

Antibiotika in der PA-Therapie: „One fits all“ oder gezielte Behandlung?

FACHBEITRAG Der Einsatz systemischer Antibiotika im Rahmen einer Parodontalbehandlung hat aufgrund der bakteriellen Genese der Erkrankung grundsätzlich seine Berechtigung. Allerdings ist die Gruppe der Bakterien, die maßgeblich an einer Parodontitiserkrankung beteiligt sind, sehr heterogen und kann in ihrer Zusammensetzung individuell sehr verschieden sein. Die einzelnen Parodontitisbakterien variieren dabei nicht nur in ihrer Pathogenität, sondern reagieren auch unterschiedlich auf verschiedene Antibiotika. Daher lohnt es sich, bei der Behandlung einer Parodontitis genauer hinzuschauen, welche Erreger beim Patienten tatsächlich vorliegen. Nur so ist eine maßgeschneiderte Behandlung mit korrektem Antibiotikaeinsatz möglich.

Bei der Entstehung von parodontalen Erkrankungen spielt vor allem die Zusammensetzung der subgingivalen Bakterienflora eine zentrale Rolle. So konnten zahlreiche wissenschaftliche Studien zeigen, dass sich die Bakterienflora eines gesunden Parodonts deutlich von einem parodontal erkrankten unterscheidet. Während das gesunde subgingivale Mikrobiom von grampositiven, aeroben Keimen bestimmt wird, entwickelt sich aus diesen symbiotischen Verhältnissen im Verlauf einer Parodontitis (PA) eine Dysbiose, bei der die sogenannten benefiziellen Keime von gramnegativen, anaeroben parodontopathogenen Bakterien überwuchert werden.^{2, 5, 7, 15} Die voranschreitende Zerstörung des parodontalen Halteapparates während der Krankheitsprogression ist dabei zu einem erheblichen Teil auf die Reaktion des Immunsystems auf die vorliegenden Keime zurückzuführen. So lösen die auf der Oberfläche der PA-Keime exprimierten Lipopolysaccharidketten (LPS) bspw. die angeborene Immunantwort aus, welche über die Aktivierung von Zytokinen maßgeblich zum Gewebeabbau beiträgt. Gleichzeitig sind aber auch die einzelnen PA-Keime direkt am Abbau des Weich- und Knochengewebes beteiligt, indem sie eine Reihe unterschiedlicher Virulenzfaktoren produzieren.^{3, 10, 11} Gemäß der Arbeitsgruppe um Sigmund Socransky vom Forsyth Institut in Boston (USA) ist es eine bestimmte Gruppe von Bakterien, die als Auslöser parodontaler Erkrankungen gilt. Die von diesen Wissenschaftlern entwickelte „Komplextheorie“ legt dabei zugrunde, dass die Zahnfleischtasche

Markerkeimanalyse mit **micro-IDent®** bzw. **micro-IDent®plus**: Pathogenität der nachgewiesenen Bakterien

Sehr stark pathogen	Stark pathogen	Moderat pathogen
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>T. denticola</i>	<i>P. micra</i>
<i>P. gingivalis</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>F. nucleatum/periodonticum</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>E. nodatum</i>	<i>C. rectus</i>
		<i>E. corrodens</i>
		Capnocytophaga species

Abb. 1: Assoziation der wichtigsten parodontopathogenen Markerbakterien mit parodontalen Erkrankungen (modifiziert nach Ting und Slots, 1997²⁹).

im Krankheitsverlauf durch verschiedene Bakteriengruppen (Komplexe) besiedelt wird, welche die Erkrankung im Zusammenspiel vorantreiben. Das Ausmaß und die Verlaufsform der Erkrankung hängen dann maßgeblich von der Zusammensetzung und Menge der jeweils vorliegenden Bakterienspezies ab.^{27, 28} Die einzelnen Komplexe bzw. Gruppen zeigen dabei hinsichtlich ihres pathogenen Potenzials deutliche Unterschiede (Abb. 1).

