

# Probiotika in der Prävention und Therapie parodontaler Erkrankungen

12.09.2018

[Prof. Dr. Peter Hahner](#), [Dr. Georg Gaßmann](#)

Parodontale Entzündungen können reduziert bzw. die Wundheilung kann gefördert werden, wenn regelmäßig probiotische Bakterien zugeführt werden. Die Autoren zeigen hierzu nachfolgend die ersten vielversprechenden Untersuchungsergebnisse auf und gibt einen Ausblick über das Anwendungspotenzial von Probiotika.

Gingivitis und Parodontitis, die zusammen den weit überwiegenden Anteil der parodontalen Erkrankungen ausmachen, haben eine entzündliche Genese und entstehen infolge komplexer Interaktionen zwischen einem polymikrobiellen Biofilm und der Immunantwort des Wirtes. Als sogenannter Goldstandard der Therapie gilt das regelmäßige Biofilmmanagement mit dem Ziel, Menge und Zusammensetzung des Biofilmes auf einem Niveau zu halten, bei dem die Homöostase zwischen bakterieller Belastung und Immunantwort erhalten bleibt und keine inflammatorische Reaktion mit nachfolgendem Verlust an parodontalen Geweben eintritt [4].

Diese Homöostase zwischen dem im gingivalen Sulkus stets vorhandenen Biofilm und einem begrenzten Infiltrat aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) als Ausdruck einer immunologischen Kontrolle ist zur Grundlage für die histologische Definition der parodontalen Gesundheit geworden [1]. Die Grundlage des Biofilmmanagements stellt immer das mechanische Débridement der Wurzeloberflächen dar, gleichgültig ob es mit Handinstrumenten, Schall- oder Ultraschallinstrumenten oder mithilfe von Luft-Pulver-Wasserstrahlgeräten ausgeführt wird. Ungünstige anatomische Situationen wie sehr hohe Sondierungstiefen, schwer zugängliche Furkationsbereiche und Approximalräume, Wurzeleinziehungen und Stellungsanomalien der Zähne schränken den klinischen Erfolg der mechanischen Therapie ein. In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von ergänzenden Behandlungsansätzen wie die Gabe von systemischen oder lokalen Antibiotika oder der Einsatz von verschiedenen Lasern (Erbium-, Dioden-, Nd:YAG-Laser) und der photodynamischen Therapie (aPDT) entwickelt und ihre Effektivität zur Verbesserung der Ergebnisse der nichtchirurgischen parodontalen Behandlung untersucht [5]. Der begrenzte Effekt dieser Methoden, die nach wie vor hohe Prävalenz parodontaler Erkrankungen [6] und der Wunsch nach ergänzenden präventiven Ansätzen begründen die Suche nach zusätzlichen biologischen Prinzipien, die zur Aufrechterhaltung der parodontalen Homöostase nutzbar gemacht werden könnten.

## Parodontopathogene Keime im Biofilm

Die Mundhöhle des Menschen wird von einer Vielzahl bakterieller Spezies besiedelt. Je nach Untersuchungsmethode und Taxonomie variiert die Zahl der angegebenen unterschiedlichen Spezies zwischen 700 [2] und bis zu 19.000 [3]. Über einige wenige Spezies aus diesem breiten Spektrum liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor, in denen Zusammenhänge

zwischen dem Vorkommen dieser Keime im Biofilm und dem Auftreten einer Parodontitis und pathogenetische Mechanismen, die diese Zusammenhänge erläutern und begründen, dargestellt werden [7,8,9]. Parodontale Entzündungsreaktionen sind einerseits Konsequenz einer Dysbiose im Biofilm, die durch zahlenmäßige Zunahme der Mikroorganismen, eine veränderte Zusammensetzung der kommensalen Keime und das gehäufte Auftreten pathogener Spezies charakterisiert wird. Andererseits begünstigt die entzündliche Immunantwort die Entstehung und Existenz eines dysbiotischen Biofilms [10,11]. In zahlreichen Untersuchungen werden Wirkungen der sogenannten „Markerkeime“ wie *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Treponema denticola* (T.d.), *Tannerella forsythia* (T.f.) und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) über die lokale Rolle als bedeutsamer ätiologischer Faktor für die Entstehung parodontaler Entzündungen hinaus auf systemische Erkrankungen wie z. B. Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben [12]. Dies macht die Entwicklung effizienter Strategien gegen parodontalpathogene Keime umso wichtiger. Der Einsatz von Antibiotika sollte wegen der weltweiten Zunahme von Resistenzen, auch schon gegen parodontalpathogene Spezies [13,14], und des aufgrund der Rekolonisierung der parodontalen Taschen ohnehin zeitlich begrenzten Therapieeffekts kritisch abgewogen werden.

