

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Der Einfluss einer bedarfsorientierten zahnärztlichen
Prophylaxe auf Bakteriämien nach dem Zähneputzen
und systemische Inflammation
bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit
chronischen Nierenerkrankungen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anna Golka, geb. Turnowsky
aus Köln

promoviert am 09. Juni 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. L. T. Weber
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. Dr. med. dent. A. G. Barbe
- (3. Gutachterin oder Gutachter:)

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Lutz T. Weber

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft mit Frau Dr. med. dent. Höfer war ich maßgeblich an der Durchführung der Studie und der Erstellung der im Journal *Pediatric Nephrology* veröffentlichten Arbeit beteiligt. Die Aufschlüsselung der Arbeitsteilung können Sie dem Artikel entnehmen (Abschnitt *Acknowledgements*).

Die im Rahmen der Dissertationsschrift verfasste Einleitung und Diskussion wurde durch mich erstellt und durch Herrn Prof. Weber Korrektur gelesen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Hamburg, den 17.12.2021

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die bei der Erstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Lutz T. Weber bedanken für die ausgezeichnete und stets freundliche und engagierte Unterstützung sowie die jahrelange Begleitung und seinen sehr geschätzten fachlichen Input.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. dent. Karolin Höfer für die Entwicklung des Konzeptes und für ihre Unterstützung, besonders aber nicht ausschließlich hinsichtlich der zahnmedizinischen Aspekte der vorliegenden Arbeit und für die intensive Begleitung bei der Durchführung der Studie.

Die vorliegende Studie wäre auch ohne die Hilfe der weiteren Co-Autor:innen nicht möglich gewesen. Vielen Dank für eure Unterstützung und euer Engagement!

Mein besonderer Dank gilt den Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie den beteiligten Eltern für die Teilnahme an der Studie und den Pflegekräften der Nephrologie für die fürsorgliche Begleitung der Patient:innen. Vielen Dank auch an die Ärzt:innen der Nephrologie, die ebenso unterstützend tätig waren.

Zu den wichtigsten Menschen, die mich in dieser Zeit unterstützt haben, gehört in erster Linie mein Mann, Max. Danke für deinen Zuspruch und deine liebevolle Unterstützung. Außerdem danke ich meinen Freund:innen für die unermüdliche Motivation.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. EINLEITUNG	8
2.1 Chronische Nierenerkrankungen	8
2.2 Kardiovaskuläre Mortalität und chronische Inflammation	10
2.3 Mundgesundheit bei Kindern und Jugendlichen mit CKD	12
2.4 Transiente Bakteriämie nach dem Zähneputzen	14
2.5 Pilotprojekt, Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
3. PUBLIKATION	18
4. DISKUSSION	30
4.1 Einfluss auf die Mundgesundheit	30
4.2 Bakteriämie	32
4.3 Entzündungsparameter	36
4.4 Limitationen der Studie	39
4.5 Fazit	40
5. LITERATURVERZEICHNIS	42

Abkürzungsverzeichnis

BMI	= Body-Mass-Index
CAKUT	= Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract
CKD	= Chronic Kidney Disease
CRP	= C-Reaktives Protein
CVR	= CardioVascular Risk Factor
DAC	= Direct Anaerobic Culturing
dmft	= decayed, missing, filled teeth, erste Dentition
DMFT	= Decayed, Missing, Filled Teeth, zweite Dentition
ESRD	= End-Stage Renal Disease
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
GI	= Gingivaindex
HRQoL	= Health Related Quality of Life
hs-CRP	= high-sensitivity C-Reaktives Protein
hs-IL6	= high-sensitivity Interleukin-6
IL-6	= Interleukin-6
IP	= Intensivprophylaxe
KDIGO	= Kidney Disease Improving Global Outcomes
NHANES	= Third National Health and Nutrition Examination Survey
OHRQoL	= Oral Health Related Quality of Life
PCR	= Polymerase Chain Reaction
PIBI	= Periodontal Inflammatory Burden Index
PBI	= Papillen-Blutungs-Index
QHI	= Quigley-Hein Plaqueindex
RKI	= Robert-Koch-Institut
TAU	= Treatment As Usual
TDI	= Total Dental Index
TNF-alpha	= Tumornekrosefaktor alpha

1. Zusammenfassung

Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) haben nach wie vor ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu systemisch gesunden Gleichaltrigen. Eine der häufigsten Todesursachen stellen kardiovaskuläre Erkrankungen dar, deren Auftreten unter anderem durch persistierende chronische Mikroinflammation begünstigt wird. Entzündliche Erkrankungen wie Gingivitiden tragen zur Aufrechterhaltung des Inflammationsprozesses bei, zum Beispiel indem sie den Übertritt von Bakterien aus dem Mundraum in das Blut der Patient:innen bei alltäglichen Handlungen wie dem Zähneputzen begünstigen.

Um zu untersuchen, ob sich durch eine intensive, bedarfsadaptierte zahnärztliche Prophylaxe die Mundgesundheit der Betroffenen verbessern und so die Bakteriämieinzidenz und der Grad der systemischen Inflammation senken lassen, untersuchten wir 30 chronisch nierenkranke Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 6-26 Jahren. Es erfolgte eine Randomisierung mit Zuteilung zu einer Interventionsgruppe, die eine zahnärztliche Intensivprophylaxe (IP) erhielt, sowie zu einer Kontrollgruppe, die zunächst entsprechend der geltenden Deutschen Richtlinien der Krankenkassen nach Treatment As Usual (TAU) behandelt wurde. Es fanden drei Blutuntersuchungen nach dem Zähneputzen im Abstand von jeweils 10 ± 1 Woche statt, je zu Beginn der Teilnahme, nach Interventionsphase 1 (Interventionsgruppe erhielt IP, Kontrollgruppe erhielt TAU) und nach Interventionsphase 2 (Interventionsgruppe erhielt keine prophylaktischen Maßnahmen mehr, Kontrollgruppe erhielt im Sinne eines Wartelistendesigns eine IP). Dabei wurde unter anderem das CRP (C-reaktives Protein) als proinflammatorischer Marker bestimmt und es erfolgte die Anlage von Blutkulturen.

Durch die Intervention sank der Gingivaindex (GI) in der IP-Gruppe um 90% (GI 0,09; $p=0,001$), was einer fast gänzlich gesunden Gingiva entspricht. Weder die CRP-Werte noch die Bakteriämieinzidenz veränderten sich bei den Teilnehmer:innen während der Studie signifikant. Die Bakteriämieinzidenz, nachgewiesen durch BACTEC™ Blutkulturflaschen, lag nach dem Zähneputzen bei 9,5% und betraf 7 (26%) Teilnehmer:innen. Bei drei der Betroffenen war nach IP keine Bakteriämie mehr nachweisbar, in einem Fall sogar nach TAU. Zwei Patient:innen entwickelten ≥ 10 Wochen nach Beendigung der IP eine Bakteriämie. Insgesamt konnten acht unterschiedliche Bakterienarten nachgewiesen werden.

In unserer Studie gelang es zu zeigen, dass durch intensive, nicht-chirurgische zahnärztliche Intervention die Gingivitisprävalenz von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD deutlich reduziert werden kann. Trotz bisher fehlender statistischer Signifikanz könnte dieser Ansatz dabei helfen, systemische Inflammation und übergeordnet das kardiovaskuläre Risiko der Patient:innen zu senken. Zukünftige Untersuchungen sollten die in dieser Pilotstudie beschriebenen Schwierigkeiten bei ihrer eigenen Durchführung berücksichtigen und sowohl

eine größere Patient:innenkohorte einschließen als auch sensitivere, z.B. molekulare, Nachweismethoden zur Detektion von transienten Bakteriämien nutzen und für ein kontinuierlicheres Monitoring der Laborparameter sorgen.

2. Einleitung

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) sind seltene, aber ernst zu nehmende Krankheiten, bei denen trotz großer Fortschritte in Diagnostik und Therapie ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko für betroffene Kinder und Jugendliche besteht¹. Im Vergleich zur pädiatrischen Allgemeinbevölkerung haben Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz in Europa ein etwa 55-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko². Haupttodesursache stellen kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen dar³. Darüber hinaus kommt es zu zahlreichen weiteren Komorbiditäten wie Anämie, Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Dyslipidämie, Gedeihstörungen und Minderwuchs, Störungen im Phosphathaushalt und Hyperparathyreoidismus¹. Trotz der zahlreichen beteiligten Organsysteme und des komplexen Therapiemanagements sollte die regelmäßige zahnärztliche Vorsorge der Patient:innen ebenfalls Beachtung finden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung möglicher zahnärztlicher Präventionsstrategien für Kinder und Jugendliche mit CKD, um über eine Verbesserung der Mundgesundheit Einfluss auf entzündliche Prozesse im Mundraum und chronische Mikroinflammation zu nehmen. Perspektivisch soll so über die zahnärztliche Behandlung ein weiterer Therapiebaustein in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und somit für die Reduktion des Mortalitätsrisikos etabliert werden.

2.1 Chronische Nierenerkrankungen

Für eine möglichst einheitliche Definition und Einteilung der CKD wird im Allgemeinen die Leitlinie der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zu Evaluation und Management chronischer Nierenerkrankungen herangezogen⁴. Einige Aussagen der Leitlinie werden im folgenden Absatz aufgegriffen. Die KDIGO definiert eine CKD als einen Zustand, in dem über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten eine eingeschränkte GFR (glomeruläre Filtrationsrate) von unter 60 mL/min/1,73 m² vorliegt und/oder eine Albuminurie besteht (≥ 30 mg/24 hours bzw. ≥ 30 mg/g), Tubuluszellen, Erythrozyten-, Leukozyten-, granuliert oder weite Hyalin-Zylinder oder eine große Anzahl dysmorpher Erythrozyten im Urinsediment zu finden sind, es zu Elektrolytstörungen oder anderen Pathologien durch Dysfunktion der renalen Tubuli kommt, in der Bildgebung oder Histologie ein struktureller Nierenschaden nachgewiesen werden kann und/oder nach erfolgter Nierentransplantation. Im Anfangsstadium sind chronische Nierenerkrankungen oft asymptomatisch und in manchen Fällen reversibel, andere können teils raschen Progress zeigen und innerhalb weniger Monate zum vollständigen Nierenversagen führen. Meistens handelt es sich um schleichende Veränderungen über Jahre. Um das Risiko für einen Progress und die allgemeine Prognose der Patient:innen abzuschätzen ist es wichtig, Ursache, erhaltene GFR, Schwere der Albuminurie, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Komorbiditäten und

Folgeerkrankungen, Nikotinkonsum, Adipositas sowie Kontakt zu nephrotoxischen Substanzen zu eruieren.

Die GFR gilt allgemein als bester Marker der Nierenfunktion und lässt sich für Patient:innen älter als 2 Jahre anhand folgender Tabelle in verschiedene Kategorien einteilen:

Tab. 1 Einteilung der Nierenfunktion nach GFR (KDIGO-Leitlinie 2012⁴)

Schweregrad	GFR (mL/min/1,73 m ²)	Beschreibung
G1	≥ 90	normal oder hoch
G2	60-89	leicht vermindert
G3a	45-59	leicht bis mittelstark vermindert
G3b	30-44	mittelstark bis stark vermindert
G4	15-29	stark vermindert
G5	< 15	Nierenversagen

Tab. 2 Schweregrad der Albuminurie (KDIGO Leitlinie 2012⁴)

Schweregrad	Albumin-Ausscheidung (mg/24h)	Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/mmol)	Albumin-Kreatinin-Quotient (mg/g)
A1	< 30	< 3	< 30
A2	30-300	3-30	30-300
A3	> 300	> 30	> 300

Der Einsatz einer Nierenersatztherapie ist notwendig, wenn Zeichen des Nierenversagens wie Serositis, Azidose, Elektrolytverschiebungen oder Juckreiz auftreten, die Kontrolle des Volumenstatus oder des Blutdruckes unzureichend ist, der Ernährungszustand sich verschlechtert und nicht auf Ernährungsinterventionen anspricht oder bei kognitiver Beeinträchtigung durch die Progredienz der Erkrankung. Meistens, aber nicht ausschließlich, handelt es sich hierbei um Patient:innen mit einer GFR zwischen 5-10 ml/min/1,73 m².⁴

Einer der größten Unterschiede zwischen Störungen der Nierenfunktion im Erwachsenen- und im Kindesalter liegt in der auslösenden Grunderkrankung. Im Erwachsenenalter ist Diabetes mellitus die Hauptursache für terminales Nierenversagen und den Beginn einer Nierenersatztherapie⁵, während kongenitale Anomalien der Nieren und des Urogenitaltraktes (CAKUT) in der Altersgruppe von 0-14 Jahren mit über 40% die häufigste primäre Nierenerkrankung repräsentieren^{1,2,6}. Je nach untersuchter Kohorte leidet sogar mehr als die Hälfte der Kinder mit CKD an einer Hypodysplasie, obstruktiven Uropathie oder Refluxnephropathie^{7,8}. Hierbei handelt es sich in der Regel um schleichende Erkrankungen,

bei denen das Endstadium meist erst im Erwachsenenalter erreicht wird, das mittlere Alter bei Beginn der Nierenersatztherapie liegt bei 31 Jahren. Außerdem zeigt sich ein besseres Überleben verglichen mit anderen häufigen nephrologischen Grunderkrankungen, zum Beispiel Glomerulonephritiden, die ca. 15% der pädiatrischen Patient:innen betreffen, oder zystischen Nierenerkrankungen (10% der Patient:innen).^{1,9}

2.2 Kardiovaskuläre Mortalität und chronische Inflammation

Eine der Haupttodesursachen von Patient:innen mit CKD stellen neben Infektionen kardiovaskuläre Erkrankungen dar^{3,10}. Darunter finden sich im Kindes- und Jugendalter vor allem Arrhythmien, plötzlicher Herztod, Erkrankungen der Herzklappen und Kardiomyopathien^{3,10,11}, während im Erwachsenenalter hauptsächlich koronare Herzerkrankungen oder Herzinsuffizienz durch Kardiomyopathie den frühzeitigen Tod verursachen¹². Eine Untersuchung von Chavers et al. an 1454 Kindern mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zeigte eine kardiovaskuläre Mortalität von 31,1%, wovon fast ein Fünftel auf Arrhythmien zurückzuführen war, 11,7% auf Klappenerkrankungen, 9,6% auf Kardiomyopathien und 3% auf plötzlichen Herztod¹⁰. Außerdem stellen Infektionen eine der häufigsten Todesursachen dar, etwa durch Sepsen oder Lungeninfektionen insbesondere bei Patient:innen unter Peritonealdialyse oder nach Transplantation³. In einigen Studien stellen Infektionen sogar die häufigste Todesursache dar, vermutlich aufgrund eines gestiegenen Bewusstseins für die Bedeutung kardiovaskulärer Ereignisse verbunden mit einer besseren Therapie und Erhöhung präventiver Maßnahmen zur Reduktion von entsprechenden Risikofaktoren^{2,13}.

Wendet man den Blick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren (CVR), so muss unterschieden werden zwischen traditionellen und nicht-traditionellen Risikofaktoren. Zu den traditionellen CVR zählen Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Hyperglykämie, Nikotinabusus, körperliche Inaktivität, psychosozialer Stress, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und die linksventrikuläre Hypertrophie. Viele dieser Risikofaktoren lassen sich bereits bei Kindern in den Anfangsstadien der CKD nachweisen.^{12,14,15} So zeigte eine Studie von Wilson et al. an 250 Kindern mit CKD, dass, neben der Hypertonie als häufigste Komorbidität, in 44% der Fälle eine Dyslipidämie vorliegt, 21% eine gestörte Glukosetoleranz zeigen und 15% einen BMI (Body-Mass-Index) über der 95. Perzentile aufweisen. Dreiviertel der Kinder war von mindestens einem dieser Risikofaktoren betroffen, bei 35% lag sogar mehr als ein Risikofaktor vor.¹⁴

Als nicht-traditionelle CVR bezeichnet man Risikofaktoren, die durch die zugrunde liegende CKD bedingt werden. Zu diesen zählen neben Anämie, Proteinurie, verminderter GFR, Störungen im Calcium- und Phosphathaushalt, Hypoalbuminämie, erhöhter Thrombogenität,

Hyperhomocysteinämie und oxidativem Stress auch Infektionen und chronische Inflammation¹².