Während die Keime des Grünen, Orange-assoziierten und Orangen Komplexes als moderat bis stark pathogen bezeichnet werden, sind es insbesondere *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und die Vertreter des Roten Komplexes (vor allem *Porphyromonas gingivalis*), die maßgeblich an der Zerstörung des parodontalen Weich- und Knochengewebes beteiligt sind und eine sehr hohe Pathogenität aufweisen.²⁹

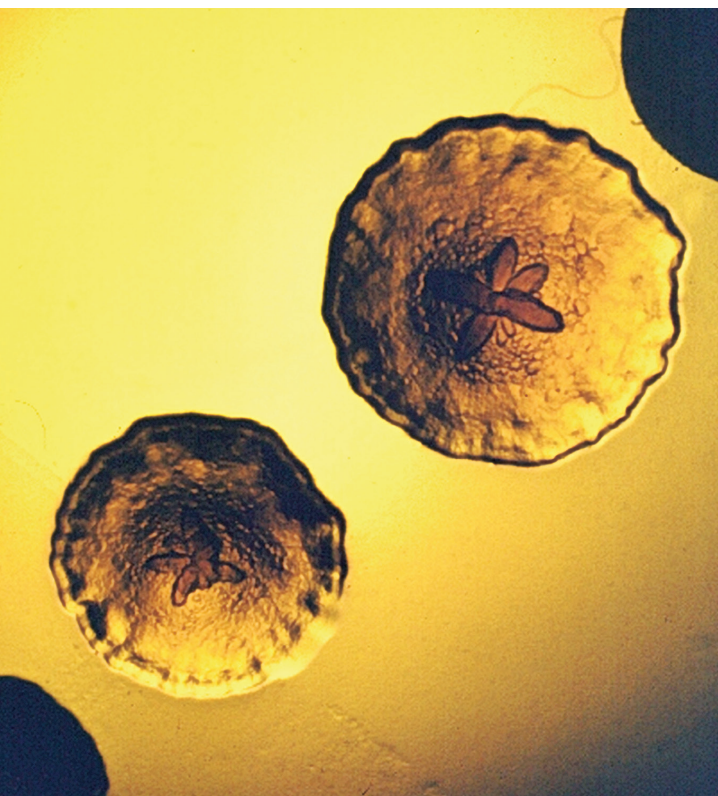


Abb. 2: Kolonien des fakultativ anaeroben Bakteriums *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Dieses gilt als Leitkeim für juvenile und aggressive Parodontitiden.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) ist ein gramnegatives, fakultativ anaerobes Stäbchen, das signifikant mit aggressiven und schweren chronischen Parodontitiden assoziiert ist und das Risiko für fortschreitenden Attachmentverlust stark erhöht¹⁸ (Abb. 2). Aa gilt deshalb als der parodontale „Staatsfeind Nr. 1“ und ist in der deutschen Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 27 Prozent¹⁹ nachweisbar. Nachdem das Bakterium mithilfe von Adhäsinen zunächst die oralen Schleimhäute besiedelt, wandert es schließlich auch in den Sulkus ein.^{1,8} Die ausgeprägte Pathogenität von Aa beruht auf der Bildung verschiedener Virulenzfaktoren. So schädigen beispielsweise Zytotoxine oder Kollagenasen das Parodontalgewebe direkt. Gleichzeitig ermöglichen Invasine dem Bakterium, in die Epithelzellen einzudringen und sich so der humoralen Immunabwehr ebenso zu entziehen wie einer rein mechanischen, zahnärztlichen Therapie. Das Cytolethal distending Toxin (CDT), Immunsuppressionsfaktoren und das Leukotoxin stören die Abwehrmechanismen des Wirtes und machen es dem Körper dadurch schwerer, mit den Bakterien fertig zu werden. Als potentester Virulenzfaktor gilt das porenbildende Leukotoxin. Dieses wird von allen Aa-Stämmen gebildet und ist in der Lage, die Immunabwehr zu inhibieren, indem es Neutrophile und Makrophagen abtötet und die Bildung von proteolytischen Enzymen sowie Zytokinen induziert.²² Aufgrund einer Überexpression des Leukotoxins gilt der sogenannte

Intelligente Maschine. Mühelose Fertigung. Überragende Ergebnisse.



