirksamer Präparate auf der Körperoberfläche vor diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen, ebenso die Anwendung auf Wunden oder auf eröffneten bzw. durch Punktion oder Drainage zugänglich gemachten Arealen der Antiseptik zuzuordnen. Aus diesem Grund ist auch die Anwendung mikrobiozider Präparate auf der Haut vor Injektion oder vor der chirurgischen Durchtrennung eine antiseptische Maßnahme und wird demzufolge als Hautantiseptik und nicht mehr als Hautdesinfektion bezeichnet (Kramer u. Jülich 1992, Kramer et al. 1993). Mundhöhlenantiseptika können aus prophylaktischer oder aus therapeutischer Indikation nicht nur in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen,



sondern bei Indikation auch zur Mundhöhlenhygiene im häuslichen Bereich angewendet werden (Pitten et al. 2000, 2001).

Die Auswahl der infrage kommenden Wirkstoffe (Tab. 3) muss im Einzelfall entschieden werden; hier sind gleichermaßen die Wirksamkeit und die Verträglichkeit als Auswahlkriterien zu berücksichtigen (Pitten et al. 2001).

**Tabelle 3:** Zugehörigkeit typischer Mundhöhlenantiseptika zu verschiedenen Wirkstoffgruppen (Auswahl)

Wirkstoffgruppe	Antiseptikum
Halogene	PVP-Iod, Natriumhypochlorit, Tosylchloramidnatrium (Chloramin T)
Guanidine	Chlorhexidin, Alexidin
Kationenaktive Verbindungen	Cetylpyridiniumchlorid
Quaternäre Ammonverbindungen	Benzalkoniumchlorid
Pyrimidine	Hexetidin
Bispyridine	Octenidindihydrochlorid
Diphenylether	Triclosan

Durch Spülung oder Lutschen wirkstoffhaltiger Arzneizubereitungen wird eine Verminderung der Keimzahl in der gesamten Mundhöhle erreicht, während die Keimzahlreduzierung bei Schleimhautapplikation vor Injektionen oder chirurgischen Eingriffen lokalisiert ist. Während durch eine einmalige bzw. kurzfristige Antiseptik eine Verminderung der Keimzahl für

die Dauer des zahnärztlichen bzw. chirurgischen Eingriffes angestrebt wird, besteht das Ziel der wiederholten bzw. langfristigen Antiseptik in einer Kolonisations- bzw. Infektionsprophylaxe.

In der Zahnarztpraxis ergeben sich folgende Indikationen (Bansemir et al. 1993):

- antiseptische Mundspülung vor, während und ggf. nach zahnärztlicher Behandlung
- prä- und postoperative Schleimhautantiseptik
- antiseptische Mundpflege bei Frakturen im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich mit mandibulo- maxillärer Immobilisation
- Schleimhautantiseptik vor Injektionen
- Wurzelkanal-Antiseptik
- Antiseptik bei versehentlicher Kontamination der Mundhöhle mit infektiösem Material

Im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung ist vor allem eine Wirkung gegen Streptokokken zur Risikoverminderung endogener Infektionen und nur nachgeordnet gegen Viren (insbesondere HBV und HIV) erwünscht.

Es empfiehlt sich, nach jeder Mahlzeit eine Reinigung der Zähne einschließlich der Drahtligaturen mit Zahnbürste und Zahncreme von vestibulär vorzunehmen. Diese Reinigung kann durch apparative Mundspraybehandlung außerhalb des Frakturbereiches bzw. der chirurgischen Naht ergänzt werden, wobei dem Spülwasser Antiseptika zugesetzt werden sollten. Zusätzlich empfehlen sich mehrmals täglich antiseptische Mundspü-

lungen. Darauf muss besonders bei erhöhter Infektionsgefahr geachtet werden, die z.B. bei offenen Frakturen, zusätzlichen Weichteilverletzungen oder Mittelgesichtsaufhängungen (n. Kufner, n. Adams oder facio-zygomatico) vorliegen kann. Bei Unterkieferfrakturen (insbesondere bei Kindern) wird gelegentlich eine perimandibuläre Umschlingung (sog. Circumferential wiring) vorgenommen. In den zuletzt genannten Fällen sollte durch Antiseptik eine Weichteilinfektion bzw. Bruchspaltosteomyelitis entlang der permukösen Drähte verhindert werden. In der Zeit der ambulanten Nachsorge sollte der Patient die antiseptische Mundspülung selbstständig fortsetzen.

In Auswertung des internationalen Schrifttums haben Pitten et al. (2000) die antiseptischen Indikationen einer Wichtung in Analogie zu den CDC-Kategorien unterzogen (Tab. 4).

**Tabelle 4: Wichtige Indikationen für antiseptische Mundspülungen nach Pitten et al. (2000)**

<p>Indikationen aufgrund evidenz-basierter klinischer Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzliche Mundspülungen zur täglichen habituellen Mundhygiene bei besonderen Patientengruppen (z.B. Immunsuppression)</li> <li>• Reduzierung der Plaqueentstehung u. Gingivitisprophylaxe bei Patienten, deren Zähne manuell nicht zu reinigen sind</li> </ul>
<p>Indikationen mit eindeutigem Bezug zu klinischen Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltung der oralen Hygiene, z.B. bei intermaxillärer Verschnürung</li> <li>• vor und während einer Zahnbehandlung zur Reduzierung der Keimzahl in Aerosolen</li> <li>• Vorbeugung oder Reduzierung der Bakteriämie bei Risikopatienten (z.B. Endokarditisprophylaxe) in Kombination mit systemischer Prophylaxe</li> <li>• Vorbeugung von Infektionen bei Intensivpatienten</li> <li>• Erste Hilfe bei versentlicher Kontamination giftiger Stoffe in der Mundhöhle</li> </ul>
<p>Indikationen mit begrenztem Klinischen Bezug, aber theoretischem Hintergrund</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vor und nach intraoralen chirurgischen Eingriffen</li> <li>• Vorbeugung von Infektionen künstlich beatmeter Patienten</li> <li>• Linderung einer Mukositis bei Chemo-und Radiotherapie (bei Kopf-Hals-Tumoren)</li> <li>• vor intraoralen Injektionen</li> </ul>
<p>Sinnvolle Indikationen ohne bisherigen Klinischen Bezug</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Träger multiresistenter Mikroorganismen in der Mundhöhle (z.B. MRSA)</li> </ul>

## 1.6 Anforderungen an Mundhöhlenantiseptika

Wenngleich die Bemühungen zur Standardisierung der Prüfmethodik für den Wirksamkeitsnachweis von Antiseptika noch im Anfangsstadium sind (Kramer 2000), besteht jedoch bezüglich des Anforderungsprofils an Mundhöhlenantiseptika hinsichtlich grundlegender Aspekte Einigkeit.

Das Antiseptikum muss gegen Bakterien, Hefen und ggf. auch gegen Viren trotz Verdünnung durch Speichel und Spüleffekte oder möglicher Inaktivierung durch Speichelproteine wirksam sein (Rahn 1995). Wirkungsvermindernd können Eiweiße (Eiweißfehler durch Blut, Eiter u.ä.) wirken (Naumann et al. 1983). Der Eiweißfehler muss besonders bei chlorhaltigen Antiseptika wie Natriumhypochlorit und Chloramin durch sog. Chlorzehrung (Schmeiß et al 1987), ferner bei Acriflavin und Quats beachtet werden. Bei der Verwendung von Wasserstoffperoxid ist der Eiweißfehler besonders hoch (Rotter et al.1993). Für PVP-Iod-Lösungen ist der Eiweißfehler erst bei einer Konzentration < 1% Iod von Bedeutung (Larson 1988; Eggers 1990). Polihexanid wird nur gering, Octenidin nicht beeinflusst (Kramer und Wallhäußer 1993).

Die Wirksamkeit soll durch ausreichende Adhäsion an die Mukosa möglichst lange anhalten. Zugleich muss eine ausreichende lokale Verträglichkeit bei entsprechender geschmacklicher Akzeptanz gegeben sein.

In Anbetracht der Resorptionskapazität der Mundschleimhaut müssen auch systemische Risiken ausgeschlossen werden. Diese Anforderungen engen das Spektrum möglicher Wirkstoffe erheblich ein, zumal aufgrund der hohen mikrobiellen Beladung von Speichel und Mundschleimhaut be-

stimmte Mindestkonzentrationen der Wirkstoffe nicht unterschritten werden können.

Je nach klinischer Zielsetzung der Mundhöhlenantiseptik steht eine unterschiedliche Wirkungskinetik im Vordergrund. Bei der Antiseptik vor zahnärztlichen oder kieferchirurgischen Eingriffen ist ein rascher Wirkungseintritt mit mikrobiozider Wirkung gewünscht. Ein Anhalten der antimikrobiellen Wirkung bis zum Wundverschluß ist zwar erwünscht, Ziel ist jedoch eine maximale, möglichst unspezifische Keimreduktion unmittelbar vor dem Eingriff.

Im Rahmen der Anwendung von Antiseptika zur Infektionsprophylaxe bei Immunsupprimierten ist dagegen eine lang anhaltende Wirkung zu fordern, während der Zeitpunkt bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums von untergeordneter Bedeutung ist.

Bei längerfristiger Anwendung, etwa zur Gingivitis- und Plaqueprophylaxe oder als Ergänzung zur mechanischen Mundreinigung, ist neben der toxiologischen Unbedenklichkeit zu fordern, dass die normale Zusammensetzung der bakteriellen Flora der Mundhöhle nicht gestört wird und keine Resistenzen gegen die Wirkstoffe ausgebildet werden. Letzteres liegt der Forderung zu Grunde, dass Wirkstoffe zur Schleimhautantiseptik zumindest *in vitro* nicht mikrobiostatisch, sondern mikrobiozid wirken sollen. Die mikrobiozide Wirkung von Desinfektionsmitteln und Antiseptika ist neben der unspezifischen Wirkweise ein wesentlicher Grund für die fehlende Resistenzentwicklung gegenüber diesen Pharmaka (Werner et al. 1978).

## **1.7 Prophylaxe der Plaquebildung**

Was Fischman folgendermaßen treffend formulierte „We certainly eat well, speak well, look fine and ‚smell fresh‘ - but we also have Plaque, Gingivitis and dental caries“ ist sowohl durch epidemiologische Daten als auch durch klinische Erfahrung belegt. Die Gingivitisfrequenz beträgt in der Jugendlichen- und Erwachsenenpopulation über 90 % (Fischman 1997, Baehni et al. 1998).

Ergebnisse kontrollierter Studien zeigten, dass das normale Zähneputzen nur einen eingeschränkten Einfluss auf Plaque- und Gingivitisreduktion hat und Approximal- und vor allem Interdentalbereiche mit der Zahnbürste nicht oder nur unvollständig erreicht werden (Jepsen u. Kinane 1998).

Demzufolge kommt zusätzlichen Hilfsmitteln zur Mundhygiene (Interdental-raumbürste, Zahnseide, Zahnhölzer etc.) wie auch dem Einsatz Plaque-reduzierender und Gingivitis-hemmender Mundspüllösungen eine Bedeutung in der Karies- und Gingivitis-/ Parodontitisprävention zu.

## **1.8 Charakterisierung der Prüfsubstanzen**

### **1.8.1 Vergleich von Chlorhexidin und Listerine®**

#### **Chlorhexidin**

Das wirksamste Antiseptikum zur chemischen Plaquekontrolle ist Chlorhexidin (Addy 1986, Lang u. Brex 1986, Addy u. Renton-Harper 1997, Brex 1997). Zweimal tägliche Mundspülungen mit 0,1-0,2 %igem

Chlorhexidin (CHX) führen zu Plaque- und Gingivitisinhibition (Gjerme et al. 1973, Addy 1986, Lang et al. 1986).

Andererseits treten vor allem bei längerem Gebrauch von CHX Zahnverfärbungen als unerwünschte Nebenwirkungen auf (Addy 1986, Lang et al. 1998), die ebenso wie die positiven klinischen Effekte dosisabhängig sind (Jenkins et al. 1994).

CHX ist eine hoch wirksame antimikrobielle Substanz mit breitem Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Hefen und Pilze.

Nachdem ab 1970 eine Reihe von Veröffentlichungen zur Anwendung als Mund- und Rachentherapeutikum und insbesondere als Mittel zur Hemmung der Plaquebildung an Zähnen erschienen ist, wird CHX nicht nur zur Antiseptik vor und nach kieferchirurgischen Eingriffen sowie zur Behandlung dentaler Infektionen und infektiöser Erkrankung der Mundhöhle eingesetzt, sondern dient aufgrund seiner plaquehemmenden Eigenschaften auch als Prophylaktikum bei der Zahnpflege.

Es hat sich gezeigt, dass CHX ein besonderes Adsorptionsvermögen sowohl zur Bakterienzellwand als auch zur Zahnoberfläche aufweist.

CHX besitzt tierexperimentell eine geringe orale Toxizität (im Gegensatz zur parenteralen Applikation). Oral aufgenommenes CHX wird zum größten Teil mit den Faeces ausgeschieden. Nur eine verschwindend geringe Menge an CHX konnte im Urin nachgewiesen werden. Nach intravenöser



Applikation wird zwar auch der überwiegende Teil über die Leber und Gallenwege mit den Faeces ausgeschieden, jedoch zeigt sich eine wesentlich höhere renale Ausscheidungsrate als bei der oralen Aufnahme. Auch über die übrigen Schleimhäute (Gingiva) scheint keine nennenswerte Resorption stattzufinden, ebenfalls nicht über die intakte Haut. Lediglich bei Neugeborenen konnten nach dem Baden in Chlorhexidin-haltigem Badewasser bis 1µg CHX im Blut nachgewiesen werden (Splieth u. Kramer 2001).

Das Irritationspotenzial von Chlorhexidin auf Haut und Schleimhäuten ist in den Anwendungskonzentrationen so gering, dass auch die wiederholte Anwendung gut vertragen wird.

Hinsichtlich teratogener, kanzerogener und gentoxischer Eigenschaften besteht ein großer Sicherheitsfaktor, so dass eine Schädigung des menschlichen Organismus bei bestimmungsgemäßer Anwendung von CHX ausgeschlossen werden kann (Splieth u. Kramer 2001).

Chlorhexidindigluconat befindet sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Präparate auf dem Markt (Riethe et al. 1994). Neben verschiedenen Konzentrationen und Anwendungsvorschriften unterscheiden sich diese bezüglich der Inhaltsstoffe.

Demzufolge geben Harper et al. (1995) zu Recht an, dass ein Produkt nicht als klinisch effizient angesehen werden darf, nur weil es eine bestimmte Wirksubstanz enthält. Damit sind klinische Studien zur Wirkungsprüfung der unterschiedlichen Präparate und Applikationsweisen von prinzipieller Bedeutung.

## **LISTERINE®**

Listerine® ist eine rezeptfreie Mundspüllösung mit breitem antimikrobiellem Spektrum, deren aktive Inhaltsstoffe eine Kombination aus Thymol, Menthol, Eucalyptol und Methylsalicylaten ist. Listerine® ist die bisher zweite Mundspüllösung, die eine CDT Anerkennung erhalten hat. Die CDT-Certifikation unterliegt den Richtlinien der American Association Council on Dental Therapeutics, die diese 1986 für die Sicherheit und Effektivität für Mundspüllösungen veröffentlichte (Ross 1988).

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen sprechen dafür, dass die klinische Wirksamkeit von Listerine® primär über eine Schädigung der Zelloberfläche von Mikroorganismen vermittelt wird, die zum Zelltod führt (Kubert et al. 1993).