Insbesondere die chronische Inflammation ist im Rahmen der vorliegenden Studie von Interesse. Die bestehende Mikroinflammation hat multifaktorielle Ursachen, so wird sowohl eine verminderte Clearance proinflammatorischer Cytokine beschrieben als auch deren erhöhte Produktion¹⁶. Metabolische Azidose¹⁷, häufige Infektionen und Thrombosen¹⁸ wirken ebenfalls begünstigend. Es gibt Hinweise, dass CKD eine Darmdisbiose zur Folge hat, die, verbunden mit einer bakteriellen Translokation in den Blutstrom und Produktion kardio- und nephrotoxischer Toxine, ebenfalls zur Aufrechterhaltung der Inflammation beiträgt¹⁹⁻²¹. Sogar dem Fettgewebe wird bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Inflammation eine wichtige Rolle zugeschrieben²². Chronische Inflammation wird in Verbindung mit Phänomenen wie dem Protein-Energy-Wasting bzw. dem Malnutrition-Inflammation-Cachexia-Syndrom beschrieben^{23,24}, es gibt Hinweise, dass proinflammatorische Cytokine zur Entstehung von Anorexie und Depressionen beitragen können^{25,26}, die Erythroproetinproduktion und Stimulationsfähigkeit des Erythropoetins auf Erythrozyten vermindert werden und es zu Störungen im Eisenstoffwechsel kommen kann²⁷⁻³⁰. Stenvinkel et al. fasst in einer seiner Arbeiten zusammen, dass die Cytokine selbst direkt und indirekt Einfluss auf atherogene Prozesse nehmen können, zum Beispiel durch Ablagerung in der arteriellen Wand, Beeinflussung der Lipoproteinstruktur, Förderung der Athero- und Thrombogenese durch Lipoprotein A und Fibrinogen, verminderte Sekretion von Apoprotein E und Kalzifikation vaskulärer Zellen. Indirekte Effekte zeigen sich in der endothelialen Dysfunktion, Insulinresistenz, Steigerung von oxidativem Stress und persistierenden Infektionen.³¹

Bereits vor mehr als 20 Jahren konnte eine Verbindung zwischen der hohen Mortalität und erhöhten Entzündungsparametern im Blut der Patient:innen belegt werden³². Stenvinkel et al. untersuchten 109 Erwachsene mit ESRD (End-Stage Renal Disease) und konnten zeigen, dass diese im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe neben einer Inflammationsreaktion mit erhöhten CRP-Werten (32% der Patient:innen zeigten ein CRP \geq 10 mg/l) eine erhöhte intima-media area (18,3 mm², systemisch gesunde Kontrollgruppe: 13,2 mm²), sowie eine vermehrte Plaquebildung in der Carotis aufwiesen. Zusätzlich galten 44% der untersuchten Patient:innen als unterernährt. In dieser speziellen Untergruppe zeigten sich die Effekte noch deutlicher: das CRP war höher (23 mg/l), die intima-media area maß durchschnittlich 20,2 mm² und es fanden sich mehr Carotidplaques (betroffen waren 90% der unterernährten Patient:innen, 60% der gut ernährten ESRD Patient:innen, 32% der gesunden Kontrollen). Die Autoren schlussfolgerten, dass Malnutrition, Inflammation, oxidativer Stress und genetische Komponenten einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Atherosklerose in der CKD-Population haben.³² Zoccali et al. fanden in einer weiteren Studie bei 62% der teilnehmenden chronischen Dialysepatient:innen CRP-Werte $>$ 5 mg/l. Außerdem zeigte sich auch hier eine positive

Korrelation zur Atherosklerose der A. Carotis.³³ Auch bei jungen Erwachsenen mit Beginn der CKD im Kindesalter konnte eine starke Assoziation zwischen CRP-Werten ≥ 5 mg/l und Verkalkungen der Koronararterien gezeigt werden, die in dieser Population bereits bei 92% der Betroffenen nachweisbar waren.³⁴

Insbesondere CRP und Interleukin-6 (IL-6) kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle zu, da sie als zuverlässigste Biomarker gelten, um das kardiovaskuläre Outcome vorherzusagen³⁵. Welches Serumlevel als normwertig und harmlos anzusehen ist, bleibt allerdings weiterhin unklar. Im Allgemeinen gilt ein CRP-Wert < 1 mg/l als unbedenklich, im Bereich zwischen 1-3 mg/l liegt ein moderates Risiko vor und ab 3 mg/l kann man von einem hohen kardiovaskulären Risiko sprechen. Das relative Risiko ist hier doppelt so hoch wie bei Patient:innen im unteren Bereich.^{36,37}

Mit der Identifikation chronischer Inflammation als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wird es möglich, das Mortalitätsrisiko auf der Basis proinflammatorischer Biomarker einzuschätzen, es eröffnet aber auch neue Angriffspunkte für antiinflammatorische Therapieansätze³⁸⁻⁴⁰. Nach einer Nierentransplantation sind sowohl proinflammatorische Biomarker wie IL-6, CRP und TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha) als auch Marker des oxidativen Stresses rasch und deutlich rückläufig. Vor allem für Patient:innen, bei denen eine Nierentransplantation keine zeitnahe Option ist, gilt es, andere Ansatzpunkte zu nutzen, um das Mortalitätsrisiko zu senken. Dai et al. fassen in einer ihrer Arbeiten zusammen, dass neben direkten antiinflammatorischen Therapieansätzen auch Lifestyle-änderungen (Gewichtsabnahme, ausgewogene Ernährung, ausreichend körperliche Aktivität), die optimale Behandlung von Komorbiditäten (z.B. Herzerkrankungen oder persistierende Infektionen) und die optimale Anpassung der Dialysebedingungen (Membranen, Dialysatflüssigkeit, Katheter, verbesserte Entfernung von Toxinen, Cytokinen und weiteren inflammatorischen Mediatoren) wichtige Therapiebausteine sind⁴¹.

Da chronische Inflammation einen wichtigen Einflussfaktor in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität darstellt, gilt es, weitere Angriffspunkte zu finden. Ein hierbei unterschätzter Faktor könnte die Mundgesundheit von Patient:innen mit CKD sein, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Inflammation beiträgt und entsprechend einen möglichen weiteren Baustein bei Prävention und Therapie darstellen könnte.

2.3 Mundgesundheit bei Kindern und Jugendlichen mit CKD

Im Vergleich zur pädiatrischen Allgemeinbevölkerung zeigen Kinder und Jugendliche mit CKD eine deutlich schlechtere Mundgesundheit⁴²⁻⁴⁶. Eine Untersuchung von Andaloro et al. zeigt, dass viele Kinder mit CKD ihre Zähne nicht täglich putzen (38,5 % der Teilnehmer:innen, in der Gruppe der systemisch Gesunden 23 %), nur 26,2 % putzten sich zweimal am Tag die

Zähne (systemisch Gesunde: 37,7 %) ⁴⁷. Bei mehr als der Hälfte der pädiatrischen CKD Patient:innen zeigen sich schwerwiegende orale Entzündungen, die bei gesunden Kindern fast gar nicht beobachtet werden. ⁴² In einer Studie von Nakhjavani et al. zeigten von 53 Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz sogar alle eine Entzündung des Zahnfleisches ⁴⁸. Darüber hinaus ist die Prävalenz von Plaque-Ansammlungen, Attachmentverlust, Zahnschmelzhypoplasien und Zahnfleischblutungen oder Zahnfleischhyperplasien deutlich höher als bei systemisch gesunden Vergleichspersonen ⁴²⁻⁴⁶. Als signifikante Einflussfaktoren gelten zum Beispiel die Dialysedauer, das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz und die Therapie mit Medikamenten wie Azathioprin, Atenolol und Nifedipin. Patient:innen unter oder kurz vor Dialyse zeigen vermehrt Plaqueansammlungen, während nach Nierentransplantation verbunden mit einer entsprechenden Medikation die Prävalenz von Gingivahyperplasien stark ansteigt. ⁴⁶

Im Kontrast dazu ist die Kariesprävalenz gemessen am DMFT/dmft-Index (decayed, missing, filled teeth, erste (dmft) bzw. zweite Dentition (DMFT)) bei Patient:innen mit CKD deutlich geringer, selbst wenn die Nierenfunktion abnimmt ^{46,48}. In einer Studie von Silva et al. zeigte sich außerdem, dass das Ausmaß des Kariesbefalles bei CKD-Patient:innen deutlich geringer war, als in der Kontrollgruppe (CKD: 0 % schwere Karies, Kontrollgruppe: 28 % schwere Karies) ⁴². Ein wichtiger Einflussfaktor scheint die veränderte Speichelzusammensetzung zu sein. Bei Patient:innen mit CKD liegt der pH-Wert des Speichels in einem alkalischeren Bereich als bei systemisch Gesunden, da durch die verminderte GFR die Exkretion von Stoffwechselabfallprodukten abnimmt. Harnstoff- und Phosphatgehalt im Blut nehmen zu. Der alkalische pH-Wert und der antimikrobiell wirkende erhöhte Harnstoffgehalt könnten einen protektiven Effekt gegenüber der Demineralisation des Zahnschmelzes haben. ^{45,48,49} In einer Untersuchung von Al-Nowaiser et al. lag der pH-Wert des Speichels mit 6,4 bei nierenkranken Kindern im höheren Bereich als in der Kontrollgruppe (pH 5,6) mit einem deutlich höheren Harnstofflevel von 11,6 mmol/l (Kontrollgruppe 3,6 mmol/l). ⁴⁵

Der schlechte Mundgesundheitszustand der Patient:innen hat außerdem einen negativen Einfluss auf die HRQoL (Health Related Quality of Life) und die OHRQoL (Oral Health Related Quality of Life), insbesondere wenn gingivale Entzündungen vorliegen ⁴².

Im Allgemeinen verbessert sich die orale Gesundheit nach Nierentransplantation. In einer longitudinalen Follow-up Studie an Erwachsenen zeigte sich, dass nach erfolgreicher Transplantation der Mundgesundheitszustand, gemessen vor allem anhand des TDI (total dental Index) und des PIBI (periodontal inflammatory burden Index), deutlich besser ausfiel und auch die Parodontaltaschen weniger tief waren im Vergleich zum Zustand vor Transplantation. ⁵⁰ Befragt man die Betroffenen nach erfolgter Nierentransplantation zur OHRQL, geben viele eine subjektive Verbesserung an, auch wenn vor allem Symptome wie eine vorwiegend medikamentös bedingt auftretende Xerostomie die Patient:innen

beeinträchtigen. Andere häufig genannte Symptome sind Brennen im Mund, Dysphagie und Störungen im Geschmacksempfinden.⁵¹

Die schlechte Mundgesundheit der Patient:innen mit einer deutlich erhöhten Prävalenz von Entzündungen im Mundraum stellt einen wichtigen, wenn auch häufig unterschätzten, Einflussfaktor auf chronische Inflammation dar^{52,53}.

Am besten untersucht ist hier der Einfluss von Parodontitis. Eine Analyse der NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) Daten der US-amerikanischen Bevölkerung zeigte eine positive Assoziation zwischen der Schwere der Parodontitis und einem erhöhten CRP-Level⁵⁴. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patient:innen mit Parodontitis durchschnittlich ein um 1,56 mg/L höheres Serum-CRP vorliegt⁵⁵. Cholewa et al. untersuchten 128 erwachsene Hämodialyse-Patient:innen. Es zeigte sich, dass über 60% der Patient:innen zusätzlich eine Gingivitis hatten, die mit einem durchschnittlichen CRP von 12,12 mg/L einherging. Bei moderater bis schwerer Parodontitis, die auf 36,9% der Patient:innen zutraf, lag das Serum-CRP mit 15,36 mg/L etwas höher. Die Autor:innen betonen allerdings auch den signifikanten Zusammenhang zwischen Serum-CRP, Alter und verminderter Anzahl der Zähne, der ebenso in der Interpretation anderer Studien beachtet werden sollte.⁵⁶ In der Studie von Loos et al. zeigten sich deutlich niedrigere CRP-Werte, hier wiesen Patient:innen ohne parodontale Erkrankung ein CRP von 0,9 mg/L auf, bei generalisierter oder lokaler Parodontitis stieg das CRP an (1,45 mg/L bzw. 1,3 mg/L)⁵⁷.

Auch andere Biomarker wie IL-6, TNF-alpha und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wurden untersucht und waren bei den entsprechenden Proband:innen erhöht^{57,58}. Außerdem zeigte sich bei Patient:innen nach Nierentransplantation mit Periodontitis ein deutlich erhöhtes hs-CRP (high-sensitivity CRP) sowie Mortalitätsrisiko⁵⁹. Noack et al. fanden ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang, vor allem, wenn zusätzlich der Nachweis von subgingivalen Mikroorganismen wie *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter recta* oder *Bacteroides forsythus* gelang⁶⁰. Abgesehen von einem Einfluss der Mundgesundheit auf die proinflammatorischen Mediatoren im Serum konnte auch ein Einfluss auf die intima-media-area gezeigt werden⁶¹⁻⁶³.

Die gesammelten Erkenntnisse legen nahe, dass die zahnärztliche Prophylaxe in der multiprofessionellen Betreuung und Behandlung von Patient:innen mit CKD einen besonderen Stellenwert einnehmen sollte. Zahnmediziner:innen müssen in der Behandlung nierenkranker Patient:innen auf die krankheitsspezifischen Anforderungen eingehen, um die allgemeine Mundgesundheit der Patient:innen nachhaltig zu verbessern.

2.4 Transiente Bakteriämie nach dem Zähneputzen

Einen wichtigen Aspekt in der Beziehung zwischen parodontalen Erkrankungen und kardiovaskulärer Morbidität stellen transiente Bakteriämien dar, bei denen es sich um zeitweilig nachweisbare Einschwemmungen von Bakterien in den Blutkreislauf handelt.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich mit dem Thema transienter Bakteriämien nach oraler Manipulation beschäftigt und so auch die Grundlage für das vorliegende Projekt geschaffen. Im Mundraum konnten über 700 verschiedene Bakterienarten identifiziert werden. Davon finden sich bei jedem Individuum etwa 100-200 verschiedene Spezies. Einfluss darauf, welches Bakterium gefunden wird, hat zum einen der untersuchte Bereich im Mundraum (einige Bakterien sind vor allem in den Parodontaltaschen, auf der Zunge oder der Mundschleimhaut zu finden) aber auch die Mundgesundheit. So finden sich bestimmte Bakterien in kariösen Läsionen oder bevorzugt bei Infektionen.⁶⁴

Es gibt Hinweise, dass diese Bakterien der Mundflora sowohl während invasiver zahnärztlicher Prozeduren wie etwa Zahnextraktionen, als auch während alltäglicher Routineaktivitäten wie dem Zähneputzen oder der Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide ins Blut übertreten können, mit einer Prävalenz von bis zu 78%⁶⁵. Ein Übertritt der Bakterien in den Blutstrom der Patient:innen ist über verschiedene Wege möglich. So stellen periapikale Läsionen eine mögliche Eintrittspforte dar. Bakterien können zudem über den Wurzelkanal der Zähne und die alveolaren Blutgefäße, aber auch über das Übergangsepithel und die Kapillaren im gingivalen Bindegewebe in den Blutstrom übertreten. Es scheint daher nicht verwunderlich, dass sowohl schlechte Mundgesundheit (z.B. bei Zahnfleischentzündungen) verbunden mit einer Schwächung der physischen Barriere zwischen Mundraum und Blutstrom als auch das Ausmaß traumatischer Läsionen mit dem Risiko transienter Bakteriämien korrelieren.⁶⁶

Liegt eine orale Erkrankung vor, verändert sich auch die Zusammensetzung des bakteriellen Biofilms und die Prävalenz von Keimen mit speziellen Virulenzfaktoren, die bei Irritation und Disruption im Mundraum den Übergang in den Blutstrom der Patient:innen erleichtern⁶⁶⁻⁶⁸. Vor allem Plaque-Ansammlungen und ein hoher Grad an gingivaler Entzündung scheinen einen Einfluss zu haben⁶⁹.

Insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten infektiöser Endokarditiden spielt der Übertritt von oralen Keimen in die Blutbahn eine bedeutsame Rolle. Für kardial vorerkrankte Kinder schien es sinnvoll, vor chirurgischen zahnärztlichen Eingriffen eine antibiotische Prophylaxe durchzuführen, um einem Übertritt oraler Keime während der Prozedur zu verhindern. Der intensive Diskurs zur dieser Thematik führte jedoch zu dem Schluss, dass das Risiko eine infektiöse Endokarditis zu entwickeln durch seltene aber traumatische zahnärztliche Eingriffe mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer transienten Bakteriämie eine antibiotische Prophylaxe nicht per se rechtfertigt. Alltägliche Routineaktivitäten wie Zähneputzen oder die Anwendung von Zahnseide seien zwar weniger traumatisch und gingen daher in der Regel mit einem niedrigeren Risiko für eine Bakteriämie einher, überstiegen in ihrer Frequenz aber deutlich die zahnärztlichen Eingriffe. Entsprechend entschied man sich dazu, eine antibiotische Prophylaxe bei zahnärztlicher Behandlung nur

noch in besonderen Risikopopulationen durchzuführen, um bei besonders gefährdeten Patient:innen das Endokarditisrisiko möglichst gering zu halten.⁷⁰

Eine der größten Studien zu odontogenen Bakteriämien bei Kindern wurde von Roberts et al. 1997 publiziert. Untersucht wurden 735 Kinder im Alter zwischen 2-16 Jahren, die sich unterschiedlichen Prozeduren der konservierenden Zahnheilkunde unterzogen. Er entnahm sowohl vor Intervention als auch 30 Sekunden danach Blutkulturen, um zu untersuchen, inwieweit die zahnärztliche Manipulation eine Bakteriämie provoziert. Vor der jeweiligen Prozedur zeigten 9,4% der Patient:innen eine positive Blutkultur, hinterher lag die Inzidenz der Bakteriämien deutlich höher. So ließ sich zeigen, dass nicht nur Zahnextraktionen ein Bakteriämierisiko bergen, sondern auch Zahnpolitur (24,5% der Fälle), intraligamentale Injektionen (96,6%), das Anlegen eines Kofferdams (29,4%) oder einer Matrize (32,1%) und auch Zähneputzen (38,5%). Insbesondere Bakterien aus der Gruppe der Viridans-Streptokokken, die sowohl einen Teil der Mundflora darstellen als auch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung infektiöser Endokarditiden spielen, konnten in mehr als 50% der positiven Fälle identifiziert werden.⁷¹ In der Regel werden Keime bereits innerhalb von 15 Minuten nach der Intervention vom Immunsystem beseitigt⁷². Auch wenn dieser Vorgang auf gesunde Individuen keinen nennenswerten Einfluss zu haben scheint⁶⁸, gibt es abgesehen von dem erhöhten Risiko für Endokarditiden Fallberichte über weitere schwerwiegende systemische und Endorgan-Infektionen mit Bakterien oralen Ursprungs. Es konnte gezeigt werden, dass Bakterien der Mundflora wie *S. sanguis* Thrombosen der Herzkranzgefäße und die Entstehung von Myokardinfarkten begünstigen können⁷³ und es gelang der Nachweis oraler Keime in atheromatösen Plaques und Aortenaneurysmen^{74,75}. Parahitayawa et al. beschäftigten sich eingehend mit den zwischen 1966-2007 erschienenen Studien zum Thema systemischer Effekte odontogener Bakterien. So beschreibt die Publikation mehrere Fallstudien, in denen bei Patient:innen mit Endorganinfektionen, insbesondere mit Infektionen und Abszessen im zentralen Nervensystem, im Skelettsystem, den Atemwegen, in der Schwangerschaft und Septikämien, Keime oralen Ursprungs nachgewiesen werden konnten.⁶⁶ Abseits der infektiösen Endokarditis gibt es zahlreiche Studien zum Einfluss der Zahngesundheit auf das Atheroskleroserisiko und die kardiovaskuläre Mortalität der Bevölkerung. Ein positiver Zusammenhang scheint biologisch plausibel und wird von vielen Autor:innen beschrieben. Ein zweifelloses, kausales Zusammenspiel zwischen beiden Erkrankungen ließ sich allerdings bisher nicht belegen.⁷⁶⁻⁷⁸

Ein direkter Vergleich der Studien, die zu Bakteriämien nach dem Zähneputzen durchgeführt wurden, fällt außerordentlich schwer. Dies liegt vor allem am sehr unterschiedlichen Patient:innenkollektiv, den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten der Blutproben und der Wahl der mikrobiologischen Nachweismethoden.

2.5 Pilotprojekt, Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Pilotprojekt zur vorliegenden Studie wurde durch Frau Dr. Höfer im Rahmen ihrer Dissertation unter dem Titel „Der Einfluss der Mundgesundheit auf das Bakteriämierisiko herzkranker Kinder“ an der Uniklinik in Köln durchgeführt. Damals wurden 14 Kinder zwischen 2-17 Jahren mit angeborener kardiologischer Erkrankung, die sich in Behandlung der Kinderkardiologie an der Uniklinik Köln befanden, in die Studie eingeschlossen. Gekoppelt an einen kardiologischen Eingriff fand nach zahnärztlichem Screening eine Blutentnahme nach dem Zähneputzen statt, um mittels BACTEC™-Kulturen eine mögliche transiente Bakteriämie bei den Patient:innen nachzuweisen. Nach Erreichen eines karies- und gingivitisfreien Mundraumes durch zahnärztliche Behandlung erfolgte eine abschließende, zweite Blutentnahme nach dem Zähneputzen. Vor Intervention fanden sich bei einem Viertel (3/14) der Teilnehmer:innen Bakteriämien nach dem Zähneputzen. Nach zahnärztlicher Intervention mit erfolgreicher Wiederherstellung eines gesunden Mundraumes konnte keine Bakteriämie nach dem Zähneputzen nachgewiesen werden. So konnte gezeigt werden, dass eine intensive prophylaktische zahnärztliche Intervention in interdisziplinärer Zusammenarbeit sowohl die Mundgesundheit deutlich verbessern als auch das Bakteriämierisiko senken kann.⁷⁹

Die Ergebnisse dieses Projektes rechtfertigten die Entwicklung der vorliegenden Studie um zu prüfen, ob analog zu kardial vorerkrankten Patient:innen auch bei Kindern und Jugendlichen mit CKD eine intensive bedarfsadaptierte zahnärztliche Prophylaxe die Mundgesundheit wiederherstellen und das Bakteriämierisiko senken kann. Darüber hinaus wurde bereits dargelegt, dass der schlechte Mundgesundheitszustand der Patient:innen insbesondere in Bezug auf Entzündungen im Mundraum das chronische Inflammationssyndrom begünstigt und somit als potentieller CVR infrage kommt. Deshalb galt es, im Rahmen der Studie anhand von proinflammatorischen Biomarkern zu prüfen, ob in multiprofessioneller Zusammenarbeit das chronische Inflammationssyndrom positiv beeinflusst und so perspektivisch die kardiovaskuläre Mortalität der Patient:innen gesenkt werden könnte. Der Hauptfokus lag dabei auf der Durchführbarkeit des entwickelten Prophylaxekonzeptes an einer möglichst realitätsnahen Kohorte von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD.

3. Publikation

Pediatric Nephrology
https://doi.org/10.1007/s00467-021-05153-1

ORIGINAL ARTICLE



The impact of a needs-oriented dental prophylaxis program on bacteremia after toothbrushing and systemic inflammation in children, adolescents, and young adults with chronic kidney disease

Karolin Höfer¹ · Anna Turnowsky² · Rasmus Ehren² · Christina Taylan² · Georg Plum³ · Hanna Witte¹ · Michael J. Noack¹ · Lutz T. Weber²

Received: 27 January 2021 / Revised: 7 May 2021 / Accepted: 20 May 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Background Chronic kidney disease (CKD) still leads to high mortality rates, mainly due to cardiovascular disease. One important influencing factor is persisting low-grade chronic inflammation partly maintained by gingivitis that favors transient bacteremia during daily activities such as toothbrushing.

Methods To examine whether intensive dental prophylaxis can restore oral health, reduce the prevalence of bacteremia and degree of systemic inflammation indicated by CRP levels, we conducted this pilot study examining 30 CKD patients aged 6–26 years, 15 receiving intensive prophylaxis (IP), 15 receiving treatment as usual (TAU) serving as control group. There were three appointments for examination, each 10 ± 1 weeks apart (at baseline, after intervention periods one and two, when TAU also received IP, and the IP group stopped prophylaxis).

Results The gingival index (GI) in the IP group decreased by 90% (GI 0.09; p=0.001), resulting in almost healthy gingiva. There was no significant change in CRP or prevalence of bacteremia. General prevalence of bacteremia after toothbrushing was 9.5% affecting 7 (26%) of the participants. In three participants, bacteremia dissolved after IP, in one after TAU. Two patients developed bacteremia ≥ 10 weeks after ending IP. We identified eight different bacterial species.

Conclusions We were able to show that IP can effectively treat gingivitis. It might be a promising approach to reduce systemic inflammation and subsequently lower premature cardiovascular disease, despite the lack of statistical significance. Future research requires a larger patient cohort to enable matched treatment groups with long-term follow-up and molecular detection methods for bacteremia.

Keywords Dental prophylaxis · Bacteremia · Inflammation · Toothbrushing · Renal insufficiency · Chronic · Oral health

Karolin Höfer and Anna Turnowsky contributed equally to this work.

✉ Karolin Höfer
karolin.hoefer@uk-koeln.de

¹ Department of Operative Dentistry and Periodontology, Center of Dental Medicine, University of Cologne, Kerpener Strasse 32, D-50931 Cologne, Germany

² Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

³ Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

Introduction

Despite extensive progress in the treatment of patients affected by chronic kidney disease (CKD), morbidity and mortality still remain unacceptably high [1]. One of the major causes of death is cardiovascular diseases (CVD) [2, 3].

Highest mortality rates in patients on chronic dialysis have been linked to increased inflammatory blood markers for more than 20 years now [4]. In past research concerning the most reliable biomarkers to predict cardiovascular outcome and mortality in CKD patients, the best evidence has been found for C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) [5]. There is evidence that elevated CRP levels ≥ 5 mg/l are

Published online: 23 July 2021

Springer

strongly associated with calcification of coronary arteries and aorta, which are already present in up to 92% of young adults with childhood-onset chronic kidney failure [6].

Among other factors, poor oral health in patients suffering from CKD is one important, yet often underestimated, source of chronic inflammation [7, 8]. Examining the oral condition in patients with CKD, studies demonstrate there is a much higher prevalence of gingivitis, plaque accumulation, attachment loss, enamel hypoplasia, and gingival bleeding or gingival hyperplasia compared to systemically healthy controls whereas caries prevalence remains low, even when kidney function decreases [9, 10].

There is strong evidence that oral bacteria pass to the patients' blood not only during invasive dental procedures such as tooth extractions, but also due to daily routine activities such as toothbrushing or flossing, with a bacteremia risk of up to 78% [11]. Children requiring conservative dental restorations show 38.5% bacteraemia after toothbrushing. Viridans streptococci, part of the oral cavity and playing a role in the development of infective endocarditis, could be detected in more than 50% of the samples [12]. Within 15 min after dental intervention, the immune system of healthy patients eliminates the bacteraemia [13].

Bacteria can enter the bloodstream through different pathways. They can enter via periapical lesions via the root canal or through the transitional epithelium passing the gingival tissue. Therefore, it seems plausible that poor oral health (e.g., gingivitis) and trauma during dental intervention correlates with the risk for bacterial transfer [14].

In addition to increasing the risk for bacterial translocation, poor oral health also contributes to the development and preservation of chronic systemic inflammation. In their meta-analysis, Paraskvas et al. stated that patients with periodontitis showed an increase in CRP by an average of 1.6 mg/l [14]. There are further studies demonstrating the correlation between poor oral health and increased intima media thickness as an example of the link between oral and cardiovascular pathology [15, 16].

Taking into account all these factors, the development of interventional studies to examine the effect of restoring oral health on systemic inflammation is necessary. Some argue that non-surgical dental intervention can restore oral health but has no significant impact on systemic inflammation [17, 18] while others observe a decrease in high sensitivity CRP (hsCRP) [19, 20]. Tonetti et al. demonstrated that intensive periodontal care initially results in an increase of proinflammatory biomarkers such as CRP and IL-6 combined with a decline in endothelial function, but that there is a significant positive impact on these factors 60 days after treatment. They state that there is a positive correlation between the degree of improvement in oral health with the improvement of inflammatory condition and endothelial function, so dental care becomes a promising approach in improving long-term morbidity and mortality [21].

We hypothesized that an adequate demand-based dental prophylaxis could not only restore poor oral health in patients with CKD but also lower the prevalence of transient bacteremia after toothbrushing and proinflammatory biomarkers seen as parameters of systemic microinflammation. Designing a pilot study, the main focus was on feasibility of our approach in a real-world cohort of patients with CKD.

Methods

Study design and study group

This interventional pilot study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany, and recorded at The German Clinical Trials Register, registration number DRKS00010580. Written informed consent was obtained by the parents/legal guardians and, if appropriate, by the participants themselves.

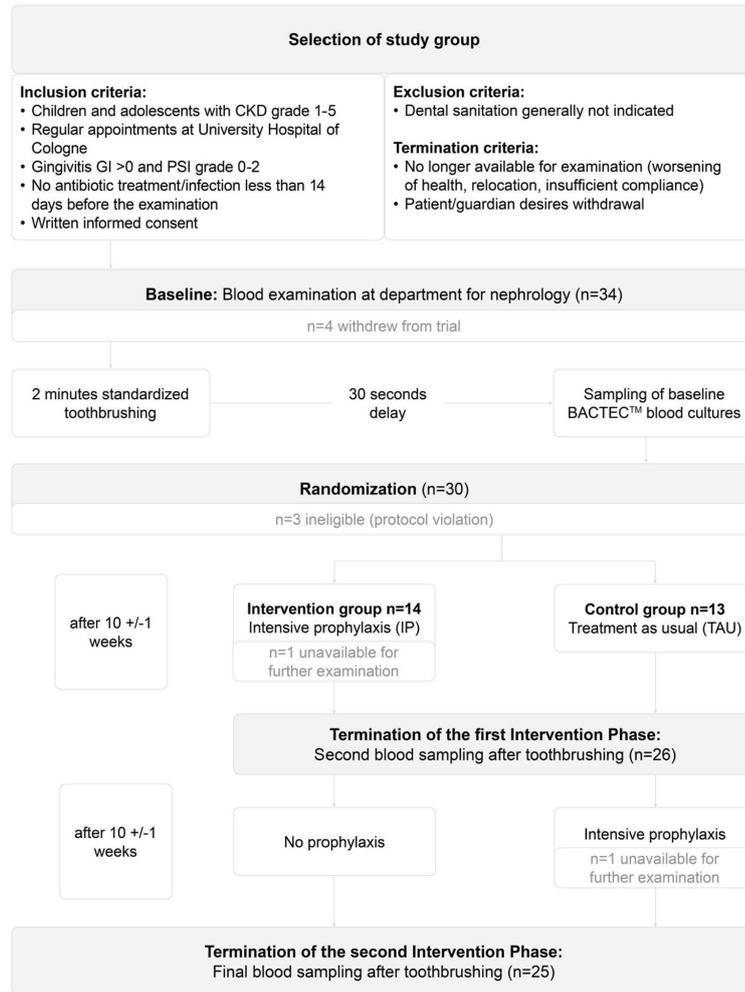
We performed a prospective exploratory single-center randomized controlled trial comparing an intensive and demand-related dental prophylaxis program *versus* standard prophylactic dental procedure as currently supported by the German statutory health insurance (Fig. 1). According to the study protocol, the intended treatment period for each patient was 18 to 22 weeks with blood examinations at baseline, 10 ± 1 weeks after randomization (i.e., upon termination of intervention period 1), and another 10 ± 1 weeks later upon termination of intervention period 2.