Vor diesem Hintergrund ist das Interesse an einer „Biotherapie“ [15] zur Beeinflussung der Komposition von Biofilmen zu sehen. Als Entdecker und Begründer der Idee, das humane Mikrobiom durch Zufuhr einzelner Spezies in Richtung einer verbesserten Homöostase mit verschiedenen Organen zu beeinflussen, gilt Elie Metchnikoff, der schon 1907 die positive Wirkung von Laktobazillen aus fermentierten Milchprodukten beschrieb [16]. Die Anwendung von Probiotika, definiert als lebende Mikroorganismen, die in adäquater Menge zugeführt die Wirtsgesundheit verbessern [15], ist zur Modulation der intestinalen und vaginalen Flora schon länger bekannt [17,18].

Die stabilisierende Wirkung kommensaler Keime auf das orale Mikrobiom wird seit Jahren diskutiert [19,20,21]. So konnten Hillman und Shivers schon 1988 in gnotobiotischen Ratten zeigen, dass die Vermehrung von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) durch *Streptococcus sanguinis* gehemmt werden kann. Diese Beobachtung wurde durch Teughels und Mitarbeiter [22] sowohl für *S. sanguinis* als auch für *S. mitis* und *S. salivarius* in vitro bestätigt. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse und der Überprüfung der gleichen kommensalen Keime an Beagle-Hunden wurde das Prinzip der „Guided Periodontal Pocket Recolonization“ formuliert: Nach mechanischer Biofilmbremsung kann die Ansiedlung und Vermehrung parodontal pathogener Mikroorganismen durch gesteuerte Besiedlung der frei gewordenen ökologischen Nischen mit Kommensalen verzögert werden [23]. Als Folge der verzögerten Rekolonisierung mit Pathogenen wurde die signifikant bessere Ausheilung von künstlich geschaffenen Knochendefekten nachgewiesen [24].

## **Die Wirkweise probiotischer Mikroorganismen**

Für eine Reihe von Mikroorganismen wurden mögliche probiotische Effekte in der Mundhöhle untersucht, für Laktobazillen – besonders *Lactobacillus reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* –, Streptokokken wie *Streptococcus salivarius* und Bifidobakterien [15]. Als mögliche biologische Mechanismen der probiotischen Wirkung in der Mundhöhle werden der Antagonismus zu pathogenen Keimen und die Aggregation mit vorhandenen oralen Keimen erwähnt [25,26]. Dies kann zu einer Modulation des oralen Biofilms mit einer Reduktion der Zahl pathogener Mikroorganismen führen. *L. reuteri* produziert sowohl im Biofilm als auch als planktonisch vorkommender Keim das sogenannte Reuterin, das unter anderem das Wachstum von gramnegativen Erregern hemmt [27]. Die

Aggregation von pathogenen Keimen und deren Kommunikation im Biofilm (Quorumsensing) kann durch die Anlagerung von probiotischen Bakterien behindert werden [28]. Die Adhäsion von Probiotika an die Mundschleimhaut stört die Anlagerung von pathogenen Organismen [29].

Darüber hinaus besteht eine Interaktion mit oralen Epithelien, die zu einer Verbesserung der epithelialen Barrierefunktion [10] und der Immunantwort führt [12,15]. Zusätzlich zu den dargestellten lokalen Effekten ist eine Immunmodulation durch Probiotika bekannt, die sich in der erhöhten Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen und der Aktivierung von regulatorischen T-Helfer-Zellen ausdrückt [31,32].

Die Wirkung von probiotischen Mikroorganismen in der parodontalen Therapie wurde in einer Reihe von klinischen Studien überprüft. In der Mehrzahl der randomisierten klinischen Studien kamen Lutschtabletten mit *L. reuteri* in unterschiedlicher Dosierungen im Vergleich zu einem Placebo als Ergänzung zum mechanischen Débridement zur Anwendung. Es wurden unterschiedliche Zeitpunkte der Probiotikaeinnahme im Ablauf der systematischen Parodontitistherapie und unterschiedlich lange Einnahmeperioden gewählt.