Bei der vergleichenden Beurteilung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Listerine® und einer Aminfluorid/Zinnfluorid-Mundspülung unter Verwendung eines Tötungskinetik-Assays und eines Biofilmtötungs-Assays entfaltete Listerine® eine signifikant stärkere Aktivität als die Aminfluorid/Zinnfluorid-Mundspülung, unabhängig davon, ob sich die Mikroorganismen in planktonischem Zustand oder in einem Biofilm befanden (Pan et al. 1999). Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen einer anderen klinischen Studie überein, in der sich Listerine® ebenfalls als signifikant wirksamer erwies als eine Aminfluorid/Zinnfluorid-Mundspüllösung (Pan et al. 1999).

Basierte seine Anwendung zunächst auf empirischen Erkenntnissen, gehört Listerine® inzwischen weltweit zu den wissenschaftlich best dokumentierten Mundhygiene-Produkten. Allein in den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche mikrobiologische und klinische Studien durchgeführt, die nicht nur seine antimikrobielle Wirksamkeit, sondern auch seine Plaque- und Gingivitis-hemmende Wirkung eindrucksvoll belegen, ohne dass es zu einer Zunahme extrinsischer Zahnverfärbungen kam.

Die allgemeine Beurteilung der Mundschleimhaut ergab in der Studie von De Paola et al. (1989) keinerlei negative Beeinflussung des oralen Weichteilgewebes.

Die Studien, die zum größten Teil doppelblind gegen Placebo und aktive Vergleichssubstanzen über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten durchgeführt wurden, waren so überzeugend, dass Listerine® von der American Dental Association (ADA) als Hilfe zur Vorbeugung von supragingivaler Plaque und Gingivitis anerkannt und mit dem Gütesiegel (Seal of Acceptance) ausgezeichnet wurde. Damit ist Listerine® eine freiverkäufliche Mundspüllösung, deren Nutzen als Ergänzung zur täglichen Mundhygiene offizielle Anerkennung fand (Lamster et al. 1983).

Listerine® ist auch auf lange Sicht empfehlenswert, da es selbst bei monatelanger Anwendung praktisch keine unerwünschten Begleiterscheinungen wie Zahnverfärbungen, Geschmacksirritationen, erhöhte Zahnsteinbildung oder eine Verschiebung des Gleichgewichts der Mundflora hervorruft (Ross et al. 1989).

Im direkten Vergleich von 2 Mundspüllösungen auf Basis von Listerine<sup>®</sup> bzw. Chlorhexidingluconat als Ergänzung zur gewohnten Mundhygiene im Vergleich zu einem Placebo (doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie über 6 Monate) erwies sich Chlorhexidin bezüglich der Plaquehemmung wirksamer als Listerine<sup>®</sup>. Aber beide Mundspüllösungen zeigten eine vergleichbare hemmende Wirkung auf die Entwicklung der Gingivitis, wenn die professionelle Prophylaxebehandlung als Ergänzung zur gewohnten Mundhygiene eingesetzt wurden. Die statistisch äquivalenten Antigingivitis-Aktivitäten von Listerine<sup>®</sup> und Chlorhexidin weisen darauf hin, dass beide Produkte mit vergleichbarer Wirksamkeit in einem Regime zur Kontrolle der Gingivitis eingesetzt werden können. Weder in der Listerine<sup>®</sup>- noch in der Kontrollgruppe wurden Verfärbungen der Zähne beobachtet, während es in der Chlorhexidingruppe zu signifikanten Zunahmen der Zahnverfärbungen kam (Overholser et al. 1990).

In einer anderen klinisch kontrollierten Studie konnten Axelsson et al. (1991) zeigen, dass die drei aktiven Mundspülungen (Listerine<sup>®</sup>, Chlorhexidin 0,2% und Chlorhexidin 0,1%) als Ergänzung zu gewohnten Zahnreinigungsmaßnahmen sowohl den oralen Hygienestatus als auch die Gingivitisbefunde der teilnehmenden Probanden im Vergleich zur Kontrollspülung (wirkstofffreie Lösung) deutlich besserten. Ein Vergleich zwischen der Listerine<sup>®</sup>- und den beiden Chlorhexidin-Gruppen ergab, dass die Chlorhexidin-haltigen Mundspülungen in Bezug auf die Plaquereduktion gleich oder stärker wirksam waren als Listerine<sup>®</sup> (Axelsson et al. 1991).

In zwei kontrollierten klinischen Doppelblindstudien wurde die Reduktion des Bakteriengehaltes in dentalen Aerosolen durch Anwendung von Coolmint Listerine® vor der zahnärztlichen Behandlung nachgewiesen. 7 d nach Ausgangsuntersuchung mit Befunderhebung und professioneller Zahnstein- und Plaqueentfernung wurde bei den Probanden nach einer 24-stündigen Phase ohne Mundhygienemaßnahmen in einer randomisiert ausgewählten Mundhälfte für 10 min der Zahnstein mit Ultraschall entfernt. Anschließend spülten die Probanden für 30 s entweder mit 20 ml Coolmint-Listerine® oder mit 20 ml einer 5%igen alkoholischen Kontroll-Lösung, die ihnen randomisiert zugeordnet wurden. Sofort danach wurde in der kontralateralen Mundhälfte ebenfalls der Zahnstein mit Ultraschall entfernt. Die zweite Studie folgte dem gleichen Studiendesign mit der Ausnahme, dass die Zahnsteinentfernung mit Ultraschall nur 5 min dauerte und die Probeentnahme nach der Mundspülung erst nach einer 40-minütigen simulierten Zahnbehandlung erfolgte.

In Studie 1 führte die Spülung mit Coolmint-Listerine® direkt vor der Ultraschallreinigung zu einer Abnahme der KbE (Koloniebildende Einheiten) um 1,1 lg im Vergleich zum Ausgangswert, während in der Kontrollgruppe nur eine Abnahme von weniger als 0,1 lg erzielt wurde. In Studie 2 war der Unterschied zwischen Listerine® und der Kontrollspülung auch statistisch hochsignifikant.

Damit war der Grad der Abnahme in beiden Studien ähnlich, d.h. unabhängig davon, ob das Aerosol direkt nach der Spülung erzeugt wurde oder erst 40 min nach einer dazwischen liegenden zahnärztlichen Behandlung.

Auf diesen Ergebnissen beruht die Empfehlung, innerhalb des Gesamtre-gimes zur Infektionskontrolle eine antiseptische Mundspülung mit Cool-mint-Listerine<sup>®</sup> zu Beginn der zahnärztlichen Behandlung durchzuführen (Fine et al. 1993).

In einer anderen randomisiert gekreuzten Doppelblindstudie wurde die Wirkung einer antimikrobiellen Mundspülung mit Listerine<sup>®</sup> auf Plaquebil-dung, Gingivagesundheit, Blutungen, Wundheilung und Wohlbefinden des Patienten nach gingivaler Lappenplastik untersucht. Nach präoperativer Zahnsteinentfernung, Wurzelglättung und Prophylaxebehandlung mit an-schließender gingivaler Lappenplastik wurde 25 gesunde Patienten ran-domisiert entweder einer antimikrobiellen Mundspülung mit Listerine<sup>®</sup> o-der mit physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle zugeordnet und an-gewiesen, beginnend am Tag nach der Operation für 28 d den Mund 3x täglich für 30 s mit 20 ml der entsprechenden Lösung zu spülen. Die Beur-teilungen des Einflusses der Mundspülungen wurden 7, 14 und 28 d post-operativ vorgenommen.

Nach weiteren 2 Wochen mit gewohnter Mundhygiene, aber ohne Mund-spülungen wurde der zweite operative Eingriff mit anschließender ge-kreuzter Abwendung der Mundspülungen durchgeführt. Die Plaque wurde präoperativ sowie 7, 14 und 28 d postoperativ mit Hilfe der Turesky-Modifikation des Quigley-Hein-Index, die Gingivitis präoperativ und nach 28 d mit Hilfe des Gingivitis-Index nach Loe-Silness eingestuft. Die Wund-heilung wurde bei jedem postoperativen Besuch auf Basis der Schleim-

hautfarbe und der Ödembildung beurteilt. Die Kovarianzanalyse des Plaqueindex ergab, dass die Mundspülung mit Listerine® 7 d postoperativ wirksamer ( $p < 0,04$ ) war als die Spülung mit Kochsalzlösung. Die prozentuale Reduktion der Plaque im Vergleich zur Kontrolle betrug 28,9 %. 14 und 28 d nach der Operation zeigten sich bezüglich der Plaquebildung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Mundspülungen.

Bei der auf Basis des Ödems beurteilten Wundheilung erwies sich Listerine® 7 d postoperativ ebenfalls als wirksamer ( $p = 0,0357$ ) als die Kochsalzlösung.

Bei den Indizes für Gingivitis wurden zu keinem Zeitpunkt der Studie signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet (Zambon et al. 1989).

Ciancio et al. (1995) konnten in einer kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie zeigen, dass eine Mundspülung mit Listerine® im Vergleich zur Kontrolllösung (5%ige alkoholische Lösung) zu einer signifikanten Abnahme der Plaque führt. Gleichzeitig zeigte sich eine signifikante Abnahme der vorbestehenden Gingivitis bei der Mundspülung mit Listerine®. Bei der Kontrolle des Attachmentlevels und der Taschentiefen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Ciancio et al. 1995).

Die ausgewerteten Studien bestätigen den Nutzen einer antiseptischen Mundspülung als Ergänzung zur üblichen Mundhygiene auch bei langfristiger Anwendung in Bezug auf folgende Eigenschaften:

- Listerine® ist wirksam gegen ein breites Spektrum von Bakterien und Pilzen
- beugt der Bildung von Plaque und Gingivitis vor
- reduziert den Bakteriengehalt in dentalen Aerosolen
- unterstützt die Wundheilung nach operativen Eingriffen
- verändert auch bei langfristiger Anwendung nicht das Gleichgewicht der physiologischen Mundflora
- provoziert keine bakteriellen Resistenzen
- führt nicht zu Irritationen der Mundschleimhaut oder zu Veränderungen des Geschmackempfindens
- hemmt die Zahnsteinbildung und
- verursacht auch bei Langzeitanwendung keine extrinsischen Zahnverfärbungen.



### **1.8.2 Lavasept®/Polihexanid (PHMB, Polyhexamethylenbiguanid)**

Bei Lavasept® handelt es sich um die Kombination des mikrobioziden Wirkstoffs Polihexanid (20%), einem Biguanid, mit Macrogolum (= Polyethylenglycol) 4000 (1%) in wässriger Lösung. Durch den Zusatz von Polyethylenglycol werden die Oberflächenspannung der Lösung herabgesetzt und möglicherweise durch hydrophobe und hydrophile Wechselwirkungen mit Zellmembranen (Bakterien, Körperzellen) die Bioverfügbarkeit, Penetration und Toxizität des antiseptischen Wirkstoffs beeinflusst (Kramer 2001).

Lavasept® ist bisher nur als Pharmarohstoff registriert. Zur Herstellung der Gebrauchslösung werden 1 bzw. 2 ml Lavasept zu 1000 ml Ringerlösung gegeben, d. h. für den Wirkstoff Polihexanid ergibt sich eine Anwendungsverdünnung von 0,2 bzw. 0,4 mg/ml (Kramer et al. 1993).

Der Indikationsbereich von Lavasept® umfasst die Wundantiseptik mit dem Schwerpunkt der therapeutischen Antiseptik. Für diese Indikation wird es als eine den Iodophoren überlegene Alternative eingestuft (Wille-negger et al. 1990). 0,2 %ig wird es zur Reinigung verschmutzter traumato-gener Wunden eingesetzt. 0,1 %ig wird es therapeutisch auf infizierten Wunden einschließlich Spül-Saug-Drainagen und zur längerfristigen feuch-ten Wundabdeckung angewendet (Dora u. Roth 1998, Kock et al. 1998, Lippert et al. 2001).

Gute klinische Erfahrungen liegen für folgende Indikationen vor (Kramer et al. 1999):

- Infizierte Wunden und Weichteilphlegmonen
- große Weichteilverletzungen
- Osteomyelitis
- prä-, intra- und postoperative Spülung
- feuchte Abdeckung bei offenen Wunden
- superinfiziertes Ulcus cruris
- intraoperative Spülung unmittelbar vor Hüftendoprothesenimplantation bei Verzicht auf perioperative Chemoprophylaxe.

Ursprünglich wurden Biguanide vom Typ des Polihexanids als Desinfektionsmittel für Oberflächen in der Getränke- und Lebensmittelindustrie entwickelt, da sie aufgrund ihrer Bakteriozidie bei geringer Toxizität ein breites antimikrobielles Spektrum abdecken (Willenegger 1994).

Zur bakterioziden Wirkung der Biguanide ist bekannt, dass es aufgrund der kationischen Ladung der Biguanide zum unmittelbaren Kontakt mit anionisch geladenen Bakterien kommt, was zur Zerreißung der inneren Bakterienmembranen mit nachfolgendem Ausstrom von Kationen und cytoplasmatischen Bestandteilen und schließlich zur Denaturierung der Eiweißstrukturen führt (Schäfer 1974).

Polihexanid reagiert nur mit negativ geladenen sauren Phospholipiden, hingegen nicht mit neutralen Phospholipiden der menschlichen Zellwand

(Ikeda et al. 1984). Das könnte das breite Spektrum antibakterieller Aktivität bei zugleich niedriger humanspezifischer Toxizität erklären.

Eine 0.2%ige Lösung von Lavasept<sup>®</sup> führt in vitro bei einer Keimmenge von  $10^8$  KbE/ml schon nach 5 bzw. 10 min zur völligen Abtötung von *E. coli*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* (Good 1979, Werner 1992).

Auch im eiweißreichen Milieu zeigte sich lediglich eine Verlängerung der zur Erzielung derselben Keimzahlverluste erforderlichen Einwirkzeit (Skripitz 1994, Werner et al. 1995).

Wie auch bei Chlorhexidin ist Polihexanid aktiver als seine korrespondierenden Monomere oder Dimere (Davies u. Field 1969). Es hat ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien (Davies et al. 1968, Davies u. Field 1969).

Polihexanid wird außer zur Wundantiseptik noch zur Therapie der Akanthamöbenkeratitis und zur Kontaktlinsenaufbereitung eingesetzt (Larkin et al. 1992, Wagner 1995, Willenegger et al. 1995, Kramer et al. 2002, Behrens-Baumann u. Kramer 2002).

Es ist jedoch überraschend, dass Polihexanid bisher nicht zur Anwendung in der Mundhöhle in Erwägung gezogen wurde. Erst 2001 wurde von Rosin et al. der antiseptische Effekt von Polihexanid am 4-Tage Plaque-Model gezeigt, wie es von Addy et al. (1983) inauguriert wurde. In dieser Studie führte eine 0.04% ige Polihexanid-Mundspülung im Vergleich zum Placebo zur signifikanten Plaquehemmung bei allerdings niedrigerer Wirkung als

eine 0.12% ige Chlorhexidin-Lösung. Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen Polihexanid und einer kommerziellen Chlorhexidin-Zubereitung. Diese Beobachtung bestätigte erneut, dass die antibakterielle Wirksamkeit von Chlorhexidin, wenn es in Zahncremes oder Mundspülungen eingesetzt wird, abgeschwächt werden kann (Addy et al. 1989, Jenkins et al. 1989). Bezüglich der Toxizität von Polihexanid ergibt sich im Vergleich zu Chlorhexidin eine höhere therapeutische Breite. Berechnet man den Quotienten von  $LD_{50}$  (mmol/kg) und minimaler mikrobiozider Konzentration (mmol/l) für *P. aeruginosa*, ergibt sich für Polihexanid ein Wert von 200,3 im Vergleich zu 3,2 für Octenidin, 1,6 für Cetylpyridinium-Chlorid, 0,9 für Chlorhexidin und 0,5 für Benzethonium-Chlorid (Kramer et al. 1993).