DWX-42W Dental-Nassschleifeinheit

Einführung der neuen 4-Achs-Nassschleifeinheit DWX-42W für hochpräzise Fertigung von ästhetischem Zahnersatz

Die Dental-Nassschleifeinheit DWX-42W holt das Optimum aus ihren Werkstoffen heraus. Das Nassschleifen von Glaskeramik- und Komposit Block-Rohlingen (Pin-Type) ermöglicht eine hochpräzise Fertigung äußerst ästhetischen Zahnersatzes – insbesondere von Kronen, Kappen, Brücken, Inlays, Onlays usw. Die DWX-42W lässt sich problemlos in alle Labor- und Klinik-Workflows integrieren. In hocheffizienten Laboren erweitert die DWX-42W den Fertigungsumfang und ermöglicht die Bearbeitung einer größeren Anzahl von Werkstoffen. So wird der ästhetische, finanzielle und klinische Bedarf jeder Patientin und jedes Patienten erfüllt. In Kliniken ermöglicht die DWX-42W die mühelose Anfertigung von Zahnersatz innerhalb eines Tages.

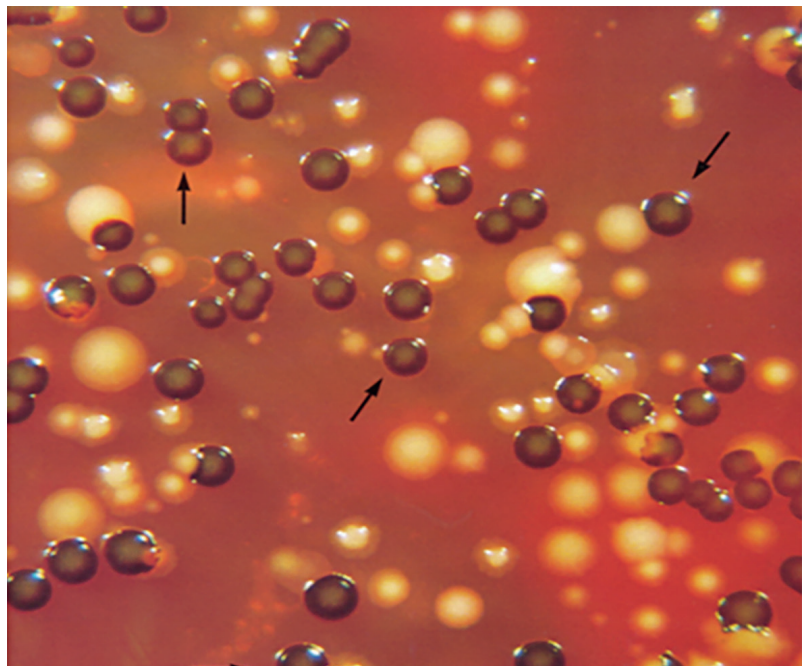
Entdecken Sie mehr auf www.rolanddg.de

Abb. 3: Kolonien des obligat anaeroben Bakteriums *Porphyromonas gingivalis*. Dieses gilt als Leitkeim für eine aggressive und chronische Parodontitis.

JP2-Klon als besonders virulent. Dabei handelt es sich um einen Aa-Stamm, welcher überwiegend bei Menschen afrikanischer Abstammung vorkommt, aber auch bei Kaukasiern auftritt.^{12, 16} Aa ist aufgrund seines gewebeinvasiven Charakters in der Regel nicht durch eine rein instrumentelle Behandlung reduzierbar, sondern bedarf des zusätzlichen Einsatzes eines Antibiotikums. Das Mittel der Wahl bei Vorliegen dieses hochpathogenen Erregers ist Amoxicillin.

Porphyromonas gingivalis

Porphyromonas gingivalis (Pg) ist ein obligat anaerobes gramnegatives Stäbchen, das eng mit dem Auftreten und der Progression von Parodontalerkrankungen assoziiert ist^{23, 26} (Abb. 3). Pg gilt sowohl als Leitkeim des Roten Komplexes sowie als Schlüsselpathogen in der Ätiologie der Parodontitis und kann den Sulkus erst besiedeln, wenn durch die Keime des Orange-assoziierten und Orangen Komplexes die notwendigen Nährstoffe bereitgestellt und der Sauerstoffgehalt reduziert wurde.²⁶ Pg weist eine sehr starke Pathogenität auf, die durch eine Reihe verschiedener Virulenzfaktoren bedingt ist. Über Fimbrien kann das Bakterium sich gut an Gewebe anlagern und dieses mittels verschiedener Proteasen nicht nur penetrieren, sondern – ähnlich wie Aa – auch in die Epithelzellen einwandern und sich dort vermehren.^{20, 21} Darüber hinaus sind diese, auch Gingipaine genannten, Enzyme in der Lage, die Immunabwehr zu modulieren, indem sie Granulozyten zerstören und das Komplementsystem aktivieren. Über die Aktivierung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 oder TNF- α sowie durch die Freisetzung zytotoxischer Stoffwechselprodukte, treibt Pg den Abbau des parodontalen Weich- und Knochengewebes massiv voran.^{14, 23, 26} Analog zu Aa kann auch Pg aufgrund seiner Fähigkeit, sich intrazellulär zu „verschanzen“, durch eine



mechanische Therapie nicht ausreichend eradiziert werden, sondern dazu ist eine adjuvante Gabe von Metronidazol notwendig.