## **Vielfältige Studienergebnisse**

Vivekananda und Mitarbeiter, die im Jahr 2010 die erste kontrollierte Studie zum Einsatz von *L. reuteri* veröffentlichten, wählten ein Split-Mouth-Design und begannen 21 Tage nach der mechanischen Reinigung jeweils einer Kieferhälfte mit der Verabreichung von jeweils 2 Lutschtabletten mit dem Probiotikum bzw. einem Placebo über einen Zeitraum von weiteren 21 Tagen. Im Vergleich der Behandlungsansätze fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die größten Auswirkungen auf Plaque- und Gingiva-Indizes und die Sondierungstiefen (ST) ergaben sich bei der Kombination von mechanischer (Scaling und Root planing, SRP) und probiotischer Therapie (für Kombination  $\Delta ST = 1,31$  mm; SRP allein  $\Delta ST = 0,49$  mm). Die probiotische Therapie alleine konnte den Gingiva-Index positiv beeinflussen, die Reduktion der Sondierungstiefen war klinisch irrelevant ( $\Delta ST = 0,1$  mm). Zusätzlich fand sich im Untersuchungszeitraum von 6 Wochen eine deutliche Reduktion der Keimzahlen bei *Prevotella intermedia* (P.i.), P.g. und A.a. [33]. Im Vergleich dazu begannen die Probanden in den Studien von Ince und Mitarbeitern [34] und Tekce und Mitarbeitern [35] direkt mit Aufnahme der initialen Therapiephase mit der dreiwöchigen Einnahme von *L. reuteri*. In der Untersuchung von Teughels et al. [36] erhielten die Probanden die Probiotika für 12 Wochen im Anschluss an eine Full Mouth Disinfection (FMD). Während sich in den Untersuchungen von Inkece et al. und Tekce et al. bei den klinischen Parametern Sondierungstiefen und klinischer Attachmentlevel (CAL) ein deutlicher Vorteil für die Einnahme von Probiotika gegenüber einem Placebo zeigte, wurde in der Studie von Teughels ein geringerer Effekt beobachtet. Auch Teughels und Mitarbeiter konnten eine signifikante zusätzliche Reduktion der Keimzahlen von P.i., P.g. und A.a. in der Testgruppe messen. Alternativ zu Lutschtabletten, die in den meisten kontrollierten Studien verwendet wurden, kann die Gabe des Probiotikums auch mittels einer Mundspüllösung erfolgen. Diesen Ansatz wählten Penala und Mitarbeiter [37]. Sie ließen ihre Probanden 15 Tage nach Abschluss der mechanischen antiinfektiven Therapie für 14 Tage täglich 2 x mit einer Lösung, die *L. reuteri* und *L. salivarius* oder ein Placebo enthielt, spülen. Als Ergebnis zeigte sich nach 3 Monaten in der Testgruppe eine stärkere Reduktion des Plaque- und Gingiva-Indexes, eine zusätzliche Reduktion der Sondierungstiefen über den Effekt des mechanischen Débridements hinaus war nur bei moderaten Anfangswerten zu sehen (in dieser Studie wurden Stellen mit  $ST < 6$  mm als moderat klassifiziert). Zusätzlich wurde in der Testgruppe ein positiver Effekt auf bei den Probanden bestehende Halitosis mithilfe des

sogenannten BANA-Testes registriert [37]. Bei dieser Methode wird die proteolytische Aktivität verschiedener anaerober Mikroorganismen wie *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia* auf N-benzoyl-dL-arginine-2-Naphthylamid (BANA) gemessen [38].