## 1.9 Aufgabenstellung

Die vorliegende Untersuchung wurde aus zwei Gründen durchgeführt:

**Erstens**, um die Wirkung von Polihexanid bei Konzentrationserhöhung auf 0.12%, d.h. der üblichen Anwendungskonzentration von Chlorhexidin, zu prüfen und **Zweitens**, um als kommerzielles Produkt Listerine<sup>®</sup> in den Vergleich einzubeziehen.

## **2. Eigene Untersuchungen**

### **2.1 Material und Methode**

#### **2.1.1 Design der randomisierten klinischen Doppelblindstudie mit 4-fach wiederholtem überkreuztem Design**

Am Tag 1 vor jeder der 4 Perioden der Studie, die jeweils die Anwendung einer der 4 Prüfsubstanzen bzw. Placebo beinhaltete (Abb.1), wurden die Probanden einer intraoralen Untersuchung der Zähne und des Weichgewebes unterzogen.

Danach erfolgte eine professionelle Reinigung und Politur der Zähne, um Zahnstein, Plaque, weiche Beläge und alle äußerlichen Zahnflecken zu beseitigen.

Anschließend spülten die Probanden 1 min mit 20 ml der ihnen zugeteilten Mundspülung den Mund-Rachen-Raum.

Nach 4 h wurde ein Abstrich von der distolingualen Oberfläche des Zahnes 36 und von der Wangenschleimhaut, jeweils 1cm oberhalb der Kauebene, entnommen.

Der Abstrich wurde in CSL-Bouillon überführt und davon 0,1 ml auf CSL-Agar überimpft.

Die Auswahl des geeigneten Neutralisierungszusatzes zur CSL-Bouillon zur Ausschaltung einer bakteriostatischen Nachwirkung durch Reste des jeweiligen Antiseptikums in der Mundspülflüssigkeit erfolgte gemäß den Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren der DGHM. Nach 48 h Bebrütung bei 37 °C wurden die Kolonien ausgezählt.

Bis zum Studienende am 5. Tag wurden alle habituellen Prozeduren oraler Hygiene eingestellt und die Freiwilligen spülten lediglich 2x täglich nach dem Frühstück und am Abend für 1 min mit 20 ml der ihnen zugeteilten Mundspülung. Die letzte Mundspülung fand am Abend des 4. Tages statt.

Die klinische Auswertung fand am 5. Tag zwischen 7:00 und 10:00 Uhr statt.

Es wurden nach der oben beschriebenen standardisierten Methode Abstriche von Zahn 36 und der Wangenschleimhaut genommen.

Die angesammelte Plaque wurde mittels einer Indikatorlösung (MIRA-2-TON, Hager & Werken, Duisburg, Germany) intraoral dargestellt und anhand der Turesky-Modifikation des Quigley-Hein-Plaque-Index dokumentiert (Quigley et al. 1962).

Die Plaquewerte wurden an 6 Oberflächenstellen pro Zahn erhoben: mesio-, mid- und disto-buccal sowie mesio-, mid- und disto-lingual/palatinal.

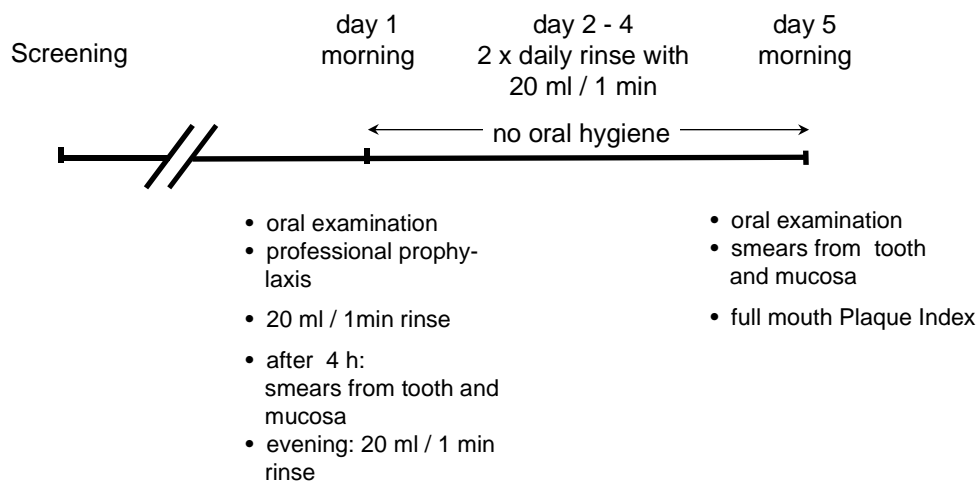
Außer den dritten Molaren wurden alle Zähne untersucht.

Nach Studienablauf bekam jeder Proband eine erneute professionelle Zahnreinigung, um die gebildete Plaque zu entfernen.

Insgesamt wurden 4 Studien-Perioden durchgeführt, bis alle Freiwilligen jede der 4 verschiedenen Mundspülungen benutzt hatte.

Wenn die Teilnehmer ihre normalen Gewohnheiten der oralen Hygiene wieder aufnehmen, musste eine „wash out“ Periode von 9 d zwischen dem nächsten Präparat eingehalten werden.

In Abbildung 1 ist der Studienablauf schematisch dargestellt.



**Abbildung 1:** Studienablauf (aus Rosin et al. 2002)

## 2.1.2 Eingesetzte Mundspüllösungen

Anliegen der Studie war der Vergleich der Wirkung von Lavasept® mit Listerine® und Chlorhexidin auf den Bakteriengehalt und die Plaquebildung innerhalb einer Anwendungsdauer von jeweils 4 d.

Die Prüfpräparate hatten folgende Zusammensetzung:

### Abbildung 2:

#### **A. Mundspüllösung mit 0,12 % Polihexanid**

0,6 %	Lavasept® (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)
0,1 %	Aromatic Oil (Henkel, Düsseldorf, Germany)
0,1 %	Cremophor (Henkel, Düsseldorf, Germany)
10,4%	Ethanol (96%)
88.8 %	Ringerlösung

#### **B. Mundspüllösung mit 0,12 % Chlorhexidindigluconat**

0.6 %	Chlorhexidindigluconat (20 %) (Henkel, Düsseldorf, Germany)
94 %	entionisiertes Wasser

#### **C. Listerine®**

Eucalyptol, Menthol, Thymol, Methylsalizylat

(Warner-Lambert, Consumer Healthcare Products, Freiburg, Germany)



## **D. Placebo-Mundspüllösung**

0.1 %	Aromatic Oil (Henkel, Düsseldorf, Germany)
0.1 %	Cremophor (Henkel, Düsseldorf, Germany)
10.4 %	Ethanol (96%)
89.4 %	entionisiertes Wasser

Die Mundspüllösungen wurden durch die Apotheke der Universität Greifswald verschlüsselt und der Code erst nach der Auswertung bekannt gegeben.

### **2.1.3 Auswahl der Probanden**

Für die Untersuchungen wurden 16 freiwillige gesunde Versuchspersonen nach folgenden Auswahlkriterien ausgewählt.

- Sie sollten keinen Zahnersatz tragen.
- Die Gingiva und der Respirationstrakt mussten entzündungsfrei sein.
- Sie durften keine kariösen Zähne haben.
- Sie mussten vollbezahnt sein (ohne Weisheitszähne).
- Sie mussten mindestens 18 Jahre alt sein.
- Sie durften, falls sie weiblich waren, nicht schwanger sein oder stillen.
- Sie durften zu dieser Zeit an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen.
- Sie durften keine Antibiotika einnehmen und keine Mundwässer benutzen

Alle 16 Freiwilligen beendeten den 4-Perioden-Versuch und es gab keinen fehlenden Wert. Ebenso traten keine widrigen Vorfälle oder Nebeneffekte auf.

#### **2.1.4 Ermittlung der antiseptischen Wirksamkeit und Bestimmung der Plaquereduktion**

Der antiseptische Effekt der Mundspülungen wurde durch Ermittlung der Bakterienzahl auf der Zahnoberfläche (Abstriche von der distolingualen Oberfläche von Zahn 36) und auf der Wangenschleimhaut (Abstriche von der buccalen Mukosa-gegenüber Zahn 26 und über dem Ductus parotidus) festgestellt.

Um die Abstriche von der Zahnoberfläche zu entnehmen, wurde der III-Quadrant zunächst mit Baumwollrollen isoliert und die linguale Zahnoberfläche mit einem weichen Luftstrahl getrocknet. Dann wurde ein Baumwolltupfer, der an einem Holzstab befestigt war (UNO Plast pfm, Köln, Deutschland), über die gesamte linguale Zahnoberfläche von distal nach mesial gestrichen, wobei auf den Tupfer leichter Druck ausgeübt wurde. Der Abstrich wurde so nah wie möglich am marginalen Gingivasaum entnommen, ohne ihn zu berühren.

Abstriche von der Mukosa wurden mit Kalzium-Alginat-Tupfern gemacht (Heipha-Diagnostik, Heidelberg, Deutschland).

Die Tupfer wurden in 5 ml CSL-Bouillon (Caseinpepton-Sojamehlpepton-

Lösung) mit entsprechender Inaktivatorsubstanz bis zur Überimpfung max. 30 min in einem Kühlschrank aufbewahrt.

Zur Keimfreisetzung wurden die Proben jeweils 30 s gerüttelt. Nach gründlichem Durchmischen wurden von den Keimsuspensionen Verdünnungsreihen von  $10^{-1}$  -  $10^{-2}$  angelegt und jeweils 100 $\mu$ l (0,1 ml) Probenvolumen gleichmäßig auf einer Agarplatte (CSL-Agar) verteilt. Die beimpften Platten wurden bei 37° C für 48 h unter aeroben Bedingungen im Brutschrank kultiviert. Zur Auswertung wurden die Kolonien makroskopisch ausgezählt und die KbE/ml Keimmenge berechnet.

Meine Kalibrierung zur Ablesung des Quigley-Hein-Index erfolgte durch intensives Klinisches Training und Kontrolle durch einen erfahrenen Oberarzt.

### 2.1.5 Auswertung

Nach dem Auszählen der KbE/Platte erfolgte die Umrechnung auf KbE/ml.

Alle Werte wurden als Zehner-Logarithmen transformiert.

Der Reduktionsfaktor (RF), der das Maß für die antiseptische Wirksamkeit eines Präparates darstellt, wird in log-Stufen ausgedrückt und errechnet sich aus der Differenz zwischen der KbE-Zahl in der Keimsuspension vor antiseptischer Spülung und der KbE-Zahl in der Keimsuspension nach antiseptischer Spülung, bezogen auf die Zeit, nach folgender Gleichung:

$$RF_{(t)} = \lg \text{KbE/ml}_{\text{VW}} - \lg \text{KbE/ml}_{\text{NW}} (D_t)$$

ANOVA (Analysis of Variance) wurde für die statistische Auswertung angewendet. Es ging darum, die Effektivität der Behandlung bezüglich der Teilnehmer pro Periode zu bestimmen. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsanwendungen wurden durch 95% Konfidenzintervalle mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche erschlossen. Die Bakterienzahlen (KbE/ml) wurden positiv angeschrägt und als Zehner-Logarithmen transformiert (lg), um in ein normales Gauss Modell zu passen.

Die Daten wurden anhand von ANOVA mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche analysiert. Das Signifikanzniveau lag bei  $p = 0.05$ .

## **2.2 Ergebnisse**

### **2.2.1 Compliance der Probanden**

Alle Probanden haben die 4 Durchgänge komplett absolviert und es gab keine Ausfälle. Der Verbrauch der Mundspüllösungen war ein weiterer Indikator für die gute Compliance in der Studie.

### **2.2.2 Kalibrierung und Reproduzierbarkeit**

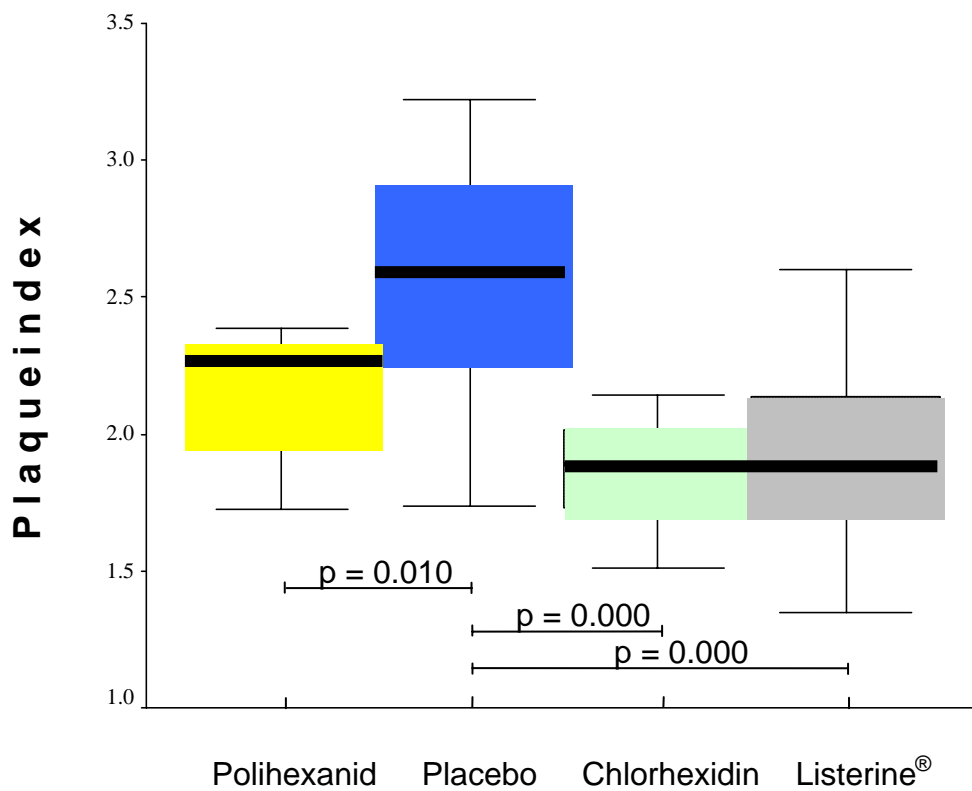
In der letzten insgesamt 6. Kalibrierungssitzung vor dem Start der Studie wurde für den Plaqueindex eine Übereinstimmung von  $K \leq 0.79$  festgestellt. Die entsprechenden K-Werte betragen vor den darauffolgenden Durchgängen 0.76, 0.81 bzw. 0.79.

### **2.2.3 Akzeptanz für die Mundspüllösungen**

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen beobachtet. Subjektiv wurde ein unangenehmer Geschmack sowohl für Polihexanid als auch für Chlorhexidin von je 4 Probanden und für das Placebo von 2 Probanden angegeben.

## 2.2.4 Plaquebeeinflussung

Die Plaque-Indizes jeder Behandlung sind in Abbildung 3 als Box-Whisker-Plots dargestellt.



**Abb. 3:** Plaquehemmende Wirkung der Prüfsubstanzen im Vergleich zur Kontrolle, dargestellt als Box-Whisker-Plots

Die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die diesen Berechnungen zugrunde liegenden Einzelwerte sind komplett im Anhang der Dissertation dokumentiert.

**Tabelle 5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Plaquewerte nach 4 tägiger Anwendung der drei Mundspüllösungen und der Placebo-Lösung

	<b>Polihexanid</b>	<b>Chlorhexidin</b>	<b>Listerine</b>	<b>Placebo</b>
Mittelwerte	<b>2.1437</b>	<b>1.8556</b>	<b>1.9041</b>	<b>2.539</b>
Standardabweichung	<b>0.2323</b>	<b>0.3691</b>	<b>0.3381</b>	<b>0.4591</b>

Alle 3 Prüfsubstanzen waren dem Placebo signifikant an Plaquehemmender Wirksamkeit überlegen. Zwischen den 3 Prüfsubstanzen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (Tab.6).