Rationale und gezielte Antibiotikatherapie

Das Hauptziel in der Therapie parodontaler Erkrankungen ist die Eindämmung der Entzündung durch die Reduktion bzw. Entfernung der infektiösaustösenden Bakterien. In vielen Fällen ist dies bereits durch Scaling und Wurzelglättung in einem ausreichenden Maß möglich.^{13, 4} Wenn pathogene Parodontitisbakterien in höheren Konzentrationen vorliegen und vor allem, wenn gewebe- bzw. zellinvasive PA-Bakterien wie Aa und Pg an der Infektion beteiligt sind, reicht eine rein mechanische Behandlung allerdings häufig nicht aus, um diese Keime zu reduzieren. In diesen Fällen ist der Einsatz eines systemischen Antibiotikums indiziert, das auch diese im Gewebe lokalisierten Keime effektiv abtötet und die parodontale Situation langfristig stabilisieren kann.

Der therapeutische Nutzen von Antibiotika im Rahmen einer PA-Behandlung kann bei sachgemäßem Einsatz doppelt so hoch sein, wie eine mechanische Therapie allein.^{9, 13}

Eine der wichtigsten mikrobiologischen Regeln im Umgang mit Antibiotika besagt, dass sich die Auswahl eines Antibiotikums für eine optimale Wirkung stets an Konzentration und Zusammensetzung des individuell vorliegenden Keimspektrums orientieren muss. Diese Tatsache gilt es insbesondere für die Behandlung parodontaler Erkrankungen zu berücksichtigen, da die subgingivale Mikroflora von Patient zu Patient erheblich differieren kann. Nur bei Kenntnis des genauen Keimspektrums kann der Behandler daher sicher sein, ob ein Antibiotikum notwendig ist und wenn ja, welches eingesetzt werden sollte. Gemäß dem mikrobiologischen Grundprinzip: „So viel wie nötig und so wenig wie möglich!“, sollte eine Antibiose nämlich idealerweise nur die pathogenen Keime reduzieren, die gesunde Standortflora aber nicht beeinflussen.

Aufgrund der weltweit zunehmenden Resistenzen ist die Einhaltung einer Reihe von Spielregeln im Umgang mit Antibiotika wichtiger denn je. Welche Auswirkungen der unreflektierte Einsatz von Antibiotika allein auf die Resistenzsituation parodontopathogener Mikroorganismen hat, zeigt der Vergleich vorliegender Resistenzen von spanischen und niederländischen PA-Keimen. Die deutlich höhere Resistenzrate

Amoxicillin-resistente Stämme (in Prozent)

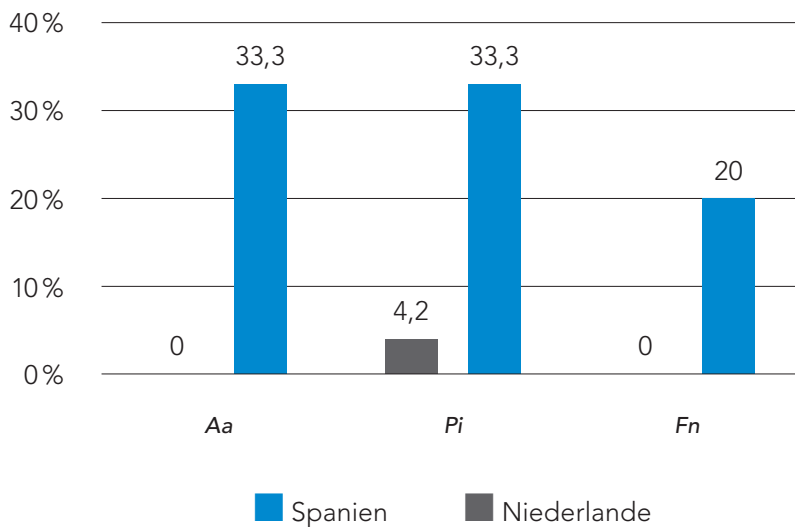


Abb. 4: Anteil Amoxicillin-resistenter Stämme von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi) und *Fusobacterium nucleatum* (Fn) in den Niederlanden und in Spanien. Der prozentuale Anteil resistenter Stämme ist in Spanien signifikant erhöht.³¹