Die klinischen Resultate der bisher publizierten randomisierten und kontrollierten Studien sind unter anderem in den Meta- Analysen von Gruner et al. [39], Martin-Cabezas et al. [40] und Ikram et al. [41] zusammengefasst. In diesen wird die positive Wirkung der Probiotika als Ergänzung zur konventionellen nichtchirurgischen Parodontitistherapie bestätigt. Ikram et al. [41] errechneten zum Beispiel auf der Basis von drei randomisierten klinischen Studien mit der immer noch recht geringen Gesamtzahl von 46 Probanden eine zusätzliche Reduktion der Sondierungstiefen von 0,66 mm. Dieser Effekt wäre, wenn man zum Vergleich die Effektgrößen anderer adjuvanter Therapieverfahren aus der Meta-Analyse von Smiley et al. [5] heranzieht, größer als der allerdings an einer weitaus größeren Probandenzahl belegte Einfluss einer systemischen Antibiose (rST = 0,35 mm; n = 1086). Ein direkter Vergleich eines probiotischen mit einem antibiotischen Therapieansatz (*L. rhamnosus* für 3 Monate vs. 500 mg/d Azithromycin für 5 Tage, zusätzlich zu mechanischem Débridement) ist in der kürzlich erschienenen Arbeit von Morales et al. [42] dokumentiert: Die Probanden in beiden Testgruppen zeigten ähnliche Ergebnisse bezüglich der Veränderung der klinischen und mikrobiologischen Parameter und unterschieden sich statistisch signifikant nur von der Kontrollgruppe, in der ein Placebo verordnet wurde.

Die Interpretation der Ergebnisse in den Reviews wird unter anderem durch unterschiedliche Dosierungen der Probiotika und uneinheitliche Krankheitsdefinitionen erschwert. Aus der Zusammenfassung der vorhandenen Arbeiten lässt sich noch keine ideale Dosierung und Anwendungsdauer begründen\* [41].

Hinweise zum Einfluss der Probiotika auf Entzündungsmarker finden sich in den Arbeiten von İnce et al. [34] und Szkaradkiewicz et al. [44]. İnce und Mitarbeiter untersuchten zusätzlich zu klinischen Parametern die Konzentration der Matrix-Metalloproteinase 8 (MMP-8), die eine bedeutsame Rolle im durch Entzündungsmediatoren gesteuerten Kollagenabbau hat, und des diese regulierenden Tissue Inhibitors (TIMP). Eine signifikante zusätzliche Reduktion der MMP-8 in der Sulkusflüssigkeit und ein Anstieg der Konzentration der TIMP in der Testgruppe war bis zu 180 Tage nach Therapiebeginn nachweisbar, nach 360 Tagen war dieser Effekt nicht mehr feststellbar. Szkaradkiewicz et al. [44] beobachteten eine zusätzliche Reduktion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin 17 (IL-17) und des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nach Gabe von Probiotika in der Testgruppe.

Ein möglicher präventiver Effekt der Probiotika wurde in der in 2017 erschienenen Studie von Kuru und Mitarbeitern untersucht: Nach Gabe eines Probiotikums (Joghurt mit *Bifidobacterium animales* subsp. *Lactis*, z.B. ACTIVIA) oder eines Placebos über 28 Tage wurde durch eine fünftägige Zahnputzkarenz eine experimentelle Gingivitis initiiert.

In der Testgruppe kam es zu einer signifikant geringeren Plaqueakkumulation und zu signifikant niedrigen Werten für die Entzündungsparameter Gingiva-Index, Bleeding on Probing (BoP), Fließrate des Sulkusfluids und Konzentration von IL-1 $\beta$  im Sulkusfluid [45]. Ein ähnliches Studiendesign wählten Slawik und Mitarbeiter (2011): Nach einer 4-wöchigen Nahrungsergänzung mit einem probiotischen Milchdrink (z. B. Actimel oder Yakult® mit *L. casei*) folgte eine Unterbrechung des Zähneputzens für 14 Tage. Die Entzündungsparameter BoP und Sulkusfließrate stiegen in der Testgruppe signifikant weniger an als in der

Kontrollgruppe. Eine signifikante Verbesserung des Plaque-Indexes und der Sondierungsblutung (BoP) nach Gabe von *L. reuteri* wurde ebenfalls in einer Untersuchung an 80 Gingivitispatienten mit kontrolliertem Diabetes Typ 2 gesehen [47]. Da ein nicht oder schlecht kontrollierter Diabetes Typ 2 zu den Risikofaktoren für fortschreitende parodontale Destruktion gezählt wird [48], sind mögliche Wirkungen von Probiotika bei Diabetikern auch in der Zahnheilkunde von besonderem Interesse. Erste Untersuchungen zeigen unter anderem eine verbesserte Sensitivität gegenüber Insulin nach einer Kur mit Probiotika [49,50]. Von daher dürften kontrollierte klinische Studien, in denen der adjuvante Einsatz von Probiotika in der systematischen Parodontitistherapie bei Diabetikern evaluiert wird, in Zukunft von besonderem Interesse sein.