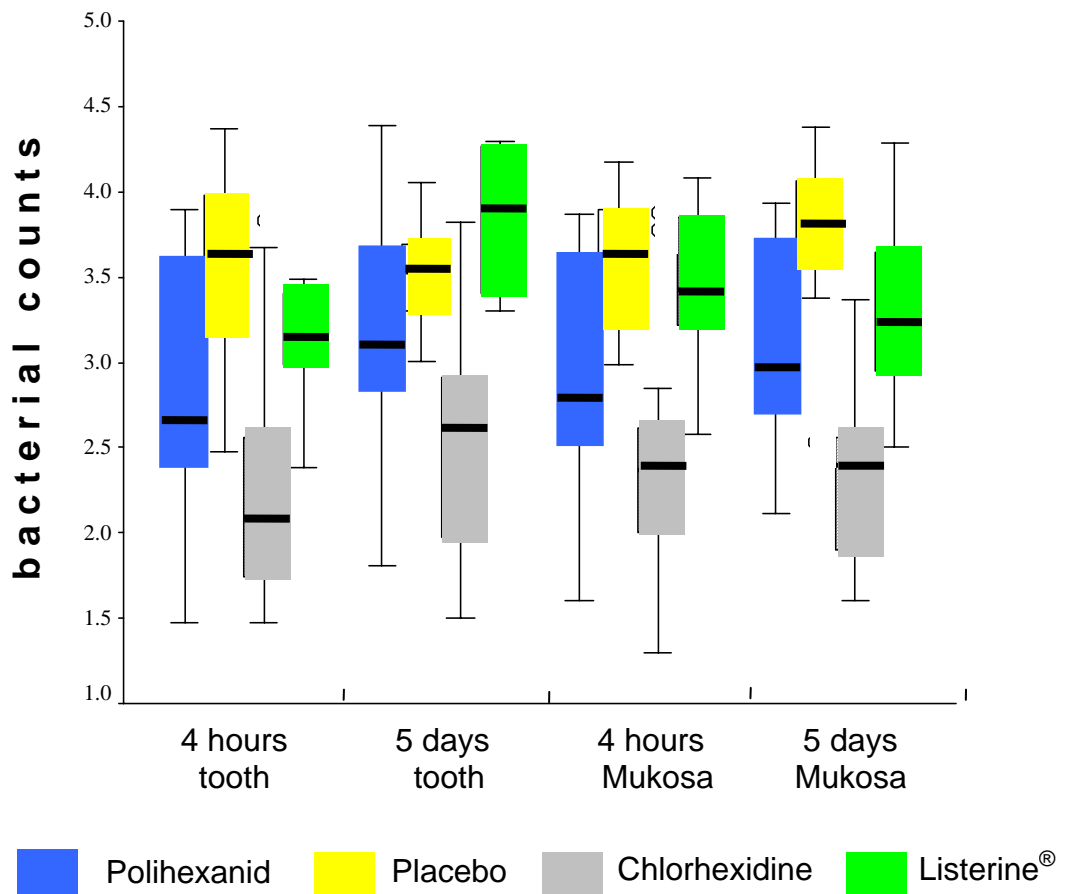
**Tabelle 6:** Ergebnisse (p-Werte) des Vergleichs der Plaquewerte nach fünftägigem Gebrauch der 4 Mundspüllösungen

	<b>Placebo</b>	<b>Listerine</b>	<b>Chlorhexidin</b>	<b>Polihexanid</b>
Listerine	<b>0.000</b>			
Chlorhexidin	<b>0.000</b>	<b>1.000</b>		
Polihexanid	<b>0.010</b>	<b>0.291</b>	<b>0.113</b>	

ANOVA<sup>#</sup> mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche-  
Signifikanzniveau = 0,05

### 2.3 Antiseptische Effektivität

Analog wie für die Plaquebildung wurde auch die auf der Zahnoberfläche und auf der Mukosa ermittelte Bakterienzahl für jedes Prüfpräparat und für die beiden Zeitpunkte (4h nach erster Mundspülung und nach 2x täglicher Mundspülung 4d lang etwa 12h nach letzter Mundspülung am 5. Tag) als Box-Whisker-Plots präsentiert (Abb.4).



**Abb. 4:** Keimzahl 4 h und 5 d nach Anwendung der Mundspüllösungen und des Placebos, dargestellt als Box-Whisker-Plots



Auf der Zahnoberfläche war Chlorhexidin sowohl 4 h nach der ersten Spülung als auch 12 h nach der letzten Spülung am Tag 5 am wirksamsten, gefolgt von Polihexanid, Listerine und Placebo (Tab. 7).

**Tabelle 7** :Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $s$ ) der Keimzahl im Abstrich von Zahn 36 (distolingual)

Zeitpunkt	Polihexanid		Chlorhexidin		Listerine®		Placebo	
	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$
4h nach erster Spülung	2.8292	0.7563	2.3037	0.7749	3.1807	0.5190	3.5380	0.6035
12 h nach letzter Spülung am Tag 5	3.2049	0.7114	2.5504	0.6537	3.8296	0.4218	3.5283	0.2859

Die Unterschiede zwischen den Prüfpräparaten waren jedoch nach der ersten Mundspülung nicht signifikant. Zwischen Polihexanid und Placebo sowie Chlorhexidin und Placebo war die Differenz jedoch signifikant (Tab. 8).

**Tabelle 8**: Bakterienzahl (p-Werte)<sup>#</sup> auf der Zahnoberfläche (Zahn 36, distolingual) nach 4h (linke Spalten) und nach 5d (rechte Spalten)

4h	5d			
	Polihexanid	Placebo	Chlorhexidin	Listerine®
Polihexanid		0.569	0.008	0.012
Placebo	0.008		0.000	0.714
Chlorhexidin	0.085	0.000		0.000
Listerine®	0.564	0.533	0.001	

ANOVA<sup>#</sup> mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche-Signifikanzniveau=0.05

Nach 4-tägiger Benutzung der Mundspülungen war Polihexanid ca. 12 h nach der letzten Spülung auf der Zahnoberfläche signifikant wirksamer in der Verminderung der Bakterienzahl als Listerine<sup>®</sup>, aber signifikant weniger wirksam als Chlorhexidin (Tab. 8). Darüber hinaus war die Bakterienreduktion nach Anwendung der Chlorhexidin-Lösung verglichen mit Listerine<sup>®</sup> und der Placebo-Spülung, signifikant größer (Tab.8).

Auch auf der Mukosa war 4 h nach der ersten Mundspülung die Chlorhexidin-Lösung antiseptisch am wirksamsten, wiederum gefolgt von Polihexanid, Listerine<sup>®</sup> und Placebo (Tab.9).

**Tabelle 9:** Mittelwerte (x) und Standardabweichung (s) der Keimzahl im Abstrich von der Wangenregion

Zeitpunkt	Polihexanid		Chlorhexidin		Listerine <sup>®</sup>		Placebo	
	$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$
4h nach erster Spülung	2.9477	0.6463	2.4316	0.6776	3.4377	0.4583	3.5643	0.3859
12 h nach letzter Spülung am Tag 5	3.0661	0.5871	2.2899	0.4929	3.2869	0.5067	3.7654	0.4479

Die Wirkungsunterschiede waren zwischen Chlorhexidin im Vergleich zu den übrigen Spüllösungen signifikant (Tab 10). Außerdem erwies sich Polihexanid als signifikant effektiver im Vergleich zu Listerine<sup>®</sup> und Placebo. Hingegen konnte kein Unterschied zwischen Listerine<sup>®</sup> und der Placebo-Lösung ermittelt werden (Tab. 10).

Auch nach 4 tägiger Benutzung war Chlorhexidin auf der Mukosa am wirksamsten (Tab 9).

Polihexanid war wiederum signifikant wirksamer als der Placebo, aber nur tendentiell wirksamer als Listerine<sup>®</sup> (Tab.10), d.h. es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Listerine<sup>®</sup> und PHMB oder Listerine<sup>®</sup> und Placebo (Tab.10).

**Tabelle 10:** Bakterienzahl (p-Werte)<sup>#</sup> auf der Wangenoberfläche nach 4h (linke Spalten) und nach 5d (rechte Spalten)

		5d			
		Polihexanid	Placebo	Chlorhexidin	Listerine <sup>®</sup>
4h	Polihexanid		0.001	0.000	1.000
	Placebo	0.002		0.000	0.050
	Chlorhexidin	0.013	0.000		0.000
	Listerine <sup>®</sup>	0.020	1.000	0.000	

ANOVA<sup>#</sup> mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche-  
Signifikanzniveau=0.05

### **3. Diskussion**

#### **3.1 Methodik**

In einer Studie von Rosin (2001) wurde eine 0,04% Polihexanid-Mundspülung angewendet, wodurch die Plaqueentstehung verhindert und die Anzahl von oralen Bakterien reduziert wurde.

In der vorliegenden Studie wurde eine 0,12% Polihexanid-Mundspülung mit einem Placebo, einer 0,12% Chlorhexidin Mundspüllösung sowie mit der kommerziellen Mundspülung Listerine<sup>®</sup> verglichen.

Für die Studie wurde ein doppelt blindes, randomisiertes 4-fach wiederholtes überkreuztes Design gewählt, weil es nur dadurch möglich ist, sowohl Einflüsse von Seiten des Untersuchers auszuschalten als auch auf Grund der vergleichsweise kleinen Anzahl der Probanden (n=16) dadurch bedingte Zufälligkeiten zu eliminieren.

Für die Prüfung der antiseptischen Wirksamkeit kommen vor allem Spül- und Abstrichverfahren in Betracht. Spülverfahren ermöglichen eine Aussage über die Beeinflussung der Speichelflora bzw. über die transiente Flora der Mundhöhle. Abstrichtechniken eignen sich hingegen zur Erfassung des Einflusses der Antiseptika auf die adhärente Flora. Insbesondere im Hinblick auf operative Eingriffe in der Mundhöhle oder parodontologische Maßnahmen kommt neben den Mikroorganismen im Speichel vor allem den adhären Keimen der Gingiva und Mukosa bzw. den Bakterien des Gingivalsaumes eine entscheidende Bedeutung zu. Deshalb entschieden wir uns für ein Abstrichverfahren. Einige Autoren erachten es für sinnvoll (Gundermann 1989, Heeg 1993), gleichzeitig Spül- und Abstrichtechniken

zur antimikrobiellen Wirksamkeitsprüfung einzusetzen. Darauf wurde in der vorliegenden Studie verzichtet, um eine gegenseitige Beeinflussung beider Maßnahmen auf die Keimwiederfindungsraten auszuschließen.

Die antiseptische Wirksamkeit wurde durch Abstriche von der Zahnoberfläche und Mukosa ermittelt. Die Zahnoberfläche wurde ausgewählt, weil sie als das primäre Target für eine Kariesentwicklung anzusehen ist. Zusätzlich wurde die Bakterienzahl auf der Mukosa bestimmt, weil sie durch eine hohe Keimzahl charakterisiert ist, die individuell nur geringen Schwankungen unterliegt (Pitten et al. 1998).

Die Abstriche von der Mukosa wurden mit Kalzium-Alginat-Tupfern gemacht. Die Kultivierung der mit Kalzium-Alginat-Tupfern abgestrichenen Keime von der Mukosa soll besser standardisierbar sein, da sich die Tupfer während des Aufschüttelns in CS-Lösung weitgehend auflösen. Mit Wattetupfern wurden allerdings signifikant ( $p < 0,01$ ) mehr Keime abgelöst, wobei die Streuung der Ergebnisse bei beiden Tupfern gleich war (Pitten u. Kramer 1998).

Der Zeitpunkt der Nachwertbestimmung wurde auf 4h festgelegt, um Anhaltspunkte zur Dauer der antiseptischen Wirkung zu erhalten. Eine gewöhnliche zahnärztliche Behandlung dauert zwar in der Regel nur 15 min, für chirurgische Eingriffe sowie Maßnahmen zur prothetischen Rekonstruktion des Gebisses werden jedoch bis zu 60 min und mehr benötigt. Für einen Einsatz der Antiseptika ist somit auch die Kenntnis über zeitliche Veränderungen der Keimzahlreduktion durchaus von Bedeutung.

Es gab eine 9-tägige „wash-out“ Periode zwischen den Studienabläufen, um eventuelle Überlagerungen durch eine Nachwirkung der Prüflösung auszuschließen.

Um die Werte für die Ausgangskeimzahl auf möglichst einheitlichem Niveau zu erhalten, wurden bei der Auswahl der Probanden folgende Bedingungen berücksichtigt:

- Die Probanden durften keinen herausnehmbaren Zahnersatz tragen.
- Zum Zeitpunkt der Untersuchungen durften keine akute Entzündung des Mund- und Rachenraumes vorliegen.
- Die Einnahme von Antibiotika und der Gebrauch von Mundwässern war im Studienzeitraum nicht zulässig.

Die ermittelten Werte ergaben die erwartete Reduktion der natürlichen Mundhöhlenflora.

Der Vorwert wurde nicht wie in Untersuchungen von Böttcher und Böttcher (1989) sowie Schlosser (1990) durch Zugabe von Indikatorkeimen auf ein konstant hohes Niveau eingestellt, weil im Unterschied zu den genannten Untersuchungen in der vorliegenden Studie die Ermittlung der Plaquehäufigkeit im Vordergrund stand.

Es ist nicht auszuschließen, dass auch die unterschiedliche Spülintensität der Probanden von Einfluss auf das Versuchsergebnis sein könnte. Das erscheint möglich sowohl in Bezug auf die Anzahl der Keime bei der Keim-

zahlbestimmung wie auch in Bezug auf die Areale, die durch das Antiseptikum erreicht werden. Dieser Einfluss wurde experimentell allerdings nicht überprüft, weil das den Rahmen der Studie gesprengt hätte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Präparat mit hoher antiseptischer Effektivität auch bei geringer Spülintensität wirksam ist.

Ein entscheidender Faktor für die Mundhöhlenflora ist die Plaque. Um diesen konstant zu halten, wurden alle Probanden vor jedem Studienablauf durch professionelle Zahnreinigung auf Plaquefreiheit gebracht. Der Hauptgrund für diese Maßnahme war jedoch die Möglichkeit der Messung der anschließenden Plaqueakkumulation als Parameter der Plaquehemmung.

### **3.1.1 Aerobe und anaerobe Kultivierung**

Obwohl der größte Teil der Mundhöhlenflora zu den (fakultativ) anaeroben Mikroorganismen zählt, stützt sich der Hauptteil der Arbeit auf Ergebnisse der aeroben Anzucht, weil die Anzucht unter fakultativ anaeroben Bedingungen leicht beeinflussbar ist, wodurch die ermittelten Werte stark schwanken können.

Die Kultivierung unter aeroben Bedingungen ist weniger fehlerbehaftet, einfacher durchführbar und dennoch in gleicher Weise zur Ermittlung der Effektivität der Antiseptika geeignet. Böttcher und Böttcher (1989) stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen aerober und anaerober Anzucht fest.

### **3.1.2 Geschmackliche Bewertung**

Beschwerden der Probanden über unangenehmen Geschmack wurden für Polihexanid (Lavasept) und für Chlorhexidin in jeweils 4 Fällen und für die Placebo-Spülung in 2 Fällen geäußert. Hierzu ist festzustellen, dass eine Geschmacksbeurteilung immer subjektiv ist und nur Anhaltspunkte geben kann.