in Spanien führen die Autoren der Studie auf den circa dreimal höheren Antibiotika-pro-Kopf-Verbrauch zurück und fordern deshalb dazu auf, eine antibiotische Begleittherapie nur nach fundierter Diagnostik durchzuführen und gleichzeitig möglichst gezielt wirkende Präparate zu favorisieren³¹ (Abb. 4).

Ganz analog fordert das Robert Koch-Institut (RKI), dass vor jedem Antibiotikaeinsatz eine mikrobiologische Diagnostik stehen sollte.²⁴ Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Europäische Union (EU) postulieren folgende Grundsätze²⁵ für den Einsatz von Antibiotika:

1. Unnötiger Einsatz von Antibiotika sollte vermieden werden.
2. Schmalspektrum-Antibiotika sollten bevorzugt werden.
3. Breitspektrum-Antibiotika oder Antibiotikakombinationen sollten nur verabreicht werden, wenn es nötig ist.

Diese Punkte gelten selbstverständlich auch in der Zahnmedizin. Entgegen diesen klaren Anforderungen an eine verantwortungsbewusste Antibiotikagabe wird aber in der kürzlich erschienenen Leitlinie „Adjunkte systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitis-therapie“ in der

Regel die Antibiotikakombination aus Amoxicillin und Metronidazol (Winkelhoff-Cocktail) empfohlen.¹⁷ Diese Empfehlung, die ausschließlich auf klinischen Parametern basiert, ist vor allem vor dem Hintergrund der sich verschärfenden Resistenzproblematik kritisch zu bewerten.

Gezielte Therapie statt „one fits all“

Die Anwendung der Wirkstoffkombination aus Metronidazol und Amoxicillin beruht vor allem auf der Tatsache, dass deren Wirkspektrum alle potenziell anwesenden Parodontalkeime erfasst.³⁰ Doch auch wenn der Winkelhoff-Cocktail in manchen Fällen tatsächlich notwendig ist, sollte er nicht das Mittel der Wahl sein, geschweige denn ohne Kenntnis der individuellen Keimsituation eingesetzt werden. Die Kombinationstherapie wirkt nämlich nicht nur auf alle bekannten parodontopathogenen Bakterien, sondern reduziert gleichzeitig auch viele Vertreter der benefiziellen Subgingivalfloora. Diese sollten im Zuge der Therapie jedoch möglichst geschont werden, damit das entgleiste Mikrobiom wieder zu einer Symbiose zurückfinden kann. Andererseits ist allgemein bekannt, dass die subgingivale Mikroflora parodontaler Erkrankungen zum größten Teil aus

Die Zukunft der Occlusionsprüfung



Unsere Vision und Herausforderung war es, die traditionelle Occlusionsprüfung mit der digitalen Darstellung der Kaukraft zu kombinieren.

Unser neues Produkt OccluSense® hat diese Vision Wirklichkeit werden lassen.

Das OccluSense® ist ein batteriebetriebenes Gerät, das die aufgezeichneten Daten der Kaudruckverhältnisse an die OccluSense®-iPad-App überträgt.

Die 60µm dünnen und flexiblen Sensoren ermöglichen die Aufnahme sowohl der statischen als auch der dynamischen Occlusion. Zusätzlich markiert die rote Farbschicht die occlusalen Kontakte auf den Zähnen des Patienten.

Supported by:
Federal Ministry
for Economic Affairs
and Energy
on the basis of a decision
by the German Bundestag



CELLERANT
BEST OF CLASS
TECHNOLOGY AWARD
2019



OccluSense®
by Bausch

www.occlusense.com

Dr. Jean Bausch GmbH & Co. KG
Oskar-Schindler-Str. 4 • 50769 Köln
Telefon: 0221-70936-0 • Fax: 0221-70936-66
info@occlusense.com

Bausch and OccluSense are trademarks of Dr. Jean Bausch GmbH & Co. KG registered in Germany and other countries. Apple and iPad are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries.