## Ausblick

Auf der Grundlage der aus den vorliegenden Studien vorhandenen Evidenz erscheinen Probiotika als eine sinnvolle Ergänzung zur rein mechanischen Biofilmkontrolle in der parodontalen Prävention und Therapie. Problematische Begleiteffekte wie die Ausbildung von Resistenzen gegenüber Antibiotika sind zurzeit nicht bekannt. Im Vergleich zu anderen unterstützenden Maßnahmen wie dem Einsatz von Lasern oder der photodynamischen Therapie ist der Aufwand relativ gering. Da die Parodontitis eine chronische Erkrankung darstellt und nach jeder Intervention zur Beeinflussung besonders des subgingivalen Biofilms eine Rekolonisierung der parodontalen Tasche zu erwarten ist, wären kontrollierte Studien mit Langzeitbeobachtungen von Patienten in der unterstützenden Parodontitistherapie (UPT) notwendig. Dabei interessiert zum Beispiel eine evidenzbasierte Antwort auf die Frage, wie oft die Gabe von Probiotika zur Aufrechterhaltung des Therapieerfolges wiederholt werden sollte.

\* Laut aktueller Herstellerinformation (Sunstar Deutschland GmbH) wird bei einer fortgeschrittenen Parodontitis die Gabe von 2 Lutschtabletten pro Tag für mindestens 4 Wochen (empfohlen: 12 Wochen) und bei initialer und moderater Parodontitis für mindestens 2 Wochen (empfohlen: 8 Wochen) angegeben [43].

## Literaturverzeichnis:

Prof. Dr. Peter Hahner

ZMK 9 (34), S. 558-561

[1] Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84.

[2] Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000* 2006;42(1):80-87.

[3] Keijser BJ, Zaura E, Huse SM, van der Vossen JM, Schuren FH, Montijn RC, ten Cate JM, Crielaard W. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *J Dent Res.* 2008 Nov;87(11):1016-20.

[4] Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):7-17.

[5] Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, Cobb CM, Rossmann J, Harrel SK, Forrest JL, Hujoel PP, Noraian KW, Greenwell H, Frantsve-Hawley J, Estrich C, Hanson N. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*. 2015 Jul;146(7):508-24.

[6] Jordan AR & Micheelis W (Hrsg.). (2016). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie- (DMS V) Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.

[7] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44.

[8] Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst F, Paster BJ. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol*. 2009 Sep;80(9):1421-32.

[9] Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueredo CM. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol*. 2010 Sep;81(9):1308-16.

[10] Roberts FA, Darveau RP. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):18-27.

[11] Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts*. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):203-17.

[12] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):30-44.

[13] Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol* 2014 Jan;85(1):160-169.

[14] Veloo ACM, Seme K, Raangs E, Rurenga P, Singadji Z, Wekema-Mulder G, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:450-454.

[15] Mahasneh SA, Mahasneh AM. Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dent J (Basel)*. 2017 Sep 27;5(4).

[16] Metchnikoff E (1907): *The prolongation of life. Optimistic studies*. London; Butterworth-Heinemann.

[17] Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Jan-Feb;91(1):6-21.