Trotzdem sollte die Bedeutung des Geschmacks einer Lösung nicht unterschätzt werden, da sie sich auf das Wohlbehagen und damit die Compliance des Patienten auswirkt. Zugleich wirkt sich der Geschmack auch auf die Spülintensität und somit auf die Wirksamkeit der antiseptischen Spülung aus. Wird ein Präparat als unangenehm und nicht akzeptabel empfunden und unter Umständen nicht für 30 s im Mund behalten, kann die Spülung nicht den erwünschten Effekt auf die Reduzierung der Mikroflora haben.

## **3.2 Ergebnisse**

Die für Listerine<sup>®</sup> ermittelte antiseptische Wirksamkeit steht in Einklang mit der Studie von Rosin et al. (2001), wonach eine 0.1%ige Chlorhexidin-Spülung mit Chlorhexamed<sup>®</sup> und die Anwendung von Listerine<sup>®</sup>, die als 20 ml Spülung für 30 s benutzt wurde, dem Placebo deutlich überlegen war. Listerine<sup>®</sup> zeigte auch in einer Studie von Riep et al. (1999) eine ähnliche antimikrobielle Leistung im Verhältnis zu anderen Mundspüllungen wie in unserer Studie.

Im Gegensatz zu einer Studie von Moran et al. (1995), in der die Plaquewerte mit Listerine<sup>®</sup> viel höher waren als die mit Chlorhexidin, wobei die



p-Werte für die buccalen beziehungsweise lingualen Oberflächen der Zähne kleiner waren als 0.01 und 0.05, war in unserer Studie die Plaquereduktion durch Listerine® und Chlorhexidin in vergleichbarer Größenordnung. Es wurden jedoch in der statistischen Analyse der Daten der Studie von Moran (1995) eine Anordnung bzw. Berichtigung für multiple Vergleiche gemacht.

Des Weiteren könnte die 1 min-Spülung mit 10 ml des 0.2%igen Chlorhexidin-Produktes (Corsodyl, ICI Pharmaceuticals, Macclesfield, England) gegenüber der 30 s Spülung mit 20 ml Listerine® im direkten Vergleich der Moran-Studie vorteilhaft für Chlorhexidin gewesen sein.

In der Literatur wird die Auffassung vertreten, dass zur Plaquereduktion von Chlorhexidin die verlängerte Adhärenz des Wirkstoffs an die Zahnoberfläche beiträgt (Addy 1986, Kornmann 1986, Mandel 1988). So konnte für Chlorhexidin gezeigt werden, dass die Wirkung bis zu 7 h anhält (Roberts u. Addy 1981, Addy et al. 1991, Moran et al. 1992, Moran et al. 1995, Elworthy et al. 1996, Yates et al. 1997).

Im Unterschied dazu soll der Antiplaque-Effekt von Listerine® auf seiner unmittelbaren schnellen Abtötung der Mikroorganismen beruhen (Scheie 1989), d.h. dass der größere antimikrobielle Effekt von Listerine® während der Spülung und kurze Zeit später auftritt. Dies ließ sich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen.

Allerdings wurden in unserer Studie die mikrobiologischen Proben von der Zahnoberfläche (disto-lingual) und von der oralen Mukosa gesammelt, al-

so den Oberflächen, auf denen die Bakterien im wesentlichen wachsen (McFarlane 1988).

Chlorhexidin war in dieser Versuchsanordnung in Bezug auf die Reduktion der Bakterienzahl am effektivsten, da es eine wesentlich bessere Reduzierung der Bakterienanzahl bewirkte als die anderen 3 Mundspüllösungen und das auf beiden Oberflächen und zu fast allen untersuchten Zeitpunkten. Übereinstimmend mit Daten von Schiött et al. (1970) sowie Rosin et al. (2001), war die Wirksamkeit von Chlorhexidin auch noch 12 h nach der letzten Spülung offensichtlich. Die Proben, die von der Zahnoberfläche 4 h nach der ersten Spülung mit Polihexanid genommen wurden, waren die einzigen, die sich nicht signifikant von der Chlorhexidin-Gruppe unterschieden.

In der Polihexanid-Gruppe war die Bakterienzahl nach 4 h auf der Zahnoberfläche signifikant niedriger als in der Placebogruppe und auch nach 5 d niedriger als in der Listerine<sup>®</sup>-Gruppe. Damit war die antiseptische Wirksamkeit der 0.12%igen Polihexanid-Spülung auf der Zahnoberfläche, verglichen mit der 0.04%igen Polihexanid-Spülung in der Rosin-Studie, wesentlich größer.

Kornmann (1986) stellte die Hypothese auf, dass antimikrobiell wirksame Substanzen in der Regel die effektivsten in der Plaquereduktion sind, worin eine Reihe von neueren Studien in vielen Argumentationsansätzen ihren Ursprung haben (Renton-Harper et al. 1995, 1996, Elworthy et al. 1996, Addy et al. 1997, Yates et al. 1997).

In unserer Studie wurden die ersten Proben 4 h nach der ersten Spülung mit der jeweils zugewiesenen Mundspüllösung gesammelt. Zuvor wurden alle Teilnehmer zu Beginn der Studie einer professionellen Zahnreinigung zugeführt und praktisch plaquefrei gemacht, während die Mukosa nicht berührt wurde.

Durch die Entnahme von 4 h Proben von der Zahnoberfläche sollte die frühe bakterielle Kolonisation und/oder Speichelkontamination mit der Bakterienmenge beider Indikatoren (Zähne u. Mukosa) bezüglich der Adhärenz bzw. Persistenz der bakteriellen Aktivität ermittelt werden. Nach 5 d wurde alle Plaque, die sich innerhalb der 4 d gebildet hatte, und die Anzahl der Bakterien 12 h nach der letzten Spülung ermittelt.

Demzufolge beinhalten alle Versuchsdurchläufe vergleichbare Informationen über die Effektivität der jeweils angewendeten Mundspüllösungen.

Es ist beachtenswert, dass die Verringerung der Bakterienanzahl auf beiden Oberflächen und zu beiden Zeitpunkten der Durchläufe immer ein ähnliches Muster aufwies, in dem Chlorhexidin immer die beste Leistung erbrachte, gefolgt von Polihexanid und dann alternierend von Listerine® und Placebo. Die antimikrobielle Wirksamkeit einer Polihexanid-Spülung auf der Mukosa war bereits in 3fach niedriger Konzentration in der Studie von Rosin (2001) erkennbar.

Bei Erhöhung der Konzentration von Polihexanid auf die übliche Einsatzkonzentration von Chlorhexidin in der Mundhöhle, also 0,12%, ergab die statistische Analyse eine signifikante Effektivität für Polihexanid im Ver-

gleich zur Placebo-Lösung, bezogen auf die Zahnoberfläche und auch verglichen mit beiden Proben der Mukosa nach 5 d. Deswegen kann die vorsichtige Annahme gemacht werden, dass die Plaqueinhibition von Polihexanid eher auf die Persistenz der antimikrobiellen Aktivität und nicht auf das sofortige Abtöten von Bakterien zurückzuführen ist.

Auf der anderen Seite sind keine Anzeichen für eine längerfristige Adhärenz von Listerine<sup>®</sup> beobachtet worden. Zur Abklärung dieses Sachverhaltes wäre es erforderlich, mittels sensitiver Analytik von Polihexanid im Speichel und in der neugebildeten Plaque die Wirkstoffabsorption zu untersuchen. Im Unterschied dazu wird die Plaquehemmung durch Listerine in erster Linie auf die direkte antimikrobielle Wirkung auf Mikroorganismen durch Zellwandzerstörung und gleichzeitige Hemmung bakterieller Enzymsysteme zurückgeführt (Rosin et al. 1989, Scheie 1989, Kubert et al. 1993). Allerdings war keine Veröffentlichung hierüber recherchierbar, die die Annahme einer fehlenden Adhärenz von Listerine unterstützen könnte. Da die antiseptische Sofortwirkung von Listerine<sup>®</sup> bis 1 h nach Anwendung signifikant geringer als von Chlorhexidin ist (Pitten u. Kramer 1999), erscheint die o. g. Hypothese für die Erklärung der plaquehemmenden Wirkung von Listerine als Folge einer direkten hohen antiseptischen Sofortwirkung wenig wahrscheinlich.

Als Fazit lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass eine Polihexanid-Mundspülung eine wesentlich höhere Plaquevermeidung aufzeigt als die Placebo-Mundspülung, und dass diese Feststellung mit früheren Studiener-

gebnissen in Übereinstimmung zu bringen ist (Rosin et al. 2001). Die Ermittlung der Bakterienzahl zeigte eine Persistenz der antimikrobiellen Wirkung für Polihexanid, was als ein möglicher Mechanismus für die beobachtete Hemmung der Plaque-Rekolonisierung angesehen werden kann.

Weitere Studien sind erforderlich, um den antimikrobiellen Effekt von Polihexanid auf die etablierte Plaque festzustellen, um so einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise der oralen antimikrobiellen Leistung und des zeitlichen Wirkungsprofils dieses Wirkstoffs zu erlangen.

### **3.3 Schlussfolgerungen**

2001 konnten Rosin et al. zeigen, dass eine 0.04%ige Polihexanid-Mundspüllösung einerseits signifikant wirksamer in der Vermeidung der Plaqueentstehung als ein Placebo war, andererseits aber dem sog. Goldstandard in Form einer 0,12 % igen Chlorhexidinlösung signifikant unterlegen war. Das Resultat dieser Studie war aber insofern ermutigend, als keine Unterschiede bezüglich der Plaquereduktion zwischen Polihexanid und der Chlorhexidin-basierten Mundspüllösung Skinsept® Mukosa beobachtet wurden. Daher wurde die vorliegende Studie mit einer auf 0,12% erhöhten PHMB Konzentration durchgeführt, weil diese Konzentration der üblichen Anwendungskonzentration von CHX entspricht. Als dritte Vergleichsgruppe wurde Listerine® gewählt, da seine Wirksamkeit zur Plaquehemmung in klinischen Langzeit- und Kurzzeitversuchen demonstriert wurde (vergleiche Abschnitt 1.8.1).

Mit der 0.12%igen Polihexanid-Spülung war eine Plaquereduktion zwischen der negativen und der positiven Kontrollgruppe erreichbar. In Übereinstimmung mit der Studie von Rosin et al. (2001) war der Unterschied zur Placebo-Spülung signifikant. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Polihexanid und Listerine<sup>®</sup> bzw. zwischen Polihexanid und Chlorhexidin, wodurch belegt wird, dass Polihexanid in der identischen Anwendungskonzentration wie CHX diesem in der Plaquereduktion gleichwertig ist. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da es in der Vergangenheit nur wenige Mundspüllösungen gab, die bei zweimal täglicher Anwendung nahezu die Plaque-hemmende Wirkung von Chlorhexidin erreichten. Solche Präparate sind z.B. Delmopinol (Moran et al. 1992), mit Säure versetztes Natriumhypochlorit (Yates et al. 1997) und Listerine<sup>®</sup> (Riep et al. 1999).

#### **4. Zusammenfassung**

Vor allem zur Wund- und Augenantiseptik, aber auch zur Ganzkörperantiseptik für die Sanierung von MRSA-Keimträgern wird Polihexanid seit vielen Jahren als Antiseptikum in der Medizin genutzt.

2001 wurde erstmals durch Rosin et al. gezeigt, dass eine 0.04%ige Polihexanid-Mundspüllösung den Bakteriengehalt in der Mundhöhle reduziert.

In der vorliegenden Studie wurden eine 0.12%ige Polihexanid-Mundspüllösung, eine 0.12%ige Chlorhexidinmundspüllösung, Listerine<sup>®</sup> und Placebo in einem doppelt blinden, randomisierten vierfach wiederholten überkreuzten Studiendesign gegeneinander verglichen.

16 freiwillige gesunde Probanden nahmen an der klinischen Studie teil.

Am Studienbeginn wurden sie plaquefrei gemacht, beendeten von dann an jegliche Zahnreinigung und spülten nur 2x täglich mit der ihnen zugewiesenen Mundspüllösung.

Nach 5 d wurde die Plaque aufgezeichnet. Die antiseptische Wirksamkeit wurde durch Bestimmung der Bakterienmengen von der Zahnoberfläche und der Mukosa 4 h nach der ersten Spülung und 5 d später, d.h. 12 h nach der letzten Spülung, ohne zusätzliche Mundhygiene ermittelt.

Die „wash out periode“ zwischen den einzelnen Durchläufen betrug 9 d.

Die Ergebnisse wurden mit ANOVA und Bonferroni HSD Adjustierung für multiple Vergleiche analysiert (Signifikanzniveau  $p=0.05$ ).

Die 0.12%ige Polihexanid-Mundspüllösung war signifikant wirksamer in der Inhibierung der Plaque als das Placebo. Es bestand aber keine signifikante Differenz zwischen der Polihexanid-Mundspüllösung und der 0.12%igen Chlorhexidin-Mundspüllösung. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Polihexanid- und der Listerine<sup>®</sup>-Mundspülung. Die Reduktion der Bakterienmenge auf den Zahnoberflächen war 4 h nach der ersten Spülung mit der Polihexanid-Mundspülung, verglichen mit Placebo, signifikant größer. Nach 5-tägigem Gebrauch der zugewiesenen Mundspülungen zeigten sich eine signifikante antiseptische Wirksamkeit der Polihexanid-Mundspüllösung gegenüber Placebo und Listerine<sup>®</sup>. Im Vergleich zu Chlorhexidin war die Polihexanid-Mundspüllösung nach der Zeitspanne von 5 d allerdings signifikant geringer wirksam.

Im Vergleich der Bakterienreduktion auf der Mukosa durch Polihexanid-Mundspüllösung, Listerine<sup>®</sup> und Placebo zeigte die Polihexanid-Mundspülung sowohl nach 4 h als auch nach 5 d eine signifikant höhere antiseptische Wirksamkeit als Listerine<sup>®</sup> und Placebo.

Die Befunde lassen es aussichtsreich erscheinen, den Einfluss von Polihexanid als Mundspüllösung in der Prävention plaque-assoziiertes Erkrankungen auch bei bereits etablierter Plaque zu untersuchen.