	Wirkstoff	Dosierung und Dauer (bei Erwachsenen)	Wirkung auf Bakterienkomplexe
Monotherapie	Amoxicillin 500 mg	3 x 500 mg/die, sieben Tage	● ●
	Metronidazol 400 mg	3 x 400 mg/die, sieben Tage	● ●* ●
	Clindamycin 300 mg	4 x 300 mg/die, sieben Tage	● ● ●
	Ciprofloxacin 250 mg	2 x 250 mg/die, sieben Tage	● ●
	Doxycyclin 100 mg	1 x 200 mg/die, 1 Tag 1 x 100 mg/die, 2–19 Tage	● ● ● ● ●
Kombinations- therapien	Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 400 mg	3 x 500 mg/die, sieben Tage und 3 x 400 mg/die, sieben Tage	● ● ● ● ● ●
	Ciprofloxacin 250 mg und Metronidazol 400 mg	2 x 250 mg/die, sieben Tage und 2 x 500 mg/die, sieben Tage	● ● ● ● ●
	Amoxicillin 500 mg und Clindamycin 300 mg	3 x 500 mg/die, sieben Tage und 4 x 300 mg/die, sieben Tage	● ● ● ● ●

Abb. 5: Empfohlene Dosierungsschemata antibiotischer Wirkstoffe (per os) und Wirkung auf die jeweiligen Bakterienkomplexe (in Farben dargestellt) im Rahmen der adjuvanten Antibiotikatherapie (modifiziert nach Beikler⁴ et al.). ● *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ● *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* ● *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* ● *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum* ● *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* sp. – (* außer *Parvimonas micra*).

anaeroben Keimen besteht, welche empfindlich gegenüber Metronidazol sind und durch dieses Antibiotikum somit ausreichend therapiert wären. Eine zusätzliche Gabe von Amoxicillin ist also nur dann notwendig, wenn darüber hinaus Aa oder sehr hohe Konzentrationen von Grünkomplex-Bakterien vorliegen.²⁵ Ist ein Patient demnach lediglich mit anaeroben Bakterien wie *Pg* oder anderen Keimen des Roten, Orangen oder Orange-assoziierten Komplexes in hoher Konzentration belastet, ist die adjuvante Gabe von Metronidazol als Monotherapie in der Regel sinnvoll und ausreichend (Abb. 5). Einer statistischen Untersuchung zufolge ist der Einsatz des Winkelhoff-Cocktails tatsächlich bei nur etwa 24 Prozent von mikrobiologisch untersuchten Patienten nötig.⁶ Wird die Kombinationstherapie also ohne Kenntnis des Erregerspektrums eingesetzt, besteht die Gefahr, den Forderungen der WHO bzw. EU in allen genannten Punkten zuwiderzuhandeln. Aufgrund der individuell hohen Variabilität des subgingivalen Keimspektrums⁴, kann der verantwortungsvolle Einsatz von Antibiotika im Rahmen einer Parodontaltherapie nur auf Basis einer mikrobiologischen Diagnostik erfolgen. Sowohl Behandler als auch

Patient können sich einer therapeutisch richtigen und gleichermaßen verantwortungsvollen Behandlung nur sicher sein, wenn die tatsächliche Zusammensetzung der subgingivalen Bakterienflora vor der Therapie durch eine mikrobiologische Analyse (z.B. **micro-IDent®** bzw. **micro-IDent®plus**) überprüft wird. Eine solche Untersuchung zeigt nicht nur, ob PA-Bakterien in behandlungsbedürftiger Konzentration vorliegen und der Einsatz eines Antibiotikums überhaupt nötig ist, sondern auch, welcher Wirkstoff im Einzelfall indiziert ist. Mit dem Wissen über die individuelle Keimkonstellation des Patienten, können die individuell vorliegenden Bakterien gezielt bekämpft und Kombinationstherapien auf jene Fälle beschränkt werden, in denen sie wirklich nötig sind.