During the study period from July 2016 to August 2019, we enrolled 34 patients aged 6–26 years at University Hospital of Cologne. We included patients with CKD stages 1–5 according to KDIGO classification [22], conservatively treated as well as already transplanted or dialyzed patients. Any sign of acute infection and/or fever or antibiotic treatment in the last 14 days before participation was an exclusion criterion. Concerning the oral conditions, gingiva index (GI) > 0 and a periodontal screening index (PSI) 0–2 were required. The participants had to be appropriate for dental sanitation. They had the opportunity to stop participating at any time point, if desired. Furthermore, participation ended when the patients were no longer available for examination, e.g., due to worsening of their health status, relocation, or insufficient compliance in realizing appointments.

Randomization and dental intervention

The clinical exploratory trial consisted of two intervention periods (Fig. 1). The first appointment marked the baseline for every participant: their teeth were professionally brushed for 2 min by one of the investigators; 30 s later, blood was collected for blood culture analysis in aseptic technique and further processed. Afterwards, participants were randomly

Fig. 1 Study design, exploratory randomized controlled trial to evaluate the effect of intensive dental prophylaxis on the prevalence of transient bacteremia after toothbrushing and proinflammatory biomarkers in children, adolescents, and young adults with CKD



assigned to either control or intervention group supported by the web-based registration and randomization system TENALEA. To achieve an appropriately random distribution, pseudo-random numbers via computer simulation with permuted 1:1 blocks of variable length assigned patients to intensive prophylaxis (IP) or treatment as usual (TAU) group.

The control group started with one session TAU comparable to their statutory health insurance supply. The intervention group received a needs-oriented step-by-step program for IP that was based on the plaque control program by Axelsson et al. [23]. Determined by their individual need for support, they received weekly appointments at the beginning of the

intervention, each of them taking around 30 min, until restoration of oral health. At first, the individual oral situation and need for dental prophylaxis and treatment were evaluated by dental indices such as gingival index (GI), papillary bleeding index (PBI), Quigley-Hein plaque index (QHI), and DMFT/dmft index (*decayed/missing/filled teeth-index, permanent (DMFT), or primary dentition (dmft)*); gives a measure of oral health status). Nutrition counseling concerning cariogenic aspects in close consultation with the nephrological nutritionist and advice on oral hygiene were given. Carious lesions were restored, if necessary. During the second appointment, participants underwent professional dental cleaning

(PDC). The third and fourth treatment included PDC and additional prophylaxis measures. Dental indices were reevaluated at every appointment. 10 ± 1 weeks after the baseline visit, the first intervention period terminated with a second blood examination after toothbrushing pursuant to the approach described above. Then, IP group ended the intensive treatment while the participants in TAU group received a singular intensive prophylaxis session: PDC as well as prevention measures. The waiting list control design was used for ethical reasons, so patients in the TAU group were not disadvantaged. Another 10 ± 1 weeks later, the second intervention period terminated with a third blood examination after toothbrushing pursuant to the approach previously described. Apart from the repeatability of measures in TAU group, this examination also served to evaluate the sustainability of the effects of intensive treatment given to IP group during the first intervention period.

Collection and microbiological analysis of the blood cultures

Participants provided blood samples at three different visits (Fig. 1). For microbiological analysis, we decided to use the BD BACTEC™ Automated Blood Culture System (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) as it is still the standard method for bacterial detection in German hospitals and was already used in previous studies on transient bacteremia [11, 12, 24–26], providing a fast way to detect vital bacteria. Bacteremia as detected by the blood culture bottles was the primary outcome variable.

Patients' teeth were brushed by the investigator for 120 s using a smear layer of Dentagard® toothpaste (Colgate-Palmolive, New York, NY) and the powered toothbrush Oral-B Professional Care Triumph R® (Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH). The brushing technique was standardized, especially regarding the contact pressure and time per quadrant supported by vibration and visual signs given by the Oral-B® toothbrush, to ensure comparability within the patient cohort. Another 30 s after brushing, aseptic blood sampling was performed according to the recommendations of the Robert-Koch-Institute (RKI), Berlin, Germany [27–29]. For ethical reasons, the study-related blood sampling was always linked to an independently necessary blood examination of nephrological indication. After standardized toothbrushing and the delay time of 30 s, 16 ml of blood was taken and immediately split into two samples: 8 ml to inoculate the anaerobic bottle, another 8 ml for the aerobic one. After an incubation time of up to 14 days, the positive cultures indicated by change of fluorescence were further analyzed to identify the organisms.

CRP and hsCRP

To examine the impact of an intensive oral prophylaxis not only on the oral health of the participants, but also on their chronic inflammatory syndrome, CRP collected from patients' records at the three different time points ± 5 days served as an additional outcome variable.

The collected data contained the commonly measured CRP, detecting elevated levels from 3 mg/l, and for some patients the even more precise hsCRP, allowing for a detection from 0.6 mg/l. A level of ≥ 3 mg/l is sufficient to identify patients with a highly increased cardiovascular risk, whereas inclusion of hsCRP allows conclusions on patients with a potential intermediate or low risk [30].

In addition to CRP/hsCRP, we collected data for the analysis of serum albumin, creatinine and 25-hydroxycholecalciferol (25-OH-vitamin D) at the three different time points to assess changes in nutritional status, kidney function, or calcitropic hormone axis.

Statistical analysis

The results were analyzed using SPSS statistical software, version 24.0 for Mac OS. For baseline comparison, t-test was used to assess continuous variables controlled for normal distribution by Shapiro–Wilk and Levene's test (age, GFR, GI). Continuous parametric data was compared by Mann–Whitney-U test (PBI, QHI, DMFT/dmft). In case of binary data (sex, primary disease, therapy, medication), Fisher's exact test was performed.

To evaluate the prevalence of bacteremia after toothbrushing, between-group differences were assessed for significance by Fisher's exact test and within-group differences by Cochran's Q and McNemar tests.

Concerning the CRP level, values were determined as "increased" (CRP ≥ 3 mg/l) or "not increased" (CRP < 3 mg/l). The resulting binary data was treated according to blood culture analysis (Fisher's exact test, Cochran's Q test, McNemar test). For further metric analysis, we used the more precise hsCRP values. Values defined as " < 0.6 mg/l" were reduced to a mean value of 0.3 mg/l to prevent the overestimation of inflammation. Values indicated as " < 3 mg/l" were not considered to be sufficiently specific and were excluded from this analysis. Additionally, the difference in hsCRP between visits was calculated. Resulting nonparametric data was analyzed by Mann–Whitney-U test and parametric values by t-test for independent samples. Furthermore, Friedman and Wilcoxon rank-sum tests were performed to detect significant changes within groups. The same methods were used regarding the available data for serum albumin, creatinine, and 25-hydroxy-vitamin D. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the study group

We enrolled 34 patients. Four participants decided to leave before randomization for personal reasons and three patients had to be excluded as they received antibiotic treatment at baseline examination. Their collected data was not considered for statistical analysis. Two of the remaining patients had to be excluded during the study due to insufficient compliance in realizing appointments and the desire to resign. Data of these two patients was considered for final analysis until drop out.

Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. No significant difference between control (TAU) and treatment group (IP) could be found.

Improvement of oral health

Throughout the study, the needs-oriented prophylaxis program was significantly superior compared to TAU concerning

the oral health situation. Figures 2 and 3 serve as examples for common dental health problems in our specific cohort and illustrate the improvements achieved by intensive prophylaxis. The number of dental prophylaxis sessions to regain oral health differed considerably between patients and lay between 2 and 5 sessions, as the number of dental sessions in the IP group was determined individually and according to needs. DMFT/dmft, PBI, GI, and QHI at baseline are given in Table 1. The gingival index (GI) in the IP group decreased by 90% (GI 0.09; SD 0.09; $p = 0.001$) resulting in an almost healthy gingiva in this group after intensive prophylactic measures. Gingivitis in the TAU group improved by 15% (GI 0.97; SD 0.58). Eleven study patients were in mixed dentition (MD) at baseline examination and the other 16 patients had permanent dentition (PD). The patients with MD had a DMFT/dmft index of 0 for IP and 0.4 for TAU, the patients with PD had a DMFT index with a mean of 0.88 (SD 1.13) for the IP and 0.89 (SD 1.17) for TAU group. Higher DMFT/dmft index means worse oral health.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the control and intensive prophylaxis group

Characteristic	Total (n = 27)	IP (n = 14)	TAU (n = 13)	p-value
<i>Males</i>	15 (55.6%)	9 (64.3%)	6 (46.2%)	0.45
Age in years	14.4 ± 5.3	13.8 ± 5	15 ± 5.8	0.56
GFR in ml/min/1.73 m ²	35 ± 22	37.9 ± 26.2	31.8 ± 16.8	0.48
Primary disease				
<i>CAKUT</i>	11 (40.7%)	8 (57.1%)	3 (23.1%)	0.12
<i>Glomerulopathy</i>	7 (25.9%)	2 (14.3%)	5 (38.5%)	0.21
<i>Ciliopathy</i>	6 (22.2%)	2 (14.3%)	4 (30.8%)	0.39
<i>Systemic disease</i>	1 (3.7%)	0	1 (7.7%)	0.48
<i>Others</i>	2 (7.4%)	2 (14.3%)	0	0.48
Therapy				
<i>Conservative</i>	7 (25.9%)	2 (14.3%)	5 (38.5%)	0.21
<i>Dialysis</i>	3 (11.1%)	2 (14.3%)	1 (7.7%)	1.0
<i>Post-transplant</i>	15 (55.6%)	9 (64.3%)	6 (46.2%)	0.45
<i>Post-transplant, dialysis</i>	2 (7.4%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	1.0
Medication				
<i>Immunosuppression</i>	19 (70.4%)	10 (71.4%)	9 (69.2%)	1.0
—Including cyclosporin	5 (18.5%)	3 (21.4%)	2 (15.4%)	1.0
<i>Amlodipine</i>	16 (59.3%)	8 (57.1%)	8 (61.5%)	1.0
<i>Vitamin C</i>	4 (14.8%)	2 (14.3%)	2 (15.4%)	1.0
<i>Vitamin D</i>	23 (85.2%)	11 (78.6%)	12 (92.3%)	0.6
DMFT/dmft	0.6 ± 1	0.5 ± 1	0.6 ± 1	0.87
PBI	1.1 ± 0.7	1 ± 0.6	1.1 ± 0.8	0.94
GI	1 ± 0.6	0.9 ± 0.5	1.2 ± 0.8	0.34
QHI	2.5 ± 1	2.7 ± 1	2.3 ± 1	0.19

IP intensive prophylaxis, TAU treatment as usual, GFR glomerular filtration rate, CAKUT congenital anomalies of the kidney and urinary tract, DMFT/dmft decayed/missing/filled teeth-index, permanent (DMFT), or primary dentition (dmft), PBI papillary bleeding index, GI L6e-Silness gingival index, QHI Quigley-Hein plaque index; Characteristics for categorical variables are presented as n counts and (percentage), and continuous variables as mean and ± SD standard deviation



Fig. 2 This 10-year-old study patient shows generalized moderate gingivitis, with localized severe inflammation at gingival margin (GI 3). Large plaque accumulations are generally visible on the hard tooth substance. After 3 individual prophylactic sessions, including professional tooth cleaning and motivating cleaning instruction,

generalized gingivitis is reduced (GI 0-1). Due to the malpositioned teeth in the upper jaw, there are plaque retention sites that promote the repeated development of gingivitis in the absence of oral hygiene. Additional orthodontic treatment could facilitate oral hygiene

Prevalence of bacteremia after toothbrushing

A total of 74 pairs of blood culture bottles were available for analysis. One of the patients showed a highly increased CRP level of 21.1 mg/l with suspected pneumonia at his first visit, we excluded the associated blood culture from further analysis although it revealed a skin germ (*Staphylococcus hominis*). Seven additional blood cultures contained viable bacteria indicated by change of fluorescence in seven different participants. We were able to identify eight different bacterial species. The detection rate of overall transient bacteremia after toothbrushing in patients with CKD was 9.5%. Twenty-six percent of the participants (n = 7) developed bacteremia at one of their three visits (Table 2).

In three participants, bacteremia dissolved after intensive treatment. The same occurred in one patient after TAU. Two patients showed bacteremia ≥ 10 weeks after ending IP. One patient in the TAU group showed bacteremia only at the third visit after having received the intensive measures during intervention period 2. Regarding the results in the IP group, the number of positive BACTEC™ culture bottles decreased

after intensive prophylactic treatment (p = 0.368, Fig. 4). Comparison between the groups revealed no significant differences (p = 1.0 at the three visits).

Change in CRP, serum albumin, creatinine, and 25-OH-vitamin D

Analyzing the development of CRP and hsCRP levels during the study period, there was no statistically significant change, neither within the treatment or control group nor in comparison between them. Again, the patient showing CRP 21.1 mg/l was excluded from this analysis as his CRP was rather linked to the beginning pneumonia instead of mirroring chronic inflammation.

At baseline, CRP ≥ 3 mg/l was observed in three patients (2 TAU, 1 IP). CRP values were available for 21/26 patients. 14.3% of the measured values were in the range of high cardiovascular risk evaluated by CRP [30]. After the first intervention period, 1/17 (5.9%) recorded patients demonstrated CRP ≥ 3 mg/l. Also, 1/17 patients (5.9%) showed an increased CRP level after the second intervention period. They both



Fig. 3 This 6-year-old study patient shows generalized gingivitis (GI 3) with signs of inflammation, local hyperplasia, and increased pocket depth (PD=6mm). The presence of soft and hard tissue illustrates poor oral health condition. The intensive needs-oriented program improved oral

hygiene to almost no signs of gingival inflammation in 4 sessions (GI 0). The measuring of the pocket depth showed a reduction by 3 mm based solely on non-surgical treatment

Table 2 Identification of bacterial species in positive BACTEC™ culture bottles 30s after toothbrushing

Treatment group	Number	Blood culture 1 ^a	Blood culture 2 ^b	Blood culture 3 ^c
TAU	1	neg.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	neg.
	2	<i>Streptococcus mitis, Neisseria flavescens</i>	neg.	neg.
	3	neg.	neg.	<i>Propionibacterium acnes</i>
IP	4	neg.	neg.	<i>Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes</i>
	5	neg.	neg.	<i>Staphylococcus hominis</i>
	6	<i>Streptococcus constellatus, Gemella morbillorum</i>	neg.	neg.
	7	<i>Actinomyces oris</i>	neg.	neg.