Die Studie ist unter folgender Bibliographie veröffentlicht:

Rosin M, Welk A, Kocher T, Majic-Todt A, Kramer A, Pitten F-A (2002)  
The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth. J Clin Periodontol 2002; 29: 392-399  
(siehe Anhang)

## 5. Literaturverzeichnis

Addy M (1986) Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. J Clin Periodontol 13: 957-964

Addy M, Greenman J, Renton Harper P, Newcombe R, Doherty F M (1997) Studies on stannous fluoride toothpaste and gel. (2) Effects on salivary bacterial counts and plaque regrowth in vivo. J Clin Periodontol 24: 86-91

Addy M, Jenkins S, Newcombe R (1989) Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth (I). Influence of surfactants on chlorhexidin efficacy. J Clin Periodontol 16: 380-384

Addy M, Jenkins S, Newcombe R (1991) The effect of some chlorhexidine containing mouthrinses on salivary bacterial counts. J Clin Periodontol 18: 90-93

Addy M, Renton-Harper P (1997) The Role of Antiseptics in Secondary Prevention. In: Lang N-P, Karring T, Lindhe J. (eds): Proc 2<sup>nd</sup> Europ Workshop on Periodontology: Chemicals in Periodontics, Quintessenz, Berlin, 152

Addy M, Willis L, Moran J (1983) Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a 4-day period. J Clin Periodontol 10: 89-99

Ash M, Gitlin B N, Smith N A (1964) Correlation between plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 35: 425-429

Axelsson P, Lindhe J (1987) Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in man. J Clin Periodontol 14: 202-212

Axelsson P, Lindhe J, Nyström B (1991) On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. J Clin Periodontol, 18: 182-189

Baehni P, Bourgeois D M (1998) Epidemiology of Periodontal Health and Disease. In: Lang N P, Attström R, Loe H (eds): Proc European Workshop on mechanical plaque control. Quintessenz, Berlin, 19

Bansemir K, Goroncy-Bermes P, Harke H P, Heeg P, Hepper M, Hingst V, Jülich W D, Kirschner U, Kramer A, Reimer K, von Rheinhaben F, Rödger H J, Schwarzmann S, Schwemmer J, Wahl G, Werner H P, Weuffen W, Wewalka G, Zippel M (1993) (Fachkommission Klinische Antiseptik, 1993) 2. Mitteilung: Indikationen zur Antiseptik in der Mundhöhle. Hyg Med 18: 79-81

Bär W (1994) Physiologische Bakterienflora. In: Hahn H, Falke H, Klein P (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, Springer Verlag, 261 ff

Behrens-Baumann W, Kramer A (2002) Anti-Infectives against Amebic Keratitis. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections, Principles, Clinical Practice and Infection Control, Karger, Basel, 297-303

Berger U, Hummel K (1964) Einführung in die Mikrobiologie und Immunologie unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle. Urban Schwarzenberg, München, Berlin

Bergquist-Karlsson A (1988) Delayed and immediate-type hypersensitivity to chlorhexidine. Contact Derm 18: 84-88

Bernhardt H, Knoke M (1980) Magen-Darm-Trakt. In: Weuffen W, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg) Episomatische Biotope. Volk u. Gesundheit, Berlin, Handbuch der Antiseptik, Bd I/3, 231-285

Böttcher I, Böttcher U (1989) Effektivitätsprüfung herkömmlicher und neu entwickelter antiseptischer Mundspüllösungen nach experimenteller Kontamination der Mundhöhle. Med Diss, Universität Greifswald

Botzenhart K, Pühr O F, Döring G (1985)  
Pseudomonas aeruginosa in der Mundhöhle; Häufigkeit und Altersverteilung von Keimträgern bei Erwachsenen. Zbl Bakt Mikrobiol Hyg [B] 180: 471-479

Brecx M (1997) Strategies and agents in supragingival chemical plaque control. J Clin Periodontol 2000, 15: 100

CDC (1993) Recommended Infection Control Practices for Dentistry. MMWR, 42: 2-11

Ciancio S G, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M (1995)  
The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: Plaque and peri-implant gingival tissues. J Clin Periodontol 66: 962-965

Cole A S, Eastone J E (1988) Biochemistry and Oral Biology. 2nd edn. Wright, London

Daschner F (1981) Verhütung und Bekämpfung von Infektionen in der zahnärztlichen Praxis. Quintessenz 32: 1465-1473

Davies A, Bentley M, Field B S (1968) Comparison of the action of van-tocil, cetrime and chlorhexidine on Escherichia coli and its spheroplasts and the protoplasts of grampositive bacteria. J Appl Bacteriol 31: 448-461

Davies A, Field B S (1969) Action of biguanides, phenols and detergents on *Escherichia coli* and its spheroplasts. *J Appl Bacteriol* 32: 223-243

DePaola L G, Overholser C D, Meiller T F, Minah G E, Niehaus C (1989) Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol* 16: 311-315

Dora C, Roth B (1998) Erfahrungsbericht zur Prophylaxe und Therapie von Weichteil- und Knocheninfektionen mit dem Antiinfektivum Lava-sept®. In: Ganzer D, Kramer A, Mayer G (Hrsg) *Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Orthopädie*, mhp, Wiesbaden, 18-21

Drasar B S, Shiner M, McLeod B M (1969) The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterol* 56: 71-79

Dyrna G (1968) Untersuchungen der Mundhöhlenflora bei 150 Schulkindern und 50 Studenten innerhalb einer Erkältungsperiode. *Med. Diss, Universität Leipzig*

Eggers H J (1990) Experiments on antiviral activity of disinfectants. Some theoretical and practical considerations. *Zbl Bak Mikrobiol Hyg [B]* 273: 36-51

Elferink J G, Booij H L (1974) Interaction of chlorhexidin with yeast cells. *Biochem Pharmacol*, 23: 1413-1419

Elworthy A, Greenman J, Doherty F M, Nemcombe R G, Addy M (1996) The substantivity of a number of oral hygiene products determined by the duration of effects on salivary bacteria. *J Clin Periodontol* 67: 572-576

Engelhard J P (1969) Zur Frage der Desinfektion von abnehmbarem Zahnersatz mit Kunststoffbasis. DDZ 23: 74-80

Exner M, Vogel F, Stelzner M (1985) Vorkommen häufiger Hospitalismuserreger im Mund-Rachenraum von Klinikpersonal. Hyg Med 10: 369-373

Ferreti G A, Raybould T P, Brown AT, Macdonald J S, Greenwood M, Maruyama Y, Geil J, Lillich T T, Ash R C (1990) Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 331-338

Fine D H, Furgang D, Korik I, Olshan A, Barnett M L, Vincent J W (1993) Reduction of viable bacteria in dental aerosols by preprocedural rinsing with an antiseptic mouthrinse. Am J Dentistry 6: 219-221

Fischmann S L (1997) The history of oral hygiene products: how far have we come in 6000 years ? J Clin Periodontol 15: 7-9

Flores-de-Jacoby L (1987) Parodontologie. In: Schwenger N (Hrsg) Kieferorthopädie-Parodontologie, Thieme Stuttgart, New York ,Bd. V, 232-349

Gjerme P, Rölla G, Arskaug L (1989) Effect on dental plaque formation and some in vitro properties of 12 bis-biguanids. J Periodont Res 68: 1602-1607

Good H (1979) Charakterisierung der Desinfektionsmittel. In: Burri C, Rüter A (Hrsg) Lokalbehandlung chirurgischer Infektionen. Akt Probl Chir Orthop ,12, 83-89

- Gordon J M, Lamster I D, Seiger M C (1985)  
Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 12: 697-704
- Grennstein G, Berman C, Jaffin R (1986) Chlorhexidine. An adjunct to periodontal therapy. J Clin Periodontol 57: 370-377
- Grün L (1980) Hygiene in der zahnärztlichen Praxis unter besonderer Berücksichtigung des mit Viren und Bakterien kontaminierten Zahnersatzes. D Zahnärztl Z 35: 881-885
- Gundermann K O (1989) Die Desinfektion der Mundschleimhaut. Zbl Bakt Mikrobiol Hyg [B] 187: 881-885
- Hahn H, Miksits K (2001) Streptokokken und Enterokokken. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann S H E, Ullmann U (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, Springer, 261
- Harper P R, Milsom S, Wade W, Addy M, Moran J, Newcombe R G (1995) An approach to efficacy screening of mouthrinses: studies on a group of French products. (II) Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. J Clin Periodontol 22: 23
- Heasman P A, Seymour S S (1995) Pharmacological control of periodontal disease (1). Antiplaque agents. J Dent 22: 323-326
- Heeg P, Hingst V, Kramer A (1993) Ringversuch zur Wertbestimmung von Antiseptika in der Mundhöhle – Ergebnisse einer Pilotstudie. Hyg Med 18: 67-71

Ikeda T, Ledwith A, Bamford C H, Hann R A (1984) Interaction of a polymeric biguanide biocide with phospholipid membranes. *Biochem Biophys Acta* 769: 57-66

Isenberg H D, D'Amato R F (1991) Indigenous and Pathogenic Microorganisms of Humans. In: Balows A, Hausler W J, Herrmann K L, Eisenberg H D, Shadomy H J (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed AMS, Washington D.C., 3-11

Jenkins S, Addy M, Newcombe R G (1989) Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses (II). Effects on plaque reformation, gingivitis and toothstaining. *Clin Prev Dent* 11: 12-16

Jenkins S, Addy M, Newcombe R G (1994) Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with chlorhexidine. *J Clin Periodontol* 21: 250

Jepsen S (1998) The Role of Manual Toothbrushes in Effective Plaque Control: Advantages and Limitation. In: Lang N P, Attström R, Loe H (eds) *Proc Europ Workshop on Mechanical Plaque Control*, Quintessenz, Berlin, 121

Jülich W-D., Heeg P (1990) Virushepatitis B. In: Kramer A, Heeg P, Neumann K, Prickler H (Hrsg.) *Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen*, Volk und Gesundheit, Berlin, 24-34

Kinane D F (1998) The Role of Interdental Cleaning in Effective Plaque Control. In: Lang N P, Attström R, Loe H (eds) *Proc Europ Workshop on Mechanical Plaque Control*, Quintessenz, Berlin, 121



Klebingat K J, Brühl P, Köhler H (1993) Antiseptik in der Urologie. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 201-224

Kock H J, Hanke J, Letsch R, Schmit-Neuerberg K-P (1998) Therapie schwerer Weichteildefekte mit dem Antiinfektivum Lavasept® In: Ganzer D, Kramer A, Mayer G (Hrsg) Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Orthopädie, mhp, Wiesbaden, 22-25

Kornmann K S (1986) Antimicrobial Agents. In: Loe H, Kleinmann D V (eds) Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices, Oxford, IRL, 121-142

Kötzschke H, Ebersbach W, Sponholz H (1970) Leitfaden der Parodontologie, 2. Aufl, Barth, Leipzig

Kramer A, Heeg P, Horn H, Ebert V, Prickler H (1990) Keimzahlvermindernde Maßnahmen. In: Kramer A, Heeg P, Neumann K, Prickler H (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen, Volk und Gesundheit, Berlin, 187-200

Kramer A, Heeg P, Weuffen W, Neumann K (1990) Einführung; In: Kramer A, Heeg P, Neumann K, Prickler H (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen, Volk und Gesundheit, Berlin, 13-15

Kramer A, Jülich W D (1992) Bericht über die 2. Arbeitstagung der Fachkommission Klinische Antiseptik am 25.02. in Norderstedt. Hyg Med 17: 168-169

Kramer A, Exner M, Heeg P, Hingst V, Rosin M, Wahl G (1993) Antiseptik in der Mundhöhle. In: Kramer A, Weuffen W, Gröschel D., Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M (Hrsg) Klinische Anwendung von Antiseptika, Springer, Berlin, 257-274

Kramer A, Nasemann Th R K, Pambor M (1993) Antiseptik aus dermatologischer Indikation. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 371-400

Kramer A, Hetmanek R, Adrian V (1993) Pharmakologie von Desinfektionswirkstoffen und Antiseptika. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5. Aufl, Springer, Berlin

Kramer A, Adrian V, Adam C (1993 ) Comparison of the toxicity of Lavasept and selected antiseptic agents. Hyg Med 18: 9-16

Kramer A, Wallhäußer K H (1993) Wirkungsspektrum und Anwendungseigenschaften häufig aus prophylaktischer Indikation angewandter Antiseptika. In: Kramer A, Weuffen W, Gröschel D., Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M (Hrsg) Klinische Anwendung von Antiseptika, Springer, Berlin, 23-65

Kramer A, Behrens-Baumann W (1997) Prophylactic use of topical anti-infectives in ophthalmology. Ophthalmologica 21 (suppl. 1): 68-76

Kramer A, Höpfe H, Krull B, Pitten F-A, Rosenau S (1998) Antiseptische Wirksamkeit und Akzeptanz von Octenisept® im Vergleich zu ausgewählten herkömmlichen Mundhöhlenantiseptika. Zbl Hyg Umweltmed 200: 443-456

Kramer A, Bergemann R, Bruck J, Kammerlander G, Metelmann H R, Roth B, Rudolph P (1999) Indikationen und Auswahlkriterien für lokale Wundantiseptika und Wundaufgaben im Rahmen der chirurgischen Wundbehandlung. Leseblattsammlung Hygiene in Krankenhaus und Praxis, ecomed Landshut, 1-16

Kramer A (2000) Hand Disinfection and Antiseptic of Skin, Mucous Membranes, and Wounds. In: Gabard B, Elsner P, Surber C, Treffel P (eds) Dermatopharmacology of Topical Preparations, Springer, Berlin, 121-134

Kramer A (2001) Antiseptika und Händedesinfektionsmittel, In: Korting H-C, Sterry W (Hrsg) Therapeutische Verfahren in der Dermatologie; Dermatika und Kosmetika, Blackwell, Berlin, 285-286

Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (2001) Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban Fischer, München

Kramer A, Rudolph P, Werner HP (2002) Antimicrobial Efficacy of Contact Lens Care Products and Critical Comment on ISO/FDIS 14729. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic Prophylaxis and Therapy in Ocular Infections, Principles, Clinical Practice and Infection Control, Karger, Basel, 343-361

Kramer A, Behrens-Baumann W (2002) Microbial Colonization of the Eye as Target for Antiseptics. In: Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Karger, Basel, 2-7

Kubert D, Rubin M, Barnett M L, Vincent J W (1993) Antiseptic mouthrinse-induced microbial cell surface alterations. Am J Dent 6: 277-279

Lamster I B, Alfano M C, Seiger M C, Gordon J M (1983) The effect of Listerine antiseptic® on reduction of existing plaque and gingivitis. Clin Prev Dent 5: 12-15

Lang N P, Brex M (1986) Chlorhexidine digluconate. An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. J Periodont Res 21: 74

Lang N P, Hase J C, Grassi M, Hämmerle C H, Weigel C, Kelty E, Frutig F (1998) Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. Oral Dis 4: 105

Larkin D F, Kilvington S, Dart J K (1992) Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. Ophthalmology 99: 185-191

Larson E (1988) Guideline for use of topical antimicrobial agents. Am J Inf Contr 16: 253-266

Lebek G (1983) Hygieneprobleme in der zahnärztlichen Praxis. Schweiz Mschr Zahnheilkd 93: 226-234

Lindhe J, Hamp S-E, Loe H (1975) Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. J Periodont Res 20: 327-334

Lippert H, Kramer A, Piatek S, Schulz H U, Tautenhahn J, Wagemann W (2001) Wundatlas, Wunde, Wundbehandlung und Wundheilung. Barth, Leipzig, 59

Löe H, Theilade E, Jensen S B, (1965) Experimental gingivitis in man. J Clin Periodontol 36: 177-187

Löe H, Schiött R G, Glavind L, Karring T (1976) Two years oral use of chlorhexidine in man. General design and clinical effects. J Periodont Res 11:135-144

MacFarlane T W (1988) Clinical Oral Microbiology, Wright, London, 13-28

Mandel I D (1988) Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 15: 488-493

Micik R E, Miller R L, Mazzarella M A, Ryge G (1969) Studies on dental aerobiology. J Dent Res 48: 49

Moran J, Addy M, Wade W G, Maynard J H, Roberts S E, Aström M, Møvert R (1992) A comparison of delmopinol and chlorhexidine on plaque regrowth over a 4-day period and salivary bacterial counts. J Clin Periodontol 19: 749-753

Moran J, Addy M, Newcombe R G, Warren P (1995 a) The comparative effects on plaque regrowth of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. J Clin Periodontol 22: 929-934

Moran J, Addy M, Wade W, Milson S, McAndrew R, Newcombe R G (1995 b) The effect of oxidising mouthrinses compared with chlorhexidine on salivary bacterial counts and plaque regrowth. J Clin Periodontol 22: 750-755

Moran J, Addy M, Newcombe R G (1997) A 4-day plaque regrowth study comparing an essential oil mouthrinse with a triclosan mouthrinse. J Clin Periodontol 24: 636-639

Naumann G (1983) Spezielle Bakteriologie. In: Naumann G, Schmidt J, Friemel H (Hrsg) Spezielle Mikrobiologie und Immunologie für Stomatologen, Barth, Leipzig

Neumann K, Kramer A (1990) Ambulanter Bereich der zahnärztlichen Grundversorgung. In: Kramer A, Heeg P, Neumann K, Prickler H (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen, Volk und Gesundheit, Berlin, 57-61

N N (1990) Possible transmission of human immunodeficiency virus to a patient during an invasive dental procedure. MMWR 39: 489-493