Fazit

Der Einsatz systemischer Antibiotika hat sich als fester Bestandteil in der Parodontaltherapie etabliert. Vor allem bei Anwesenheit gewebe- und zell-invasiver Parodontitisbakterien können sie wesentlich zum Beherrschen der Infektion und damit zum Behandlungserfolg beitragen. Aufgrund des sehr variablen Keimspektrums parodontaler

Erkrankungen, sollte sich die Auswahl des jeweiligen Wirkstoffs immer an der individuell vorliegenden Keimsituation orientieren, um den unnötigen oder falschen Einsatz und das Ausbreiten von Resistenzen zu vermeiden.

Dr. Dombrowa
Infos zur Autorin

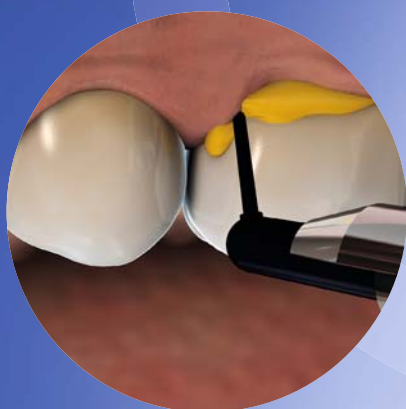


Literatur



INFORMATION

Hain Lifescience GmbH
Hardwiesenstraße 1
72147 Nehren
Tel.: 07473 9451-0
www.micro-IDent.de



Ligosan® Slow Release Der Taschen-Minimierer.

Das Lokalantibiotikum für die Parodontitis-Therapie von heute.

- » **Für Ihren Behandlungserfolg:** Ligosan Slow Release sorgt für eine signifikant bessere Reduktion der Taschentiefe als SRP allein.
- » **Für Ihre Sicherheit:** Dank des patentierten Gels dringt der bewährte Wirkstoff Doxycyclin selbst in tiefe, schwer erreichbare Parodontaltaschen vor.
- » **Für Ihren Komfort:** Das Gel ist einfach zu applizieren. Am Wirkort wird Doxycyclin kontinuierlich in ausreichend hoher lokaler Konzentration über mindestens 12 Tage freigesetzt.

Jetzt kostenlos Beratungsunterlagen für das Patientengespräch anfordern auf kulzer.de/ligosanunterlagen.

Mundgesundheits in besten Händen.



KULZER
MITSUI CHEMICALS GROUP

© 2018 Kulzer GmbH. All Rights Reserved.

Pharmazeutischer Unternehmer: Kulzer GmbH, Leipziger Straße 2, 63450 Hanau • **Ligosan Slow Release**, 14% (w/w), Gel zur periodontalen Anwendung in Zahnfleischtaschen (subgingival) **Wirkstoff:** Doxycyclin • **Zusammensetzung:** 1 Zylinderkartusche zur einmaligen Anwendung enthält 260 mg Ligosan Slow Release. **Wirkstoff:** 1 g Ligosan Slow Release enthält 140,0 mg Doxycyclin entsprechend 161,5 mg Doxycyclinhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Polyglykolsäure, Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (hochviskos), Poly[poly(oxyethylen)-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (niedrigviskos) • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der chronischen und aggressiven Parodontitis bei Erwachsenen mit einer Taschentiefe von ≥ 5 mm als Unterstützung der konventionellen nicht-chirurgischen Parodontitis-Therapie. • **Gegenanzeigen:** bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Doxycyclin, anderen Tetracyclin-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile von Ligosan Slow Release; bei Patienten, die systemische Antibiotika vor oder während der Parodontaltherapie erhalten; während der Odontogenese (während der Frühkindheit und während der Kindheit bis zum Alter von 12 Jahren); während der Schwangerschaft; bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer akuten Porphyrurie; bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. • **Nebenwirkungen:** Nach Behandlung mit Ligosan Slow Release waren Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen vergleichbar den Nebenwirkungen nach konventioneller Parodontitisbehandlung. *Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind:* Schwellung der Gingiva (Parodontalabszess), „kaugummiartiger“ Geschmack bei Austritt von Gel aus der Zahnfleischtasche. Da die Anwendung von Ligosan Slow Release nachweislich nur zu sehr geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen führt, ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Überempfindlichkeitsreaktionen, Urticaria, angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, anaphylaktische Purpura. Innerhalb der Gruppe der Tetracyclin-Antibiotika besteht eine komplette Kreuzallergie. Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder während der Zahnentwicklung ist in seltenen Fällen eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung beobachtet worden • **Verschreibungspflichtig** • **Stand der Information:** 07/2017