- [18] Selle K, Klaenhammer TR. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health. *FEMS Microbiol Rev.* 2013 Nov;37(6):915-35.
- [19] Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol.* 1985;30(11-12):791-795.
- [20] Hillman JD, Shivers M. Interaction between wild-type, mutant and revertant forms of the bacterium *Streptococcus sanguis* and the bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in vitro and in the gnotobiotic rat. *Arch Oral Biol.* 1988;33(6):395-401.
- [21] Herrero ER, Slomka V, Bernaerts K, Boon N, Hernandez-Sanabria E, Passoni BB, Quirynen M, Teughels W. Antimicrobial effects of commensal oral species are regulated by environmental factors. *J Dent.* 2016 Apr;47:23-33.
- [22] Teughels W, Kinder Haake S, Sliepen I, Pauwels M, Van Eldere J, Cassiman JJ, Quirynen M. Bacteria interfere with *A. actinomycetemcomitans* colonization. *J Dent Res.* 2007a Jul;86(7):611-7.
- [23] Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, Schepers E, Cassiman JJ, Van Eldere J, van Steenberghe D, Quirynen M. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res.* 2007b Nov;86(11):1078-82.
- [24] Nackaerts O, Jacobs R, Quirynen M, Rober M, Sun Y, Teughels W. Replacement therapy for periodontitis: pilot radiographic evaluation in a dog model. *J Clin Periodontol.* 2008;35(12):1048-1052.
- [25] Ben Taheur F, Kouidhi B, Fdhila K, Elabed H, Ben Slama R, Mahdouani K, Bakhrouf A, Chaieb K. Anti-bacterial and anti-biofilm activity of probiotic bacteria against oral pathogens. *Microb Pathog.* 2016 Aug;97:213-20.
- [26] Samot J, Badet C. Antibacterial activity of probiotic candidates for oral health. *Anaerobe.* 2013 Feb;19:34-8.
- [27] Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.* 2009 Feb 11;9:35. doi: 10.1186/1471-2180-9-35.
- [28] Gupta G. Probiotics and periodontal health. *J Med Life.* 2011 Nov 14;4(4):387-94.
- [29] Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, Tenovuo J. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol.* 2006 Oct;21(5):326-32.
- [30] Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014 Jan;35(1):3-11.

- [31] Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Nov 21;10(1):66-78.
- [32] Campeau JL, Salim SY, Albert EJ, Hotte N, Madsen KL. Intestinal epithelial cells modulate antigen-presenting cell responses to bacterial DNA. *Infect Immun*. 2012 Aug;80(8):2632-44.
- [33] Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*. 2010 Nov 2;2(1):5344.
- [34] İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2015 Jun;86(6):746-54.
- [35] Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan İpci S, Cakar G, Kadir T, Yılmaz S. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42(4):363-72.
- [36] Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013 Nov;40(11):1025-35.
- [37] Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, Pandey R, Mishra A. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract*. 2016 Apr-Jun;5(2):86-93.
- [38] Kozlovsky A, Gordon D, Gelernter I, Loesche WJ, Rosenberg M. Correlation between the BANA test and oral malodor parameters. *J Dent Res*. 1994 May;73(5):1036-42.
- [39] Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2016 May;48:16-25.
- [40] Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Jun;43(6):520-30.
- [41] Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2018 Mar 31:e12338. [Epub ahead of print]
- [42] Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C, Garcia-Sesnich J, Hoare A, Diaz P, Gamonal J. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. *J Appl Oral Sci*. 2018 Jan 18;26:e20170075.

[43] GUM® PerioBalance®: Anwendungsprotokoll – Leitfaden für das Praxisteam ([http://www.gum-professionell.de/fileadmin/uploads/Blog\\_PDFS/GUM\\_PerioBalance\\_USAGE\\_PROTOCOL2017.pdf](http://www.gum-professionell.de/fileadmin/uploads/Blog_PDFS/GUM_PerioBalance_USAGE_PROTOCOL2017.pdf), letzter Zugriff am 15.07.2018)

[44] Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Dec;62(6):495-500.

[45] Kuru BE, Laleman I, Yalnızoğlu T, Kuru L, Teughels W. The Influence of a *Bifidobacterium animalis* Probiotic on Gingival Health: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017 Nov;88(11):1115-1123.

[46] Slawik S, Staufenbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Jul;65(7):857-63.

[47] Sabatini S, Lauritano D, Candotto V, Silvestre FJ, Nardi GM. Oral probiotics in the management of gingivitis in diabetic patients: a double blinded randomized controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr-Jun;31(2 Suppl 1):197-202.

[48] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172.

[49] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, Kolb H, Nowotny P, Burkart V, Zivehe F, Hwang JH, Stehle P, Pacini G, Hartmann B, Holst JJ, MacKenzie C, Bindels LB, Martinez I, Walter J, Henrich B, Schloot NC, Roden M. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1827-34.

[50] Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M, Sohlin M, Bertéus Forslund H, Perkins R, Bäckhed F, Jansson PA. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):579-589.