Overholser C D, Meiller T F, DePaola L G, Minah G E, Niehaus C (1990) Comparative effects of 2 chemotherapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 17: 575-579

Overmann P (1992) Vergleichsprüfung von Betaisodona Mund-Antiseptikum versus Octenisept zur kurzfristigen, prophylaktischen Keimreduzierung in der Mundhöhle. Diss Zahn Med Fak Frankfurt am Main

Pan P H, Finnegan M B, Sturdivant L, Barnett M L (1999) Comparative antimicrobial activity of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse in vitro. J Clin Periodontol 26: 474-476

Pfister W, Wutzler P, Gängler P, Lindemann C (1987) Die Plaquemikroflora der gesunden Gingiva sowie bei Gingivitis und Periodontitis marginalis. Zahn Mund Kieferheilk 75: 804-808

Pitten F-A, Kramer A, (1998) Untersuchungen zur standardisierten Prüfung von Mundhöhlenantiseptika an freiwilligen Probanden. Hyg Med 23: 451-456

Pitten F-A, Rudolph P, Kramer A (1998) Antiseptik im Mund-Rachen-Raum. In: Beck EG, Eikmann T, Tilkes F (Hrsg) Hygiene in Krankenhaus und Praxis 4. Ergänzungs Lieferung 4/98, ecomed Landshut, I-20.3:1-14

Pitten F-A, Kramer A (1999) Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. Eur J Clin Pharmacol 55: 95-100

Pitten F-A, Splieth C, Kramer A (2000) Prophylactic and therapeutic application of antimicrobial agents in the oral cavity. Pharmazie 55: 635-639

Pitten F-A, Kramer A, Rosin M (2001) Antiseptik des Mund-Rachen-Raums. Welche Substanz für welche Indikation? PZ Prisma 8: 185-196

Pitten F-A, Rosin M, Kramer A (2001) Leitlinienentwurf: Indikationen und Wirkstoffauswahl zur prophylaktischen und therapeutischen Mundhöhlenantiseptik. Hyg Med 26, 418-424

Prickler H (1980) Die Mundhöhle . In: Weuffen W (Hrsg) Episomatische Biotope, Handbuch der Antiseptik, Bd I/3, Fischer, Stuttgart, New York, 141-230

Quigley G A, Hein J W (1962) Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. J Am Dent Ass 65: 26-29

Rahn R (1988) Die Endocarditisprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen. Zahnarzt Mitt 78: 1515-1517

Rahn R (1995) Antiseptik in der Mundhöhle. In: Kramer A, Wendt M, Werner HP, (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik, mhp, Wiesbaden, 84-87

Rahn R, Shah P M, Schäfer V, Grabbert U (1990) Endokarditisrisiko bei Anwendung von Mundduschen. ZWR 99: 266-270

Reichart P A, Gelderblom H R, Koch M A (1985) Die AIDS-Virusinfektion: erhöhtes Infektionsrisiko für Zahnärzte. Zahnärztl Mitt 75: 2102-2111

Renton-Harper P, Addy M, Moran J, Doherty F M, Newcombe R G (1996) A comparison of chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, triclosan and C31G mouthrinse products for plaque inhibition. J Clin Periodontol 67: 486-489

Renton-Harper P, Milsom S, Wade W, Addy M, Moran J, Newcombe R G (1995) An approach to efficacy screening of mouthrinse: studies on a group of French products (II). Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. J Clin Periodontol 22: 723-727

Riethe P (1994) Kariesprophylaxe und konservierende Therapie, Farbatlanten der Zahnmedizin. Band 6, Rateitschak K H, Wolf H E (Hrsg), 2. Aufl, Thieme, Stuttgart

Riep B G, Bernimoulin J-P, Barnett M L (1999) Comparative antiplaque effectiveness of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse. J Clin Periodontol 26: 164-168

Roberts W R, Addy M (1981) Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine. J Clin Periodontol 8: 295-310



Rosin M, Welk A, Kocher T, Majic-Todt A, Kramer A, Pitten F-A (2002) Effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth. *J Clin Periodontol* 29: 392-399

Rosin M, Welk A, Bernhardt O, Ruhnau M, Pitten F-A, Kocher T, Kramer A (2001) Effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse on bacterial counts and plaque. *J Clin Periodontol* 28: 1121-1126

Ross N M, Charles C H, Dills S S (1989) Long-term effects of Listerine Antiseptic on dental plaque and gingivitis. *J Clin Dent* 1: 92-95.

Rotter M, Kramer A (1993) Hygienische Händedesinfektion. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) *Klinische Antiseptik*, Springer, Berlin, 83-94

Rotter M, Koller W (2001) Desinfektion. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K, *Krankenhaus- und Praxishygiene*. Urban Fischer, München, 219-242

Ruef Ch (2001) Nosokomiale Infektionen durch Bakterien. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K, *Krankenhaus- und Praxishygiene*. Urban Fischer, München, 92-124

Schäfer G (1974) Interaction of biguanides with mitochondrial and synthetic membranes. *Eur J Biochem* 45: 57-58

Scheie A A (1989) Modes of action of currently known chemical anti-plaque agents other than chlorhexidine. *J Dent Res* 68: 1609-1616

Schiött C R, Löe H, Jensen S B, Kilian M, Davies R M, Glanvid K (1970) The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. J Periodont Res 5: 84-89

Schlosser G (1990) Experimentelle Untersuchung zur keimzahlvermindernden Wirksamkeit verschiedener antiseptischer Mundspüllösungen vor der zahnärztlichen Behandlung. Med Diss, Universität Greifswald

Schmeiß U, Süß W (1987) Halogene. In: Berencsi G, Weuffen W, Gröschel D, Kemter B, Kramer A, Krasilnikow A P (Hrsg) Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe, Volk und Gesundheit, Berlin, Handbuch der Antiseptik Bd II/ 3, 179-202

Schmidt-Westerhausen A (1995) Gefahr der HIV-Übertragung in der zahnärztlichen Praxis? Hyg Med 20:74-78

Schneeweiß B, Handrick W (1993) Antiseptik aus neonatologischer und pädiatrischer Indikation. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 351-370

Skripitz R, Werner H P (1994) Bakterizide Langzeit-Wirkung ausgewählter Antiseptika. Hyg Med 19: 199

Slots J (1984) Actinobacillus actinomycetum comitans and Bacteroides gingivalis in advanced periodontitis in man. D Zahnarzt Z 39: 615-622

Splieth C, Kramer A (2000) Chlorhexidineinsatz. In: Splieth C (Hrsg), Professionelle Prävention, Quintessenz, Berlin, 129-138

Staab W, Gängler P (1982) Allergische Reaktion auf Chlorhexidindigluconat. Stomatol. DDR 32: 700-703

Stelzner A (1984) Bakterielle Zytoadhärenz. In: Krasilnikow A P, Kramer A, Gröschel D, Weuffen W, Faktoren der mikrobiellen Kolonisation, Handbuch der Antiseptik, Bd. I/4, Volk und Gesundheit Berlin, 160-179

Teseler R M (1990) Der granulozytopenische Patient - eine besondere Aufgabe für den Zahnarzt. In: Kramer A, Heeg P, Neumann K, Prickler H (Hrsg) Infektionsschutz und Krankenhaushygiene in zahnärztlichen Einrichtungen, Volk und Gesundheit, Berlin, 225-228

Turesky S, Gilmore N D, Glickman I (1970) Reduced plaque formation by the chlormethyl analogue of vitamine C. J Clin Periodontol 41: 41-43

Wagner M (1995) Local antiseptics in revision surgery of infected total hip prostheses. Orthopädie 24: 319-325

Werner H P (1992) Die mikrobizide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika. Hyg Med 17: 51-54

Werner H P, Engelhardt C (1978) Problematik der Inaktivierung am Beispiel des in-vitro-Tests. Hyg Med 3: 326-330

Werner H P, Kramer A (1995) Mikrobiologische Anforderungen an lokale Antiinfektiva unter spezieller Berücksichtigung der antiinfektiven Wundbehandlung. In: Kramer A, Wendt M, Werner H P (Hrsg) Möglichkeiten und Perspektiven der klinischen Antiseptik, mhp , Wiesbaden, 26-33

Wewalka G, Spitzbart H (1993) Vaginalantiseptik. In: Kramer A, Gröschel D, Heeg P, Hingst V, Lippert H, Rotter M, Weuffen W (Hrsg) Klinische Antiseptik. Springer, Berlin, 193-200

Willenegger H (1995 a) Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiinfektivum. Hyg Med 19: 227-233

Willenegger H (1995 b) Lokale Antiseptik in der Chirurgie – eine Wiedergeburt? Unfallchir 20: 94

Willenegger H, Roth B, Ochsner P (1995) The return of local antiseptics in surgery. Injury 26: 28-33

Wunderer H (1986) Mund-und Rachentherapeutika. D Apotheker Z 126: 2281-2292

Yates R, Moran J, Addy M, Mullan P J, Wade W G, Newcombe R (1997) The comparative effect of acidified sodium chlorite and chlorhexidine mouthrinses on plaque regrowth and salivary bacterial counts. J Clin Periodontol 24: 603-609

Zambon J J, Ciancio S G, Mather M L, Charles C H (1989) The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wounds. J Clin Periodontol 60: 31-34

## Anhang (Originaltabellen, Nährmedien, Publikation)

**Tab. A 1** Einzelwerte für Durchlauf A mit Reduktionsfaktoren

Einzelwerte für Durchlauf A mit Reduktionsfaktoren für Zahn 36 lingual

Proband Nr.	Vorwert KbE/ml	0.d lg	Nachwert KbE/ml	4.d lg	RF
1	1620	3,21	19500	4,29	-1,08
2	1720	3,24	18300	4,26	-1,03
3	6800	3,83	800	2,9	0,93
4	70	1,85	90	1,95	-0,11
5	23500	4,37	8100	3,91	0,46
6	19700	4,29	2180	3,34	0,96
7	5800	3,76	11400	4,06	-0,29
8	4100	3,61	24200	4,38	-0,77
9	3070	3,49	11600	4,06	-0,58
10	3010	3,48	19700	4,29	-0,82
11	4660	3,67	470	2,67	1
12	3890	3,59	290	2,46	1,13
13	9970	4	1010	3	0,99
14	8730	3,94	1490	3,17	0,77
15	5370	3,73	23600	4,37	-0,64
16	392	2,59	1280	3,11	-0,51

**Tab. A 2** Einzelwerte für Durchlauf B mit Reduktionsfaktoren für Zahn 36 lingual

Proband Nr.	Vorwert KbE /ml	0.d lg	Nachwert KbE /ml	4.d lg	RF
1	3700	3,57	1150	3,06	0,51
2	7800	3,89	1870	3,27	0,62
3	16500	4,22	15500	4,19	0,03
4	17700	4,25	19000	4,28	-0,03
5	80	1,9	90	1,95	-0,05
6	60	1,78	100	2	-0,22
7	300	2,48	1830	3,26	-0,79
8	354	2,55	1870	3,27	-0,72
9	30	1,48	300	2,48	-1
10	360	2,56	15400	4,19	-1,63
11	240	2,38	2340	3,37	-0,99
12	350	2,54	2500	3,4	-0,85
13	430	2,63	320	2,51	-0,13
14	170	2,23	210	2,32	-0,09
15	1190	3,08	4960	3,7	-0,62
16	530	2,72	3210	3,51	-0,78

Tab. A 3 Einzelwerte für Durchlauf C mit Reduktionsfaktoren  
für Zahn 36 lingual

<b>Proband Nr.</b>	<b>Vorwert KbE/ml</b>	<b>0.d lg</b>	<b>Nachwert KbE/ml</b>	<b>4.d lg</b>	<b>RF</b>
1	2600	3,41	11200	4,05	-0,63
2	3520	3,55	4890	3,69	-0,14
3	1030	3,01	64	1,81	1,21
4	1370	3,14	820	2,91	0,22
5	340	2,53	3400	3,53	-1
6	980	2,99	4800	3,68	-0,69
7	30	1,48	760	2,88	-1,4
8	250	2,4	820	2,91	-0,52
9	5100	3,71	4400	3,64	0,06
10	6720	3,83	8150	3,91	-0,08
11	310	2,49	570	2,76	-0,26
12	530	2,72	790	2,9	-0,17
13	1230	3,09	13500	4,13	-1,04
14	2110	3,32	19600	4,29	-0,97
15	190	2,28	4200	3,62	-1,34
16	50	1,7	6600	3,82	-2,12

Tab. A 4 Einzelwerte für Durchlauf D mit Reduktionsfaktoren  
für Zahn 36 lingual

<b>Pro- band Nr.</b>	<b>Vorwert KbE/ml</b>	<b>0.d lg</b>	<b>Nachwert KbE/ml</b>	<b>4.d lg</b>	<b>RF</b>
1	310	2,49	530	2,72	-0,23
2	40	1,6	920	2,96	-1,36
3	14600	4,016	3200	3,51	0,66
4	9200	3,96	3620	3,56	0,41
5	200	2,3	1030	3,01	-0,71
6	30	1,48	1340	3,13	-1,65
7	1030	3,01	2880	3,46	-0,45
8	960	2,98	2580	3,41	-0,43
9	90	1,95	40	1,6	0,35
10	30	1,48	32	1,51	-0,03
11	1700	3,23	2420	3,38	-0,15
12	2100	3,32	3560	3,55	-0,23
13	230	2,36	1170	3,07	-0,71
14	370	2,57	600	2,78	-0,21
15	960	2,98	2080	3,32	-0,34
16	1500	3,18	2000	3,3	-0,12

Tab. B 1 Einzelwerte für Durchlauf A mit Reduktionsfaktoren  
für den Wangenbereich

Proband Nr.	Vorwert KbE/ml	0.d lg	Nachwert KbE/ml	4.d lg	RF
1	1730	3,23	8530	3,93	-0,69
2	1970	3,29	6650	3,82	-0,52
3	430	2,63	100	2	0,63
4	360	2,55	40	1,6	0,95
5	2790	3,44	3550	3,55	-0,1
6	3200	3,5	4006	3,6	-0,09
7	4800	3,68	7100	3,85	-0,17
8	3500	3,54	1080	3,03	0,51
9	2850	3,45	340	2,53	0,92
10	2540	3,4	1140	3,05	0,34
11	5920	3,77	2320	3,36	40
12	7570	3,87	40	1,6	2,27
13	6090	3,78	11900	4,07	-0,29
14	5680	3,75	9500	3,97	-0,22
15	7370	3,86	4700	3,67	0,19
16	5050	3,7	910	2,95	0,74

Tab. B 2 Einzelwerte für Durchlauf B mit Reduktionsfaktoren  
für den Wangenbereich

Proband Nr.	Vorwert KbE/ml	0.d lg	Nachwert KbE/ml	4.d lg	RF
1	220	2,34	5100	3,7	-1,36
2	510	2,7	5500	3,74	-1,03
3	7900	3,89	320	2,5	1,39
4	12100	4,08	2450	3,38	0,69
5	700	2,84	70	1,84	1
6	400	2,6	270	2,43	0,17
7	4980	3,69	23700	4,37	-0,67
8	7980	3,9	22500	4,35	-0,45
9	5600	3,74	130	2,11	1,63
10	2900	3,46	8500	3,92	-0,46
11	9600	3,98	1240	3,09	0,88
12	11200	4,04	19300	4,28	-0,23
13	110	2,04	130	2,11	-0,07
14	260	2,41	50	1,69	0,71
15	9300	3,96	4120	3,61	0,35
16	7730	3,88	342	2,53	1,35

Tab. B 3 Einzelwerte für Durchlauf C mit Reduktionsfaktoren  
für den Wangenbereich