^a Blood culture at baseline before any treatment, ^b Blood culture after intervention period 1, when TAU received prophylactic treatment as usual, and IP received intensive dental prophylaxis, ^c Blood culture after intervention period 2, when TAU underwent intensive dental prophylaxis, and IP received no prophylaxis

belonged to the IP group. In binary analysis of CRP levels, there was no change by intensive dental care.

The subgroup analysis of hsCRP values shows similar results. Comparison before and after intensive treatment showed a mean decrease of -0.2 ± 0.6 mg/l in IP group (n = 5, max. decrease -1.3, max. increase +0.1, p = 0.655). Even though we detected the highest hsCRP at baseline decreasing throughout the study, the reduction is not statistically significant.

The laboratory parameters serum albumin, creatinine, and 25-OH-vitamin D as markers for nutritional status, kidney function, and calciotropic hormone axis were not significantly influenced by intensive dental prophylaxis (Table 3).

Discussion

The present pilot study was not able to detect a statistically significant change in the prevalence of transient bacteremia by

using BACTEC™ blood culture bottles after toothbrushing in patients with CKD following intensive dental prophylactic treatment. In addition, there is no proof for a positive impact on CRP levels as a marker for chronic inflammation. The gingival index (GI) in the IP group decreased by 90% (GI 0.09; SD 0.09; p = 0.001), resulting in an almost healthy gingiva in this group after intensive prophylactic measures. Gingivitis in the TAU group improved by only 15% (GI 0.97; SD 0.58), proving superiority of IP concerning oral health.

Our study resulted in a detection of bacteria after toothbrushing in 9.5% of the analyzed samples, affecting 26% of the participants throughout the study period. In addition, two of the three participants who had to be excluded from analysis due to antibiotic prophylaxis showed transient bacteremia throughout the study period, as well. Ensuring this inclusion criterion was rather difficult in our specific cohort and led to several postponements, as patients with CKD often suffer

Fig. 4 Number of positive BACTEC blood culture bottles 30s after toothbrushing at baseline, after intervention periods 1 and 2 separately for TAU and IP. After intensive dental prophylactic measures in IP group, bacteremia was reduced from 2 to 0 positive blood cultures (signaled by arrow, p = 0.368)

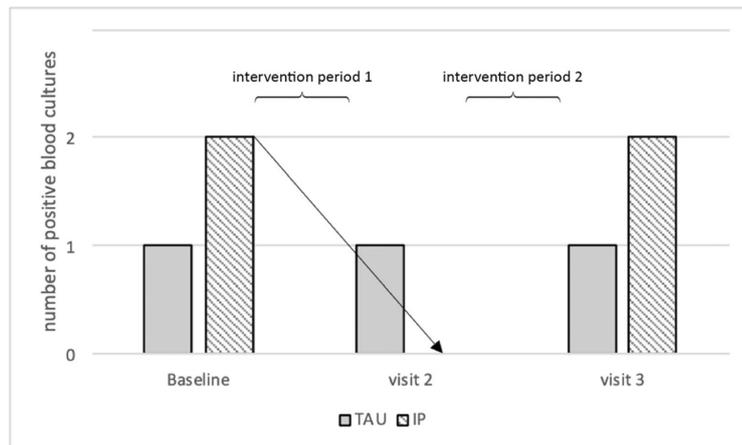


Table 3 Impact of intensive dental prophylaxis on CRP, serum albumin, creatinine, and 25-OH-vitamin D levels in patients with CKD

Markers	Follow-up		
	Baseline	After first intervention period ¹	After second intervention period ²
CRP, mg/l			
TAU	2 ± 2.2 (n = 9)	0.3 ± 0 (n = 7)	0.7 ± 1.1 (n = 6)
IP	1.2 ± 0.9 (n = 8)	0.9 ± 1.1 (n = 6)	1.2 ± 1.1 (n = 10)
p-value between groups	0.815	0.138	0.368
Serum albumin, g/l			
TAU	44.4 ± 3.1 (n = 11)	45 ± 2.7 (n = 10)	45.3 ± 2.2 (n = 9)
IP	44.7 ± 2.4 (n = 12)	44.8 ± 1.8 (n = 11)	45.4 ± 2.8 (n = 11)
p-value between groups	0.695	0.856	0.979
Creatinine, mg/dl			
TAU	2.8 ± 2.7 (n = 12)	2 ± 0.9 (n = 11)	2.8 ± 2.9 (n = 12)
IP	2.5 ± 3 (n = 12)	1.5 ± 0.7 (n = 11)	1.6 ± 0.8 (n = 12)
p-value between groups	0.347	0.193	0.198
25-OH-vitamin D, µg/l			
TAU	34.8 ± 7.9 (n = 8)	46.7 ± 6.6* (n = 7)	47.3 ± 4.8 (n = 3)
IP	40.3 ± 14.7 (n = 8)	44.8 ± 10.3 (n = 8)	38.8 ± 14 (n = 9)
p-value between groups	0.370	0.685	0.341

¹ During the first intervention period, IP received intensive treatment; ² During the second intervention period, TAU received intensive treatment; TAU treatment as usual group, IP intensive prophylaxis group, *p = 0.046 compared to baseline

from infections or require antibiotic prophylaxis due to their primary diseases, especially after transplantation or in advanced stages of CKD. In general, the efficacy of antibiotic prophylaxis prior to dental intervention is a controversial topic [31], but should be considered for the development of interventional trials in this field.

The identified organisms in this study are consistent with the work of former investigations [12, 13]. Comparing the prevalence, it has to be considered that most reports, among them the studies by Roberts et al., do not discuss the origin of the identified bacteria like *Staphylococcus epidermidis* or *Staphylococcus hominis* that are likely to be contaminants. This might result in an overestimation of the true prevalence of transient bacteremia in these studies [13]. Two of our isolates (20%, *Streptococcus mitis* and *Streptococcus constellatus*) belong to the large group of Viridans streptococci. Viridans streptococci represent the most frequently isolated group of bacteria with oral origin, resulting in a detection rate of up to 58% after dental procedures in children [12]. *Propionibacterium acnes* was detected in two blood cultures. Analogous to the interpretation by Hartzell et al. [24], contamination by skin bacteria seems highly probable despite the aseptic blood sampling technique that was performed according to the recommendations of the RKI [27–29]. It can be speculated that the diversion of the first ml of each specimen would have further reduced the risk for contamination [32]. Even though a definite conclusion is not possible, most of the

bacteria identified in the present study can also be found in the oral flora, supporting the assumption that those cases show indeed true transient bacteremia after toothbrushing [33, 34].

Concerning the detection method, sensitivity is the main issue. Blood culture bottles are the most commonly used medium [11, 12, 24–26], remain the gold standard in clinical practice in German hospitals, and have been used in the preceding project to our study [35]. A more sensitive methods is lysis-filtration, being more time-consuming but allowing not only a more sensitive detection but also information about the bacterial load [36]. Furthermore, authors like Kinane et al. [37] found PCR-analysis to be more sensitive than culture methods (bacteria detection after toothbrushing in 13% vs. 3%) and Marin et al. [38] compared further molecular techniques like direct anaerobic culturing (DAC), lysis-centrifugation (LC), and quantitative PCR-analysis with detection via BACTEC™ cultures. There is so far no generally accepted consensus on the optimal method to be used.

Another important potential influencing factor on the prevalence of bacteremia is the oral health status. To evaluate the oral situation of our participants, we used dental indices like dmft/DMFT, PBI, GI, and QHI (Table 1). Mean dmft/DMFT index was 0.6 ± 1 (median 0, range 0–3) similar to the very low prevalence of dental caries in German 12-year-olds (mean DMFT 0.7 [39]). In a preceding project [35], children with congenital heart diseases showed a higher prevalence of bacteremia after toothbrushing (21.4%) and also a greater caries

prevalence with a mean DMFT of 4.6. Patients with CKD show lower caries prevalence, e.g., due to the alkaline oral pH that protects against acidogenic microflora associated with caries [40]. Whether or not caries influences the trespassing of bacteria into the blood stream is yet to be determined.

Mean PBI at baseline was 1.1 ± 0.7 (median 0.9, range 0.2–3.0) equivalent to a rather mild gingival inflammation [41]. Appropriately, GI according to Löe and Silness [42] was 1 ± 0.6 (median 1.0, range 0.2–3.0) at baseline. In addition, our participants demonstrated mild to moderate plaque accumulation as QHI [43] was 2.5 ± 1 (median 2.4, range 1.3–5.2) at baseline.

Gingivitis is one of the frequently reported soft tissue manifestation of CKD and is confirmed by the present baseline examinations of the dental indices. The increased plaque levels and gingivitis indices at baseline demonstrate inadequately performed oral hygiene measures prior to dental instruction and prophylaxis measures. Even in high-risk transplant patients, a demand-oriented preventive dental service can lead to an improvement in oral hygiene at home and thus improve the local inflammatory process in the oral cavity [40].

Concerning the relationship between oral health and risk for transient bacteremia, Silver et al. [44] described an increase from 16% prevalence in patients with a GI 0–0.75 to 68% in patients with moderately to severely inflamed gingiva (GI 2.26–3). Other investigators failed to prove a statistically significant impact of oral health on the trespassing of oral bacteria into the bloodstream [25, 45]. Nevertheless, Maharaj et al. [25] describe a difference in detection from 8% in GI 0.1–2.0 up to 16% in GI 2.1–3.0 and also an increase to 19% in patients with severe plaque accumulation which might be of clinical significance.

Regarding the mild to moderate gingival inflammation and plaque accumulation at baseline and even significantly lower indices after intensive treatment, the reported low prevalence of bacteremia is in line with former work on patients with similar oral conditions. Nevertheless, the given dental indices have to be interpreted with caution as they are calculated on the basis of averages and disguise the locally high plaque-induced gingivitis seen in our participants.

Another potential contributing factor to the prevalence of bacteremia is the grade of invasion caused by dental intervention [31]. In a study by Lockhart et al. [26], toothbrushing provided a 32% risk of developing bacteremia whereas tooth extraction without antibiotic prophylaxis provoked bacteremia in 80% of the cases. This finding is confirmed by other investigators such as Roberts et al. [12]. Even the difference between manual and electric toothbrushing is significant (48% vs. 78%), probably due to the more vigorous brushing with electric devices [11]. In the present study, we chose powered toothbrushing performed by three different investigators. Patients participating in our project were fully awake during the toothbrushing compared to several other studies where

brushing was performed under general anesthesia prior to other dental interventions [11, 12]. Most studies on conscious participants have examined adults. This circumstance might have had an impact on the vigorousness and thoroughness during the toothbrushing and in consequence might be one of the reasons for the relatively low prevalence of bacteremia in our study. Furthermore, the conduct under general anesthesia facilitates the blood sampling itself as the vascular access is often easily available and the time interval of 30s between toothbrushing and blood sampling can be fulfilled more strictly.

Apart from transient bacteremia detected by blood culture, we also examined laboratory parameters, especially the CRP values of our participants, as markers for the chronic inflammation that constitutes one of the main factors for cardiovascular risk and subsequently for mortality. The fact that there is a significant association between gingivitis and chronic inflammation even in systemically healthy 15-year olds [46] emphasizes the need for interventional trials already in mild stages of oral inflammation. hsCRP values ranged from 0.2 to 8.4 mg/l with a mean value of 0.6 ± 0.9 mg/l [46] and were substantially lower than in our patient cohort (1.6 ± 1.7 mg/l, range 0.3–5.8 mg/l), which accentuates the special need for action in patients with CKD and gingivitis.

Referring to studies about the impact of non-surgical dental intervention in patients on systemic proinflammatory biomarkers such as CRP, data are scarce. Freitas et al. [19] showed a mean decrease of -0.2 mg/l in their meta-analysis. Fang et al. [47] examined 97 patients with stage 5 CKD and found a significant decrease in hsCRP 3 (-0.3 mg/l, $p = 0.005$) and 6 months (-0.4 mg/l, $p < 0.001$) after non-surgical periodontal therapy compared to the control group without treatment. Further studies on adults with CKD confirmed a possible link between periodontal therapy with improvements in oral health and decrease of hsCRP, increase in serum albumin and hemoglobin levels by improving erythropoietin responsiveness [48, 49]. In contrast, Wehmeyer et al. [18] failed to detect a significant improvement in serum albumin or hsIL-6 values, probably attributable to their study design and heterogeneous randomization, especially concerning participants affected by diabetes. Due to heterogeneity concerning the degree of CKD, severity of periodontal disease, periodontal treatment, and chosen outcome, comparison and final conclusion concerning the effect of dental intervention on inflammation and kidney function in CKD patients remain incomplete [19]. In our study, members of the IP group showed a statistically nonsignificant decrease in hsCRP by -0.2 ± 0.6 mg/l (available data $n = 5$) after receiving intensive prophylactic measures during the first intervention period. The decrease in the TAU group after receiving standard measures appears to be greater (-2.2 ± 2.5 mg/l, $n = 6$) due to the fact that the baseline value contains two outliers with singularly elevated CRP values (5.8 mg/l and 5.5 mg/l) without clinical signs of

infection. Reasons for the elevation remain uncertain, but the singularity of the measurements is an argument for an acute event rather than mirroring chronic microinflammation. As recurrent infections are frequent in patients with CKD, interpreting changes in CRP is challenging.

There were also no significant changes in serum albumin, creatinine, and 25-OH-vitamin D associated with intensive dental care. The significant increase of 25-OH-vitamin D after TAU (mean change $+9.8 \pm 8.6 \mu\text{g/l}$, $p = 0.046$) might also be attributable to changes in vitamin supplementation, kidney function with impact on the calcitropic hormone axis, or seasonal changes. All of our results have to be interpreted with caution given the limited sample size and data availability due to the exploratory character of the trial.

During 3 years of patient acquisition, several problems became obvious. We were not able to comply with the set interval of 10 ± 1 weeks as given by the study protocol in all of the cases. The mean interval between the visits was 122 ± 67 days (first intervention period) and 174 ± 101 days (second intervention period). The main reasons for this deviation were fluctuation in health as well as logistical difficulties on the part of the participants, especially given the additional effort required by an interdisciplinary clinical trial. Furthermore, not all laboratory parameters were available in all patients, resulting in a discontinuous monitoring throughout the study impeding conclusive evaluation.

Despite the fact that we were not able to show a statistically significant positive influence of intensive dental prophylaxis on transient bacteremia and chronic inflammation, there are implications that intensified dental treatment as applied by our study protocol does not only restore oral health but might also have a systemic positive impact. TAU as supported by the statutory health insurance is not sufficient to preserve or restore oral health in this cohort of chronically ill patients. It seems obvious to deduce that preventing periodontitis by early prophylaxis and improvement of dental care in this population is crucial, especially regarding the presence of chronic inflammation already in young age. Our trial can serve as a helpful pilot for further studies as it depicts valuable information on which potential pitfalls should be considered. Future analyses should treat a larger patient cohort with long-term follow-up and ensure continuous monitoring of laboratory parameters throughout the study period combined with bacteria detection by molecular methods. Implementing a needs-oriented intensive dental prophylaxis with regular appointments is a necessary approach in improving oral health and may also be a promising strategy concerning improvements in general health, systemic inflammation, and premature CVD.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05153-1>.

Author contribution Idea and creation of the study: KH, MJN, LTW
Realization of the study: KH, AT, RE, CT, GP, HW
Primarily responsible for manuscript writing: KH, AT, LTW
In-depth revision of draft: KH, AT, RE, CT, GP, HW, MJN, LTW

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Ethics approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany, and recorded at The German Clinical Trials Register, registration number DRKS00010580.

Consent to participate/publish Written informed consent was obtained by the parents/legal guardians and, if appropriate, by the participants themselves.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ (2016) Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 31:2055–2064. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3238-8>
- Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Bonthuis M, Reusz G, Heaf JG, Lewis M, Maurer E, Paripovic D, Zagozdzon I, van Stralen KJ, Jager KJ (2016) Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int* 89:1355–1362. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.016>
- Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA (2002) Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 62:648–653. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00472.x>
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T (1999) Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899–1911. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x>
- Kalantar-Zadeh K (2007) Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:872–875. <https://doi.org/10.2215/CJN.02750707>

6. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F (2002) Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100–105. <https://doi.org/10.1161/01.cir.000020222.63035.e0>
7. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, Beck JD, Offenbacher S, Kotanko P, Klemmer PJ, Yoshino M, Levin NW, Yip JK, Almas K, Lupovici EM, Usvyat LA, Falk RJ (2009) Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 75:746–751. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.660>
8. Buhlin K, Barany P, Heimburger O, Stenvinkel P, Gustafsson A (2007) Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health Prev Dent* 5:235–244
9. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E (2005) Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol* 32: 1076–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00812.x>
10. Nakhjavani YB, Bayramy A (2007) The dental and oral status of children with chronic renal failure. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 25:7–9
11. Bhanji S, Williams B, Sheller B, Elwood T, Mancl L (2002) Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr Dent* 24:295–299
12. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P (1997) Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 18:24–27. <https://doi.org/10.1007/s002469900103>
13. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, Petrie A, Greville C, Wilson M, Lucas VS (2006) Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 92:1274–1277. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046581>
14. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35:277–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>
15. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S (2001) Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1816–1822. <https://doi.org/10.1161/hq1101.097803>
16. Franek E, Blaszyk R, Kolonko A, Mazur-Psonka L, Langowska-Adamczyk H, Kokot F, Wiecek A (2006) Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol* 19:346–351
17. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF (2003) Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 30:334–340
18. Wehmeyer MM, Kshirsagar AV, Barros SP, Beck JD, Moss KL, Preisser JS, Offenbacher S (2013) A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis* 61:450–458. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.021>
19. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho Gda R, Cruz SS, Santos CA, Dunningham L, Miranda LF, Barbosa MD (2012) Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 20:1–8
20. D’Aiuto F, Pankar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS (2006) Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 151:977–984. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.018>
21. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Story C, Pankar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356:911–920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186>
22. KDIGO (2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3:1–150
23. Axelsson P, Lindhe J (1977) The effect of a plaque control program on gingivitis and dental caries in schoolchildren. *J Dent Res* 56: C142–C148. <https://doi.org/10.1177/002203457705600308011>
24. Hartzell JD, Torres D, Kim P, Wortmann G (2005) Incidence of bacteremia after routine tooth brushing. *Am J Med Sci* 329:178–180
25. Maharaj B, Coovadia Y, Vayej AC (2012) An investigation of the frequency of bacteraemia following dental extraction, tooth brushing and chewing. *Cardiovasc J Afr* 23:340–344. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2012-016>
26. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK (2008) Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 117:3118–3125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>
27. KRINKO (2010) Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/140>
28. Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen (2011) Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 54:1135-1144. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1352-8>
29. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen (2017) Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 60:216-230. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2485-6>
30. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D’Agostino R Sr, O’Donnell CJ (2008) C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1:92–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831198>
31. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, American Dental Association (2007) Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 138(739-745):747–760
32. Patton RG, Schmitt T (2010) Innovation for reducing blood culture contamination: initial specimen diversion technique. *J Clin Microbiol* 48:4501–4503. <https://doi.org/10.1128/JCM.00910-10>
33. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 43:5721–5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
34. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE (2001) Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 183:3770–3783. <https://doi.org/10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001>
35. Höfer K (2014) Der Einfluss der Mundgesundheit auf das Bakteriämierisiko herzkranker Kinder

36. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, Tatham H, Wilson M, Roberts GJ (2002) Comparison of lysis filtration and an automated blood culture system (BACTEC) for detection, quantification, and identification of odontogenic bacteremia in children. *J Clin Microbiol* 40: 3416–3420
37. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B (2005) Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 32:708–713. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00741.x>
38. Marin MJ, Figuero E, Gonzalez I, O'Connor A, Diz P, Alvarez M, Herrera D, Sanz M (2016) Comparison of the detection of periodontal pathogens in bacteraemia after tooth brushing by culture and molecular techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21:e276–e284
39. Jordan AR, Micheelis W (2016) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie-(DMS IV). Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-161>
40. Velan E, Sheller B (2021) Oral health in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04913-9>
41. Muhlemann HR (1977) Psychological and chemical mediators of gingival health. *J Prev Dent* 4:6–17
42. Loe H, Silness J (1963) Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 21:533–551. <https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
43. Quigley GA, Hein JW (1962) Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc* 65:26–29. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1962.0184>
44. Silver JG, Martin AW, McBride BC (1977) Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 4:92–99. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1977.tb01888.x>
45. Cobe HM (1954) Transitory bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 7:609–615. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(54\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(54)90071-7)
46. Pitchika V, Thiering E, Metz I, Rothmaier K, Willenberg A, Hickel R, Standl M, Kocher T, Heinrich J, Kuhnisch J (2017) Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *J Clin Periodontol* 44:372–381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12690>
47. Fang F, Wu B, Qu Q, Gao J, Yan W, Huang X, Ma D, Yue J, Chen T, Liu F, Liu Y (2015) The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 42:537–546. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12411>
48. Siribamrungwong M, Puangpanngam K (2012) Treatment of periodontal diseases reduces chronic systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 34:171–175. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.643351>
49. Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D, Dag A, Yilmaz ME (2006) Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 24:400–404. <https://doi.org/10.1159/000093683>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

4. Diskussion

4.1 Einfluss auf die Mundgesundheit

Als Maß für die Kariesbelastung wurde der DMFT/dmft-Index bestimmt. DMFT steht für die Anzahl der kariösen (Decayed), fehlenden (Missing) und gefüllten (Filled) Zähne (Teeth) im Milchgebiss (dmft) oder bei den bleibenden Zähnen (DMFT). Mit einem Wert von durchschnittlich $0,6 \pm 1$ (Median 0, Spannweite 0-3) lag er in unserer Patient:innenkohorte in einem sehr niedrigen Bereich. Im Allgemeinen ist die Kariesprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ausgesprochen niedrig im Vergleich zu anderen Ländern, 81,3 % der 12-Jährigen sind laut der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie kariesfrei. Als mögliche Einflussfaktoren werden zum Beispiel die früh einsetzenden Präventionsmaßnahmen im Rahmen regelmäßiger, kontrollorientierter Zahnärzt:innenbesuche und eine Versiegelung der Backenzähne genannt.⁸⁰ Speziell bei nephrologisch vorerkrankten Kindern gibt es weitere Einflussfaktoren, die die niedrige Kariesprävalenz zusätzlich fördern. Diese wurden bereits in der Einleitung dargestellt.

Gingividen zählen anders als Karies - wie bereits beschrieben - zu den häufigsten Weichteilmanifestationen von CKD und zeigten sich auch in unserer Patient:innenkohorte. Um eine Aussage zur Gesundheit der Gingiva treffen zu können, wurden insbesondere der PBI (Papillen-Blutungs-Index) und der GI herangezogen. Der durchschnittliche PBI lag zu Beginn der Studie bei $1,1 \pm 0,7$ (Median 0,9, Spannweite 0,2-3,0), entsprechend einer eher milden gingivalen Entzündung⁸¹. Analog dazu lag auch der GI nach Löe und Silness⁸² mit $1 \pm 0,6$ (Median 1,0, Spannweite 0,2-3,0) bei Studienbeginn in einem eher niedrigen Bereich. Die Plaqueakkumulation, gemessen am QHI⁸³ (Quigley-Hein Plaqueindex), lag bei $2,5 \pm 1$ (Median 2,4, Spannweite 1,3-5,2). Sowohl die erhöhten Gingivitis-Indices als auch die vermehrte Plaqueakkumulation zu Beginn der Studie sprechen für inadäquat oder unzureichend durchgeführte Mundhygienemaßnahmen vor zahnärztlicher Instruktion und Prophylaxemaßnahme.

Zusammengefasst zeigten die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu Studienbeginn eine niedrige Kariesprävalenz, eine eher milde gingivale Entzündung sowie eine vermehrte Plaqueakkumulation.

Im Rahmen unserer Studie beobachteten wir, dass das zahnmedizinische Behandlungskonzept der IP analog zu dem Behandlungserfolg bei kardial vorerkrankten Kindern im Pilotprojekt zu einer deutlichen Verbesserung der Mundgesundheit führte. Der GI lag in der Interventionsgruppe nach IP bei durchschnittlich 0,09 (SD 0,09), was einer Reduktion um 90 % ($p = 0,001$) und einer fast vollständig gesunden Gingiva nach Intervention entspricht.

Im Vergleich dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe lediglich eine Reduktion des GI um 15 % (GI 0,97; SD 0,58).

Das Konzept der IP basiert dabei auf dem bereits 1971-1975 in einer schwedischen Studie durchgeführten Prophylaxeprogramm von Axelsson et al.. Hier gelang es durch ausführliche Mundhygieneinstruktionen, professionelle Zahnreinigung und regelmäßiges Auftragen einer Natriumfluoridpaste Plaqueansammlungen auf den Zähnen und so auch gingivale Entzündungen und Karies zu vermindern.^{84,85}

Im Rahmen des TAU, das zum Zeitpunkt der Studie durch die Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland gefördert wurde, erhielten Kinder und Jugendliche die entsprechenden Maßnahmen der halbjährlichen Individualprophylaxe: eine Evaluation des Mundhygienestatus, der mit den Patient:innen und ihren Eltern besprochen wurde, eine kurze Mundhygieneinstruktion, lokale Fluoridierung und, falls notwendig, eine Fissurenversiegelung der bleibenden Molaren. Im Gegensatz dazu erhielt die Interventionsgruppe wöchentliche Behandlungstermine mit Erstellung eines individuellen Vorsorgeplans bis zur Wiederherstellung der Mundgesundheit. Es waren zwei bis fünf Termine notwendig, die jeweils etwa 30 Minuten Zeit erforderten. Ergänzend zum TAU erhielt die IP-Gruppe ausführliche Ernährungsberatung (durch die besondere Patient:innenkohorte mit Blick auf kariogene Aspekte in enger Abstimmung mit nephrologischen Ernährungsaspekten), mehrfache professionelle Zahnreinigung sowie Anwendung von Duraphatlack (23.000 ppm Fluorid) bzw. Elmex fluid (10.000 ppm Fluorid) und Chlorhexidin-Gel 0,2% in entzündeten Gingivabereichen. Durch die hohe Frequenz der Vorstellung kam es zur engmaschigen Reevaluation der Mundhygieneinstruktionen. Die intensive Prophylaxe führte, vermutlich durch die engmaschigere Betreuung, die ergänzenden Maßnahmen und die bedarfsadaptierte Versorgung, zu deutlich besseren Ergebnissen als TAU. Es gilt zu beachten, dass es möglich ist, dass die dargestellten Ergebnisse durch einen Detection Bias, den Rosenthal- oder auch den Hawthorne-Effekt beeinflusst wurden. Die Erhebung der zahnärztlichen Indices erfolgte zwar nach den üblichen Richtlinien, es handelt sich aber trotzdem um eine subjektive Endpunkterhebung. Außerdem war eine Verblindung der Studienärzt:innen oder Teilnehmer:innen nicht möglich, da sich die Behandlungskonzepte der Kontroll- und Interventionsgruppe maßgeblich voneinander unterschieden. Um eine mögliche Verzerrung zu vermindern, könnte man die Evaluation des Mundgesundheitszustandes von der Durchführung der Prophylaxe entkoppeln. Es wäre möglich, die Beurteilung durch eine:n unabhängige:n Untersucher:in durchführen zu lassen, der/dem die Zuordnung zur Interventionsgruppe und die bisher durchgeführten Maßnahmen nicht mitgeteilt werden. Dies würde allerdings den logistischen Aufwand sowohl auf Seiten der Teilnehmer:innen als auch der Durchführenden maßgeblich erhöhen. Außerdem gilt es bei der Interpretation der aufgeführten Indices zu beachten, dass vor allem zu Beginn der Studie teils starke, lokal

begrenzte, plaqueinduzierte Inflammationsprozesse vorlagen, die durch die Erhebung der Indices auf Basis von Durchschnittswerten nicht ausreichend abgebildet werden.

Eine detailliertere Beschreibung und Evaluation mit Fokus auf die zahnärztlichen Indizes vor und nach Intervention ist Gegenstand weiterer Publikationen, die im Rahmen des Projektes angefertigt wurden. Bezogen auf die Mundgesundheit der Proband:innen zeigte sich ein Behandlungserfolg durch die während der Studie durchgeführte intensive zahnärztliche Prophylaxe, insbesondere im Hinblick auf Entzündungen des Zahnfleisches, von denen Patient:innen mit CKD besonders betroffen sind. Die Maßnahmen im Rahmen des TAU, wie sie aktuell durch die Deutschen gesetzlichen Krankenkassen gefördert werden, waren der IP gegenüber deutlich unterlegen und reichen nicht aus, um die Mundgesundheit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten. Konzepte wie die zahnärztliche Intervention, die im Rahmen unserer Studie Anwendung fand, versprechen einen wirksamen Ansatz zur nicht-chirurgischen zahnärztlichen Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD. Dabei beträgt der zeitliche Aufwand zur Wiederherstellung der Mundgesundheit je nach Patient:in 60-150 Minuten verteilt auf mehrere Sitzungen. Auch wenn aufgrund der kleinen Studienkohorte die externe Validität nicht zweifelsfrei gegeben ist, scheint es notwendig das zahnärztliche Prophylaxekonzept dieser Patient:innenkohorte entsprechend einer intensiveren bedarfsadaptierten Behandlung zu ergänzen.

4.2 Bakteriämie

In 9,5% der BACTEC™-Kulturen konnten Bakterien nach dem Zähneputzen nachgewiesen werden. Insgesamt waren im Studienverlauf sieben (26%) Teilnehmer:innen betroffen.

Aufgrund von Unterschieden im Patient:innenkollektiv oder bei der Durchführung der Studie, z.B. aufgrund unterschiedlicher Entnahmezeitpunkte der Blutproben nach dem Zähneputzen, Zähneputzen mit einer elektrischen oder Handzahnbürste oder der gewählten Nachweismethode, fällt ein direkter Vergleich schwer. Die berichtete Prävalenz nach dem Zähneputzen liegt entsprechend in einer großen Spannbreite zwischen 0 % bei systemisch gesunden ehemaligen Militärangehörigen⁸⁶ und 78 % bei systemisch gesunden Kindern im Alter von 2-6 Jahren nach Zähneputzen mit einer elektrischen Zahnbürste⁶⁵. Eine Bakteriämieprävalenz von 9,5% wirkt im Vergleich zu früheren Studien gering. Um die Ergebnisse weiter einzuordnen, gilt es mögliche Einflussfaktoren zu diskutieren.

Über den Ursprung der nachgewiesenen Bakterien lässt sich im Rahmen der vorliegenden Studie nur spekulieren. Allerdings können die meisten der nachgewiesenen Keime ebenso in der Mundflora gefunden werden, was die Hypothese eines Übertritts aus dem Mundraum in

den Blutstrom der Patient:innen nach dem Zähneputzen stützt.^{87,88} Außerdem stimmen die gefundenen Bakterien mit denen früherer Studien überein^{65,71}. Zwei der nachgewiesenen Keime in unserer Studie (20%, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus constellatus*) gehören der großen Gruppe der Viridans-Streptokokken an. Sie stellen die am häufigsten isolierte Bakterienspezies mit Ursprung in der Mundflora dar und führen in Studien zu einer Detektionsrate von bis zu 58% nach zahnärztlicher Intervention bei Kindern⁷¹. In zwei Blutkulturen isolierten wir *Propionibacterium acnes*. Analog zur Interpretation von Hartzell et al.⁸⁶ scheint in diesen Fällen eine Kontamination durch Hautkeime wahrscheinlich, trotz Durchführung der Blutentnahme unter aseptischen Bedingungen entsprechend der empfohlenen Vorgehensweise des Robert-Koch-Instituts (RKI)⁸⁹⁻⁹¹. Gegebenenfalls hätte es zu einer weiteren Reduktion des Kontaminationsrisikos geführt, wenn man die ersten Milliliter jeder Probe verworfen hätte⁹².