Proband Nr.	Vorwert KbE/ml	0.d lg	Nachwert KbE/ml	4.d lg	RF
1	2460	3,39	8800	3,94	-0,55
2	2280	3,35	4120	3,61	-0,25
3	650	2,81	900	2,95	-0,14
4	750	2,87	1900	3,27	-0,4
5	380	2,57	700	2,84	-0,26
6	390	2,59	600	2,77	-0,18
7	80	1,9	300	2,47	-0,57
8	210	2,32	630	2,79	-0,47
9	960	2,98	5200	3,71	-0,73
10	1120	3,04	7900	3,89	-0,84
11	320	2,5	180	2,25	0,24
12	40	1,6	180	2,25	-0,65
13	1350	3,13	2710	3,43	-0,3
14	1760	3,24	2970	3,47	-0,22
15	40	1,6	320	2,5	-0,9
16	20	1,3	410	2,61	-1,31

Tab. B 4 Einzelwerte für Durchlauf D mit Reduktionsfaktoren  
für den Wangenbereich

Proband Nr.	Vorwert KbE/ml	0.d lg	Nachwert KbE/ml	4.d lg	RF
1	210	2,32	640	2,8	-0,48
2	380	2,57	230	2,36	0,21
3	10000	4	11300	4,05	-0,05
4	14800	4,17	13200	4,12	0,04
5	350	2,54	760	2,88	-0,33
6	260	2,41	920	2,96	-0,54
7	1570	3,19	3800	3,57	-0,38
8	3460	3,53	5200	3,71	-0,17
9	150	2,17	90	1,95	0,22
10	90	1,95	290	2,46	-0,51
11	1070	3,02	2780	3,44	-0,41
12	1270	3,1	2360	3,37	-0,26
13	460	2,66	660	2,81	-0,15
14	490	2,69	440	2,64	0,04
15	3300	3,51	1220	3,08	0,43
16	6300	3,79	1160	3,06	0,73



### Keimreduzierung am Tag 0+4h/Zahn 36 lingual-log 10

	Listerine	CHX	Placebo	Polyhexanid
Proband 1	3,21	2,49	3,41	3,57
Proband 2	3,24	1,6	3,55	3,89
Proband 3	4,22	3,83	4,16	3,01
Proband 4	4,25	1,85	3,96	3,14
Proband 5	2,53	1,9	4,37	2,3
Proband 6	2,99	1,78	4,29	1,48
Proband 7	3,01	1,48	2,48	3,76
Proband 8	2,98	2,4	2,55	3,61
Proband 9	3,49	1,95	3,71	1,48
Proband 10	3,48	1,48	3,83	2,56
Proband 11	2,38	3,67	3,23	2,49
Proband 12	2,54	3,59	3,32	2,72
Proband 13	3,09	2,63	4	2,36
Proband 14	3,32	2,23	3,94	2,57
Proband 15	2,98	2,28	3,08	3,73
Proband 16	3,18	1,7	2,72	2,59

### Keimreduzierung am Tag 0+4h/Wangenschleimhaut-log 10

	Listerine	CHX	Placebo	Polyhexanid
Proband 1	3,23	2,32	3,39	2,34
Proband 2	3,29	2,57	3,35	2,7
Proband 3	3,89	2,63	4	2,81
Proband 4	4,08	2,55	4,17	2,87
Proband 5	2,57	2,84	3,44	2,54
Proband 6	2,59	2,6	3,5	2,41
Proband 7	3,19	1,9	3,69	3,68
Proband 8	3,53	2,32	3,9	3,54
Proband 9	3,45	2,17	2,98	3,74
Proband 10	3,4	1,95	3,04	3,46
Proband 11	3,98	3,77	3,02	2,5
Proband 12	4,04	3,87	3,1	1,6
Proband 13	3,13	2,04	3,78	2,66
Proband 14	3,24	2,41	3,75	2,69
Proband 15	3,51	1,6	3,96	3,86
Proband 16	3,79	1,3	3,88	3,7

Reduktionsfakt. der Probanden für alle Durchläufe/Zahnabstrich 36 lingual  
4 d

	Listerine	CHX	Placebo	Polyhexanid
Proband 1	-1,08	0,66	-0,63	0,51
Proband 2	-1,03	0,41	-0,14	0,62
Proband 3	0,03	0,93	-0,23	1,21
Proband 4	-0,03	-0,11	-1,36	0,22
Proband 5	-1	-0,05	0,46	-0,71
Proband 6	-0,69	-0,22	0,96	-1,65
Proband 7	-0,45	1,4	-0,79	-0,29
Proband 8	-0,43	0,52	-0,72	-0,77
Proband 9	-0,58	0,35	-0,06	-1
Proband 10	-0,82	-0,03	-0,08	-1,63
Proband 11	-0,99	1	-0,15	-0,26
Proband 12	-0,85	1,13	-0,23	-0,17
Proband 13	-1,04	0,13	0,99	-0,71
Proband 14	-0,97	-0,09	0,77	-0,21
Proband 15	-0,34	0,55	-0,62	-0,64
Proband 16	-0,12	0,34	-0,78	-0,51

Reduktionsfakt. der Probanden für alle Durchläufe/Wangenabstrich 4 d

	Listerine	CHX	Placebo	Polyhexanid
Proband 1	-0,69	-0,48	-0,55	-1,36
Proband 2	-0,52	0,21	-0,25	-1,03
Proband 3	1,39	0,63	-0,05	-0,14
Proband 4	0,69	0,95	0,04	-0,4
Proband 5	-0,26	1	-0,1	-0,33
Proband 6	-0,18	0,77	-0,09	-0,54
Proband 7	-0,38	-0,57	-0,67	-0,17
Proband 8	-0,17	-0,47	-0,45	0,51
Proband 9	0,92	0,22	-0,73	1,63
Proband 10	0,34	-0,05	-0,84	-0,46
Proband 11	0,88	0,4	-0,41	0,24
Proband 12	-0,23	2,27	-0,26	-0,65
Proband 13	-0,3	-0,07	-0,29	-0,15
Proband 14	-0,22	0,71	-0,22	0,04
Proband 15	0,43	-0,9	0,35	0,19
Proband 16	0,73	-1,31	1,35	0,74

## **Rezeptur und Zubereitung der verwendeten Nährmedien**

### **Caseinpepton-Sojamehlpepton-Lösung USP**

(CASO-Bouillon)

Art.-Nr. CM 129

Universeller Nährboden mit hochwertigen Nähreigenschaften zur Anzucht von Bakterien und Pilzen.

Die Zusammensetzung entspricht der USP XXII<sup>1</sup>, der European Pharmacopeia<sup>2</sup>, dem Sojapepton-Caseinpepton-Medium für die Prüfung auf Sterilität sowie dem flüssigen Medium A (flüssiges Medium mit Casein- und Sojapepton) des DAB 10<sup>3</sup>.

Typische Zusammensetzung	(g/l)
Caseinpepton	17,0
Sojamehlpepton	3,0
Natriumchlorid	5,0
Dikaliumhydrogenphosphat	2,5
Glucose	2,5
PH 7,3 ± 0,2	

### **Zubereitung**

30 g Caseinpepton-Sojamehlpepton-Lösung USP in 1 l Aqua dest. lösen.  
15 Minuten bei 121°C autoklavieren.

### **Caseinpepton-Sojamehlpepton-Agar**

(CASO-Agar)

Art.-Nr. CM 131

Hemmstoff- und indikatorfreier, universeller Nährboden für eine breite Anwendung.

Der Nährboden entspricht den Empfehlungen der APHA<sup>1</sup>, der USP XXII<sup>2</sup>, der European Pharmacopeia II<sup>3</sup> und dem Agarmedium B (Agarmedium mit Casein- und Sojapepton) des DAB 10<sup>4</sup>.

Typische Zusammensetzung	(g/l)
Caseinpepton	15,0
Sojamehlpepton	5,0
Natriumchlorid	5,0
Agar	15,0
PH 7,3 ± 0,2	

### **Zubereitung**

40 g Caseinpepton-Sojamehlpepton-Agar in 1 l Aqua dest. suspendieren und bis zum vollständigen Lösen erhitzen.  
15 Minuten bei 121°C autoklavieren.

Aus: Oxoid Handbuch, 1993, 5. aktualisierte deutsche Ausgabe, Unipath Wesel

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Anerkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ante Majic-Todt

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

**Name, Vorname:** Majic-Todt, Ante  
**Anschrift:** Siabbenmoor 22 in 26441 Jever  
**Geburtsdatum:** 21. Januar 1963  
**Geburtsort:** Potravljje, Kroatien  
**Familienstand:** verheiratet, 1 Tochter  
**Eltern:** Vater: Josip Majic, Schlosser im Ruhestand  
Mutter: Mara Majic, Hausfrau  
Geschwister: 2 Brüder und 1 Schwester  
**Nationalität:** Deutsch  
**Konfession:** röm. katholisch

### Schulbildung

1969 – 1974 Grundschole an der Heinrichstraße in Mülheim  
1974 – 1981 Realschole Saarn in Mülheim  
1981 – 1984 Gustav Heinemann Gesamtschole Mülheim  
**Abschluss:** Allgemeine Hochschulreife

### Studium

1984 – 1990 Studium der Humanmedizin an der Uni/Gesamthochschule in Essen  
1994 - 1999 Studium der Zahnmedizin an der Ernst-Moritz Arndt Universität zu Greifswald  
**Physikum** am 25.03.1997 mit der Note "gut"  
**Staatsexamen** der Zahnmedizin am 29.10.1999 mit der Gesamtnote "gut" (1,7)



## Publikationen

- März 2001 Anti-Bacterial and Anti-Plaque Efficacy of a Polihexanide Mouthrinse im Journal of Dental Research , Volume 80 Special Issue ( IADR Abstracts ) March 2001. Welk A, Rosin M, Majic-Todt A, Schwahn Ch, Pitten FA, Kocher T, Kramer A.
- Juni 2001 Poster mit dem Titel Anti-Bacterial and Anti-Plaque Efficacy of a Polihexanide Moutrrinse auf dem Kongress IADR 79 th General Session & Exhibition June 27-30 , 2001 CHIBA / JAPAN
- 2002 The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth (2002), Rosin M, Welk A, Kocher T, Majic-Todt A, Kramer A, Pitten F A. Journal of Clinical Periodontology 2002; 29: 392-399



## Danksagung

Diese Dissertation wurde vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin betreut. Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mir durch ihre Mitarbeit und Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. A. Kramer, Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, meinem Mentor, der durch die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung und erwiesene Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht hat.

Frau B. Sümnick , Sekretärin des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir bei vielen Sachen behilflich war.

Frau B. Wetzel und Herrn H. Jäger, Allgemeine Verwaltung, die mir das Material zum Reinigungsservice zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Familie für ihr Verständnis und ihre Unterstützung während der Zeit, die ich für diese Arbeit benötigt habe.

# **Thesen**

zur Dissertation

**Prüfung von Lavasept® auf antiseptische  
Effektivität und Plaquehemmung**

vorgelegt von  
Ante Majic-Todt

1. Innerhalb des antiinfektiösen Betätigungsfeldes in der zahnärztlichen- und/oder kiefer- bzw. oralchirurgischen Praxis stellt die Antiseptik eine weiter an Bedeutung gewinnende Leistungsreserve da.
2. Angesichts der zu beachtenden Risiken bei der Anwendung des sog. Goldstandard zur Mundhöhlenantiseptik und Plaquehemmung, dem Chlorhexidin, ist die Erprobung weiterer Mundhöhlenantiseptika als notwendig anzusehen.
3. Chlorhexidin wirkt unter anderem mutagen, indiziert tierexperimentell bereits nach 14 d reversible prämaligne Alterationen und besitzt eine neurotoxische Potenz. Bei bestimmten Patientengruppen, wie z.B. Intensivpatienten oder kieferimmobilisierten Patienten, ist jedoch eine längere Anwendungsdauer erforderlich.
4. Deshalb bestand in dieser Arbeit die Zielsetzung darin, gegebenenfalls das Spektrum der plaquehemmenden und zugleich antiseptisch wirkenden Substanzen zu erweitern.
5. In der vorliegenden Studie wurde eine 0,12% Polihexanid-Mundspüllösung (Lavasept<sup>®</sup>) mit einem Placebo, einer 0,12% Chlorhexidin-Mundspüllösung sowie mit der kom-

merziellen Mundspülung Listerine® verglichen. Für die Studie wurde ein doppelt blindes randomisiertes 4-fach wiederholtes überkreuztes Design gewählt.

6. Der in vivo antibakterielle Effekt wurde durch Aufnahme der Bakterienmengen von der Zahnoberfläche (Zahn 36) und der Mukosa 4 h nach der ersten Mundspülung und 5 d später, d.h. 12 h nach der letzten Mundspülung, ohne die sonst übliche Mundhygiene ermittelt.
7. Für die Untersuchungen wurden 16 freiwillige gesunde Versuchspersonen nach bestimmten Auswahlkriterien ausgewählt. Zu Beginn der Studie wurden die Probanden einer professionellen Zahnreinigung zugeführt und praktisch plaquefrei gemacht.
8. Die ermittelten Daten wurden anhand von ANOVA (Analysis of Variance) mit Bonferroni-Korrekturen für multiple Vergleiche analysiert. (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ )
9. Die 0,12%ige Polihexanid-Mundspüllösung war signifikant wirksamer in der Inhibierung der Plaque als das Placebo. Es bestand aber keine signifikante Differenz zwischen der Polihexanid-Mundspüllösung und der 0,12%igen Chlorhe-

xidin-Mundspüllösung. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Polihexanid- und der Listerine<sup>®</sup>-Mundspüllösung. Die Reduktion der Bakterienmenge auf den Zahnoberflächen war 4 h nach der ersten Spülung mit der Polihexanid-Mundspülung, verglichen mit Placebo, signifikant größer. Nach 5 tägigem Gebrauch der zugewiesenen Mundspülungen zeigten sich eine signifikante antiseptische Wirksamkeit der Polihexanid-Mundspülung gegenüber Placebo und Listerine<sup>®</sup>. Im Vergleich zu Chlorhexidin war die Polihexanid-Mundspülung nach 5 d allerdings signifikant geringer wirksam.

- 10.** Im Vergleich der Bakterienreduktion auf der Mukosa durch Polihexanid-Mundspüllösung, Listerine<sup>®</sup> und Placebo zeigte die Polihexanid-Mundspülung sowohl nach 4 h als auch nach 5 d eine signifikant höhere antiseptische Wirksamkeit als Listerine<sup>®</sup> und Placebo.
- 11.** Polihexanid zeigt in der identischen Anwendungskonzentration wie Chlorhexidin (0,12%) eine gleichwertige Plaquereduktion. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da es nachweislich nur wenige Mundspüllösungen gibt, die bei zweimal täglicher Anwendung (wie auch in dieser Studie),

nahezu die plaquehemmende Wirkung von Chlorhexidin erreichen.

- 12.** Aufgrund dieser Befunde kann die vorsichtige Annahme gemacht werden, dass die Plaqueinhibition von Polihexanid, ähnlich der von Chlorhexidin, eher auf die Persistenz der antimikrobiellen Aktivität und nicht auf das sofortige Abtöten von Bakterien (z.B. Listerine®) zurückzuführen ist.
- 13.** Übereinstimmend mit vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Polihexanid-Mundspüllösung die Bakterienrekolonisation behindert und die orale Bakterienmenge reduziert.
- 14.** Die vorliegenden Ergebnisse lassen es aussichtsreich erscheinen, den Einfluss von Polihexanid als Mundspüllösung in der Prävention plaque-assoziiierter Erkrankungen auch bei bereits etablierter Plaque zu untersuchen.

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Kramer (Greifswald)

2. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Heeg (Tübingen)

Tag der Disputation: 03. November 2003