Mit Hinblick auf die vergleichsweise geringe Bakteriämieprävalenz in unserer Studie gilt es zu beachten, dass Autor:innen wie etwa Roberts et al. den Ursprung der in den Blutkulturen nachgewiesenen Bakterien nicht weiter diskutieren und so auch Keime wie *Staphylococcus epidermidis* oder *Staphylococcus hominis* mit in die Ergebnisse eingehen, obwohl in diesen Fällen eine Kontamination durch Hautkeime plausibel erscheint. Entsprechend könnte es in vorhergehenden Studien durchaus zu einer Überschätzung der tatsächlichen Bakteriämieinzidenz gekommen sein.⁷²

Diskutiert man die Ergebnisse, so muss man auch die gewählte Nachweismethode der BACTEC™ Blutkulturflaschen kritisch hinterfragen. In vorausgegangenen Studien waren sie das mit Abstand am häufigsten genutzte Medium^{65,71,86,93,94} und stellen auch in deutschen Krankenhäusern nach wie vor den Goldstandard für den Nachweis von bakteriellen Infektionen dar. Außerdem wurden sie bereits während einer vorangehenden Studie an kardial vorerkrankten Kindern erfolgreich genutzt⁷⁹. Eine Methode, die sensitivere Ergebnisse verspricht, ist die der Lyse-Filtration, die auf der einen Seite zeitaufwändiger ist, dafür aber andererseits auch eine Information über das Ausmaß der bakteriellen Belastung ermöglicht⁹⁵. Darüber hinaus nutzten Autoren wie Kinane et al.⁹⁶ PCR(Polymerase-Kettenreaktion)-Analysen im Vergleich zu kulturellen Methoden mit einer Überlegenheit im Nachweis transienter Bakteriämien von 13% (PCR-Analyse) zu 3% (Blutkulturen) und Marín et al.⁹⁷ verglichen molekulare Nachweismethoden wie DAC (Direct Anaerobic Culturing), Lyse-Zentrifugation und quantitative PCR-Analysen mit der Verwendung von BACTEC™ Kulturen. Bisher gibt es keine allgemeingültige Empfehlung, welche Nachweismethode für Studien dieser Art die größte Sensitivität verbunden mit einer guten Durchführbarkeit und Verfügbarkeit zeigt.

Weitere wichtige Faktoren, die einen Übertritt von Bakterien aus dem Mundraum in den Blutstrom beeinflussen, sind die Mundgesundheit der Patient:innen und das Ausmaß der Gewebeverletzung.

In einem vorausgegangenen Projekt an kardial vorerkrankten Kindern lag die Bakteriämieprävalenz nach dem Zähneputzen mit 21,4% deutlich höher, gleichzeitig zeigten die untersuchten Kinder eine sehr viel höhere Kariesprävalenz mit einem durchschnittlichen dmft/DMFT von 4,6⁷⁹. Obwohl chronisch nierenkranke Kinder eher dazu neigen, die alltägliche Mundhygiene zu vernachlässigen, Ernährungsgewohnheiten nachzugehen, die Karies begünstigen und häufig unter Xerostomie leiden, ist die Kariesprävalenz niedrig^{49,98,99}. Die durch den alkalischeren pH und die größere Pufferkapazität des Speichels^{45,48,49} entstehenden Umweltbedingungen scheinen allerdings ein hohes protektives Potential zu haben, zum Beispiel indem sie die vorherrschende Mikroflora beeinflussen. So werden Mikroorganismen wie *Streptococcus mutans* und Laktobazillen, die mit der Entstehung von Karies in Verbindung gebracht werden^{100,101}, bei Kindern und Jugendlichen mit CKD signifikant seltener nachgewiesen⁴⁹. Es ist möglich, dass Unterschiede in der oralen Mikroflora die Wahrscheinlichkeit der transienten Bakteriämie nach dem Zähneputzen beeinflussen, da die vorherrschenden Mikroorganismen zum Beispiel individuelle Virulenzfaktoren haben⁶⁶. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass sich die Bedingungen nach Nierentransplantation ändern und somit auch die Kariesprävalenz nach Transplantation ansteigt.¹⁰² In unserer Studie wurden Patient:innen mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionseinschränkung untersucht, sowohl vor als auch nach Transplantation. Ob die Kariesprävalenz den Übertritt von Bakterien der Mundflora in den Blutstrom begünstigt, kann bisher nicht abschließend beurteilt werden.

Betrachtet man parodontale Erkrankungen bzw. Gingivitiden, von denen Patient:innen mit CKD deutlich häufiger betroffen sind, so zeigte sich in einer Studie von Silver et al.¹⁰³ eine Bakteriämieprävalenz von 16% mit einem GI von 0-0,75 und eine wesentlich höhere Nachweisrate von 68% bei Teilnehmer:innen mit einer deutlich entzündeten Gingiva (GI 2,26-3,0). In anderen Studien ließ sich teilweise kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen^{93,104}. Trotz mangelnder statistischer Signifikanz beobachteten Maharaj et al.⁹³ eine Bakteriämieinzidenz von 8% (GI 0,1-2,0) bzw. bei stärkerer Entzündung von bis zu 16% (GI 2,1-3,0) und ebenso einen Anstieg auf 19% bei Patient:innen mit starker Plaqueakkumulation, die von klinischer Relevanz sein könnten. Im Falle einer Gingivitis oder Parodontitis proliferieren und dilatieren die parodontalen Gefäße und vergrößern so die Oberfläche, über die der Eintritt von Mikroorganismen erfolgen kann. Außerdem kommt es zur Ruptur kapillärer Gefäße, wodurch die physische Barriere ebenfalls gestört wird.⁶⁶ Analog zur Kariesprävalenz beeinflussen auch Entzündungen des parodontalen Gewebes das Mikrobiom und die Bakterienlast¹⁰⁵, was ebenfalls einen Einfluss auf die Bakteriämieprävalenz haben könnte.

Vor dem Hintergrund, dass sich zu Beginn der Studie bei unseren Teilnehmer:innen milde bis moderate Entzündungen der Gingiva sowie Plaqueakkumulation zeigten, die im Verlauf der Studie durch die zahnärztlichen Maßnahmen noch deutlich zurückgingen, scheint die eher niedrige Bakteriämieprävalenz von 9,5% nicht verwunderlich und ist vergleichbar mit Studien, an denen Patient:innen mit ähnlichen oralen Ausgangsbedingungen teilnahmen.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor liegt im Ausmaß des Gewebetraumas, das während einer oralen Maßnahme entsteht⁷⁰. In einer Studie von Lockhart et al.⁹⁴ führte Zähneputzen in 32% der Fälle zu einer Bakteriämie während eine Zahnextraktion ohne antibiotische Prophylaxe in 80% der Fälle zu einer Bakteriämie führte. Auch Roberts et al. wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen der Invasivität der Maßnahme und der Bakteriämieprävalenz nach⁷¹. Sogar die Verwendung einer manuellen im Vergleich zu einer elektrischen Zahnbürste führte zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen (48% vs. 78%), höchstwahrscheinlich durch das energischere Zähneputzen, das mit einer elektrischen Zahnbürste erfolgt⁶⁵.

In der vorliegenden Pilotstudie wurde das Zähneputzen mit einer elektrischen Zahnbürste durch drei verschiedene Untersucherinnen durchgeführt. Außerdem waren unsere Teilnehmer:innen während der Prozedur wach im Gegensatz zu anderen Studien, die in Vollnarkose erfolgten^{65,71}. Die meisten Studien an Patient:innen, die bei Bewusstsein waren, untersuchten Erwachsene. Diese beiden Aspekte könnten einen Einfluss auf die Stärke gehabt haben, mit der die Zähne der Teilnehmer:innen geputzt wurden, und so zu weniger Invasivität und einer niedrigeren Bakteriämieprävalenz beigetragen haben. Die Durchführung in Allgemeinanästhesie, wie sie in einigen Studien durchgeführt wurde, erleichtert außerdem die Blutentnahme durch den einfacheren Zugang und ermöglicht es so, das angestrebte Zeitintervall von 30 s zwischen dem Zähneputzen und der Probenentnahme zuverlässiger einzuhalten.

Bezüglich des Bakteriämierisikos lohnt sich außerdem ein Blick auf die Drop-Outs der Studie. Drei Teilnehmer:innen mussten von der Auswertung der Studienergebnisse ausgeschlossen werden, da bei Ihnen zu einem der Vorstellungszeitpunkte eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt wurde, was entsprechend des Studienprotokolls als Ausschlusskriterium galt. Dieses Kriterium sicherzustellen erwies sich als besondere Herausforderung und führte zu Verzögerungen, da Patient:innen mit CKD im Allgemeinen anfälliger für Infektionen sind oder aufgrund ihrer nephrologischen Grunderkrankung einer antibiotischen Prophylaxe bedürfen, insbesondere nach erfolgter Transplantation oder in fortgeschrittenen Stadien der CKD.

Bei einer Patientin wurde bedingt durch ihre nephrologische Grunderkrankung eine Cotrimoxazol-Prophylaxe während des gesamten Studienzeitraumes durchgeführt. Sie gehörte zur Kontrollgruppe. Es kam zu keinem der drei Vorstellungszeitpunkte zum Nachweis

einer transienten Bakteriämie. In den anderen beiden Fällen wurde während des ersten Vorstellungstermins Ciprofloxacin eingenommen. Die eine Teilnehmerin gehörte zur Kontrollgruppe und zeigte nach TAU ohne Antibiotikaeinnahme im zweiten Vorstellungstermin einen positiven Bakteriennachweis mit *Streptococcus salivarius*. Nach IP wurde im dritten Vorstellungstermin keine Bakteriämie mehr nachgewiesen. Der andere Teilnehmer gehörte zur Interventionsgruppe. Nach IP wurde keine Bakteriämie detektiert. Im dritten Vorstellungstermin nach Beendigung der IP wurden sowohl *Neisseria subflava* als auch Viridans Streptokokken (*Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguis*) nachgewiesen. Der präventive Effekt von Antibiotika vor zahnärztlichen Interventionen auf die Entwicklung transientser Bakteriämien wurde bereits intensiv und kontrovers diskutiert⁷⁰. Auch wenn es sich hier um eine geringe Anzahl an Patient:innen handelt, legt die Beobachtung nahe, insbesondere bei Interventionsstudien in diesem Feld den Effekt einer wenn auch teilweise niedrig dosierten und prophylaktischen Antibiotikaeinnahme nicht zu unterschätzen und das Ausschlusskriterium auch für folgende Studien als solches zu definieren.

4.3 Entzündungsparameter

In Ergänzung zur Anlage von Blutkulturen erfolgte die Untersuchung von Laborparametern, insbesondere die Analyse des CRP, da schlechte Mundgesundheit in Studien nicht nur einen Einfluss auf die Bakteriämieinzidenz sondern auch auf das chronische Inflammationssyndrom zeigte. Das CRP-Level eines individuellen Patient:innen bleibt relativ konstant, vorausgesetzt es kommt nicht zu einer akuten Infektion. Ockene et al. führten über einen Zeitraum von einem Jahr vierteljährliche Messungen durch und fanden eine hohe Übereinstimmung zwischen den intraindividuellen Werten.¹⁰⁶ Andere Studien sprechen von einer deutlich größeren Varianz^{107,108}. Zu beachten ist, dass ein erhöhter CRP-Wert nicht nur mit akuten Infektionen oder Verletzungen assoziiert ist, sondern zum Beispiel auch mit dem metabolischen Syndrom, Diabetes, Dyslipidämie, Bronchitis oder rheumatoider Arthritis, Hypertonie, Adipositas, positivem Raucherstatus oder Hormonersatztherapie. Viele davon gelten als eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Pathologien. Andererseits können Änderungen des Lebensstils, moderater Alkoholkonsum oder eine Medikation (etwa mit Statinen) einen senkenden Einfluss auf das CRP der Patient:innen haben.³⁶

In Bezug auf den Einfluss der Mundgesundheit zeigten Paraskevas et al. in einer Metaanalyse, dass Patient:innen mit Peridontitis eine durchschnittliche Erhöhung des CRP um 1,6 mg/l aufweisen⁵⁵. Auch in weiteren Studien konnte der Zusammenhang zwischen schlechter Mundgesundheit und einer verdickten Intima media als Beleg für den Zusammenhang zwischen oralen und kardiovaskulären Pathologien nachgewiesen werden^{62,63}.

Hierunter war vor allem das CRP von großem Interesse als Marker chronischer Inflammation, einem der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und somit für die hohe Gesamtmortalität der Patient:innen mit CKD. Sogar bei systemisch gesunden 15-Jährigen ließen sich erhöhte CRP-Werte mit einer Assoziation zum Vorliegen einer Gingivitis nachweisen. Das im Rahmen der von Pitchika et al. durchgeführten Studie bestimmte hs-CRP lag zwischen 0,2 und 8,4 mg/l mit einem Durchschnittswert von $0,6 \pm 0,9$ mg/l.¹⁰⁹ In unserer Patient:innenkohorte zeigten sich höhere Werte mit einem Durchschnitt von $1,6 \pm 1,7$ mg/l (Spannweite 0,3-5,3 mg/l). Dies unterstreicht, dass speziell bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD ein erhöhter CRP und somit auch ein besonderer Bedarf nach erfolgreichen Präventionsmaßnahmen besteht. Gingivitiden und der Zustand der Mundgesundheit im Allgemeinen stellen dabei einen möglichen Ansatzpunkt dar.

Betrachtet man Studien, die den Einfluss nicht-chirurgischer zahnärztlicher Intervention auf proinflammatorische Biomarker wie das CRP untersuchen, sind entsprechende Daten schwer zu finden. Freitas et al.¹¹⁰ führten eine Metaanalyse durch, in der die Reduktion des CRP um $-0,2$ mg/l nachgewiesen werden konnte. Fang et al.¹¹¹ untersuchten 97 Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz drei Monate ($-0,3$ mg/l, $p = 0,005$) und sechs Monate ($-0,4$ mg/l, $p < 0,001$) nach nicht-chirurgischer Parodontalbehandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weitere Studien an Erwachsenen mit CKD zeigen ähnliche Befunde und bestätigen eine mögliche Verbindung zwischen zahnärztlicher Intervention mit Verbesserungen der Mundgesundheit und einer Reduktion des hs-CRP, einer Steigerung des Serumalbumins und einer Verbesserung der Ansprechrate auf eine bestehende Erythropoetin-Therapie gemessen am Hämoglobinlevel^{112,113}. Wehmeyer et al.¹¹⁴ wiederum gelang es nicht, einen signifikanten positive Einfluss auf Serumalbumin oder hs-IL6 (high-sensitivity Interleukin-6) nachzuweisen. Vermutet wird ein Zusammenhang zum Studiendesign und der heterogenen Randomisierung, insbesondere im Hinblick auf die Verteilung von Patient:innen mit Diabetes mellitus.

Zu einer abschließenden Aussage zu kommen, inwiefern zahnärztliche Intervention einen Einfluss auf Entzündungsprozesse und die Nierenfunktion von Patient:innen mit CKD haben mag, gelingt nicht, da die vorliegenden Studien in ihrer Durchführung gravierende Unterschiede aufweisen (z.B. bezogen auf den Status der Nierenfunktion, den Schweregrad der parodontalen Erkrankungen, der Art der Parodontalbehandlung und das untersuchte Outcome)¹¹⁰. In unserer Pilotstudie zeigten die Patient:innen der IP-Gruppe eine statistisch nicht signifikante Reduktion des hs-CRP nach intensiven Prophylaxemaßnahmen während der ersten Interventionsphase um $-0,2 \pm 0,6$ mg/l ($n=5$ verfügbare Werte). Die Reduktion in der Kontrollgruppe nach TAU wirkt zunächst deutlicher ($-2,2 \pm 2,5$ mg/l, $n = 6$), scheint allerdings darauf zurückzuführen zu sein, dass die erhobenen Werte bei Beginn der Studie zwei Ausreißer enthalten (CRP 5,8 mg/l und 5,5 mg/l), ohne dass die Betroffenen klinische Zeichen

einer Infektion zeigten. Die Ursache bleibt letztlich unklar, die einmalig erhöhten Messungen sprechen jedoch eher für ein akutes Geschehen als für chronische Mikroinflammation. Da rezidivierende Infektionen bei Patient:innen mit CKD häufig sind, gestaltet sich die Interpretation von CRP-Werten in dieser speziellen Kohorte als herausfordernd.

Auch bei der Erhebung der Serumalbumin-, Kreatinin- und 25-OH-Vitamin D-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Zusammenhang mit zahnärztlicher Intervention. Die statistisch signifikante Steigerung des 25-OH-Vitamin D nach TAU (durchschnittlicher Anstieg um $9,8 \pm 8,6 \mu\text{g/l}$, $p = 0,046$) könnte in Zusammenhang stehen mit Veränderungen in der Vitamin-D-Supplementation, der Nierenfunktion in Verbindung mit der kalciotropen Hormonachse oder auch mit saisonalen Schwankungen. Die erhobenen Laborparameter sollten bedingt durch die begrenzte Stichprobengröße und Datenverfügbarkeit im Rahmen des explorativen Charakters der Studie mit Vorsicht interpretiert werden.

Es wird diskutiert, ob IL-6 im Vergleich zu CRP der geeignetere Biomarker zu sein scheint, um das atherosklerotische Risiko einzuschätzen. Honda et al. untersuchten 176 Erwachsene mit ESRD kurz vor Beginn der Dialyse mit einem Follow-up von 26 Monaten im Hinblick auf Serumalbumin, hs-CRP, IL-6 und Fetuin A und deren Zusammenhang mit Malnutrition, kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität. Sie schlussfolgerten, dass IL-6 der überlegene Biomarker ist in Bezug auf die Vorhersagekraft kardiovaskulärer Erkrankungen und auch für die Gesamtmortalität.¹¹⁵ Tripepi et al. zeigten in einer Studie an 217 dialysierten ESRD-Patient:innen, dass IL-6 hier die gesamte sowie kardiovaskuläre Mortalität am genauesten voraussagt, aber auch CRP einen deutlich besseren Vorhersagewert hat als andere, ebenfalls häufig untersuchte Marker. Da der Unterschied zwischen den beiden Biomarkern IL-6 und CRP in der Studie relativ gering war, schlugen die Autoren vor, CRP zunächst weiterhin als günstige und gängige Option für die klinische Praxis zu verwenden.¹¹⁶

Die meisten Studien beziehen sich auf Erwachsene, aber auch bei Kindern mit CKD unter Dialyse konnten erhöhte proinflammatorische Interleukinwerte nachgewiesen werden¹¹⁷.

Für eine abschließende Empfehlung, inwiefern ein Ersatz oder eine Ergänzung der Messungen durch Bestimmung des IL-6 möglich und notwendig ist sind allerdings noch weitergehende Studien erforderlich¹¹⁸.

Unter Einbezug der dargestellten Faktoren liegt es nahe, dass die Entwicklung von Interventionsstudien zum Einfluss der Wiederherstellung der Mundgesundheit auf systemische Inflammation ein vielversprechender Weg sein könnte, dem bislang nicht ausreichend nachgegangen wurde. Es gibt Autor:innen, die beschreiben, dass nicht-chirurgische zahnärztliche Interventionen zwar die Mundgesundheit wiederherstellen können, aber auf die systemische Inflammation der Patient:innen keinen Einfluss haben^{114,119}, während andere eine Reduktion des hs-CRP belegen^{110,120}. In einer Studie von Tonetti et al. führte

intensive Parodontalbehandlung zunächst zu einer Erhöhung proinflammatorischer Biomarker wie CRP und IL-6 verbunden mit einer Reduktion der endothelialen Funktion, zeigte aber 60 Tage nach Intervention einen deutlichen positiven Effekt. Das Ausmaß der Verbesserung der Mundgesundheit zeigte hierbei eine positive Korrelation zu den Verbesserungen der systemischen Inflammation und der endothelialen Funktion. Entsprechend stellt regelmäßige Zahnpflege und -behandlung einen vielversprechenden Ansatzpunkt dar, um auf lange Sicht inflammationsbedingte Morbidität und Mortalität zu senken.¹²¹

4.4 Limitationen der Studie

Während der dreijährigen intensiven Patient:innenakquise kam es zu einigen Schwierigkeiten, die teils durch das spezielle Patient:innenkollektiv bedingt sind. So konnte das gesetzte Zeitintervall von 10 ± 1 Woche zwischen den Blutentnahmetermeninen nicht immer eingehalten werden. Durchschnittlich betrug die Zeitspanne 122 ± 67 Tage zwischen der ersten und zweiten Blutuntersuchung und 174 ± 101 Tage bis zur dritten Blutuntersuchung. Hauptursache für die entstandenen Verzögerungen im Studienablauf waren sowohl Schwankungen des Gesundheitszustandes der Patient:innen, die zum Beispiel häufig an Infektionen litten, die eine Antibiotikaeinnahme notwendig machten, als auch logistische Schwierigkeiten seitens der Teilnehmer:innen, insbesondere durch den zusätzlichen Aufwand der im Rahmen interdisziplinärer klinischer Studien entsteht.

Außerdem war die Erhebung des Laborparameter lückenhaft, wodurch lediglich ein diskontinuierliches Monitoring während der Studie zur Analyse vorlag, was die abschließende Beurteilung deutlich erschwerte. In Bezug auf die untersuchten Biomarker gilt es, das Panel je nach Fokus der Studie um weitere Marker zu erweitern und, sofern möglich, etwa um IL-6 zu ergänzen. Ein kontinuierliches Monitoring ist dabei essentiell, um insbesondere nicht plausible Werte (Ausreißer) zu identifizieren und für die abschließende Analyse berücksichtigen zu können.

Außerdem gilt zu beachten, dass es sich bei der untersuchten Kohorte um ein sehr heterogenes Patient:innenkollektiv handelt. Einerseits gelingt es uns so, eine möglichst realitätsnahe Population zu untersuchen. Andererseits führt die Heterogenität in Bezug auf Alter, Nierenfunktion, Status der Mundgesundheit und unterschiedlichen Status in Bezug auf notwendige Nierenersatztherapie zu Schwierigkeiten bei der Auswertung der Daten. Bei einer entsprechend großen Kohorte wäre eine Analyse der einzelnen Einflussfaktoren und dadurch entstehenden Subgruppen interessant. Durch die hier untersuchte begrenzte Anzahl an Teilnehmer:innen ist eine solche Auswertung in der vorliegenden Studie leider nicht möglich und über entsprechende Einflüsse kann nur aufgrund der bestehenden Studienlage spekuliert werden.

Weitere Faktoren, die für zukünftige Studien diskutiert werden sollten, stellen die Nachweismethode in Bezug auf mögliche transiente Bakteriämien und die entsprechende Blutentnahme dar. Die Möglichkeit, auf sensitivere und dafür weniger gut verfügbare Nachweismethoden zurückzugreifen sowie die Empfehlung, die aseptische Blutentnahme durch den Verwurf der ersten Milliliter zu ergänzen, wurden bereits erläutert.

Außerdem könnte man das Studienprotokoll durch weitere Mitarbeiter:innen und Arbeitsschritte ergänzen, zum Beispiel durch eine von der Studiendurchführung unabhängige und verblindete Evaluation der Mundhygieneindices.

Gleichzeitig gilt es bei den Limitationen und Vorschlägen zu beachten, inwiefern diese verhältnismäßig und verlässlich umzusetzen sind. Bei der von uns durchgeführten Studie ging es darum, die Durchführbarkeit einer intensiven zahnärztlichen Prophylaxe und deren Einfluss auf eine möglichst realitätsnahe Kohorte an Patient:innen mit CKD zu prüfen, was uns im Rahmen der gegebenen Möglichkeiten sehr gut gelang.

4.5 Fazit

Entgegen der ursprünglichen Hypothese ließ sich im Rahmen der durchgeführten Studie an Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD mithilfe von BACTEC™ Blutkulturflaschen kein signifikanter Einfluss intensiver zahnärztlicher prophylaktischer Intervention auf die Prävalenz transientser Bakteriämie nach dem Zähneputzen nachweisen. Ebenso zeigte sich in der IP-Gruppe kein statistisch signifikanter positiver Einfluss auf das CRP als Marker für chronische Mikroinflammation. Die Zahnfleischgesundheit der Patient:innen ließ sich durch die intensive Prophylaxe in der Interventionsgruppe deutlich verbessern, mit einer fast gänzlich gesunden Gingiva nach IP. In der Kontrollgruppe zeigte sich nach TAU lediglich eine Reduktion des GI um 15%, entsprechend einer deutlichen Überlegenheit der Intensivprophylaxe bezogen auf die Mundgesundheit der Proband:innen.

Obwohl sich im Rahmen der Pilotstudie kein statistisch signifikanter positiver Einfluss einer intensiven zahnärztlichen Prophylaxe auf das Auftreten transientser Bakteriämien oder chronische Inflammation nachweisen ließ, gibt es Hinweise, dass eine intensive zahnärztliche Prophylaxe, wie sie während der Studie durchgeführt wurde, nicht nur die Mundgesundheit der chronisch erkrankten Patient:innen erfolgreich wiederherstellen kann, sondern außerdem eine systemische positive Auswirkung haben könnte. Die aktuell durch die gesetzlichen Krankenkassen unterstützte Behandlung - im Sinne des hier durchgeführten TAU - reicht nicht aus, um die Mundgesundheit der untersuchten Kohorte chronisch kranker Patient:innen wiederherzustellen oder zu erhalten. Es scheint offensichtlich, dass die Prävention parodontaler Erkrankungen durch frühzeitige Prophylaxemaßnahmen und Verbesserung der Mundgesundheit in dieser Population zwingend notwendig ist, vor allem vor dem Hintergrund, dass Anzeichen chronischer Inflammation bereits im Kindes- und Jugendalter nachweisbar

sind. Unsere Studie kann dabei als Vorlage dienen, um bei der Entwicklung die Herausforderungen, die uns bei Durchführung und der Auswertung begegnet sind, zu umgehen. Für zukünftige Studien wäre es von Vorteil, die Stichprobengröße zu erhöhen und ein verlässliches Langzeit-Follow-up zu gewährleisten, insbesondere bezogen auf ein kontinuierliches Monitoring der Laborparameter über den gesamten Studienzeitraum. Ebenso sollte eine sensitivere Methode genutzt werden, um Bakteriämien zuverlässiger nachweisen zu können, etwa mithilfe molekularer Nachweisverfahren.

Eine bedarfsadaptierte, intensive zahnärztliche Prophylaxe mit regelmäßigen Vorstellungsterminen ist notwendig, um die schlechte Mundgesundheit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CKD zu verbessern und könnte ein vielversprechender Ansatz sein, um auch die Allgemeingesundheit der Patient:innen zu fördern sowie systemische Inflammation und das Risiko für vorzeitig auftretende kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern.

5. Literaturverzeichnis

1. Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, et al. Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016; **31**(11): 2055-64.
2. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**(12): 2403-10.
3. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int* 2016; **89**(6): 1355-62.
4. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2012). 2012.
5. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019; **12**(5): 702-20.
6. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; **12**(3): 133-46.
7. Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(8): 2047-53.
8. Kamath N, Iyengar AA. Chronic Kidney Disease (CKD): An Observational Study of Etiology, Severity and Burden of Comorbidities. *Indian J Pediatr* 2017; **84**(11): 822-5.
9. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; **27**(3): 363-73.
10. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 2002; **62**(2): 648-53.
11. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018.
12. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**(4): 578-85.
13. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Jager KJ, Groothoff JW. Trend from cardiovascular to non-cardiovascular late mortality in patients with renal replacement therapy since childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**(8): 2082-9.
14. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(12): 2759-65.
15. Mudi A, Dickens C, Levy C, Ballot D. Cardiovascular risk factors and mortality in children with chronic kidney disease. *S Afr Med J* 2017; **107**(8): 710-4.
16. Rosengren BI, Sagstad SJ, Karlsten TV, Wiig H. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; **304**(2): F198-206.
17. Ori Y, Bergman M, Bessler H, et al. Cytokine secretion and markers of inflammation in relation to acidosis among chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2013; **35**(1-3): 181-6.
18. Nassar GM. Preventing and treating inflammation: role of dialysis access management. *Semin Dial* 2013; **26**(1): 28-30.
19. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; **83**(6): 1010-6.
20. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res* 2014; **45**(4): 309-17.
21. Shi K, Wang F, Jiang H, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014; **59**(9): 2109-17.
22. Iglesias P, Diez JJ. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**(7): 2066-77.
23. Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005; **18**(5): 365-9.

24. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**(9): 1880-8.
25. Taraz M, Khatami MR, Gharekhani A, Abdollahi A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Relationship between a pro- and anti-inflammatory cytokine imbalance and depression in haemodialysis patients. *Eur Cytokine Netw* 2012; **23**(4): 179-86.
26. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review of literature. *Hemodial Int* 2015; **19**(1): 11-22.
27. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998; **18**(8): 555-9.
28. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**(4): 726-41.
29. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(7): 1573-9.
30. Kovesdy CP. How can erythropoietin-stimulating agent use be reduced in chronic dialysis patients?: Can reduction of inflammation improve ESA dose response? *Semin Dial* 2013; **26**(5): 540-2.
31. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17 Suppl 8**: 33-8; discussion 40.
32. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; **55**(5): 1899-911.
33. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; **18**(9): 1207-13.
34. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; **106**(1): 100-5.
35. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**(5): 872-5.
36. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**(3): 499-511.
37. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; **1**(2): 92-7.
38. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **74**(1): 85-94.
39. Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J, et al. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr* 2005; **15**(3): 318-31.
40. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif* 2008; **26**(3): 291-9.
41. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; **191**: 32-43.
42. Silva TMC, Alves LAC, Garrido D, Watanabe A, Mendes FM, Ciamponi AL. Health and oral health-related quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Qual Life Res* 2019; **28**(9): 2481-9.
43. Nunn JH, Sharp J, Lambert HJ, Plant ND, Coulthard MG. Oral health in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**(10-11): 997-1001.
44. Velan E, Sheller B. Oral health in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021.
45. Al-Nowaiser A, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**(1): 39-45.

46. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol* 2005; **32**(10): 1076-82.
47. Andaloro C, Sessa C, Bua N, Mantia I. Chronic kidney disease in children: Assessment of oral health status. *Dent Med Probl* 2018; **55**(1): 23-8.
48. Nakhjavani YB, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; **25**(1): 7-9.
49. Ertugrul F, Elbek-Cubukcu C, Sabah E, Mir S. The oral health status of children undergoing hemodialysis treatment. *Turk J Pediatr* 2003; **45**(2): 108-13.
50. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig* 2018; **22**(1): 339-47.
51. Ruokonen H, Nylund K, Meurman JH, et al. Oral symptoms and oral health-related quality of life in patients with chronic kidney disease from predialysis to posttransplantation. *Clin Oral Investig* 2019; **23**(5): 2207-13.
52. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009; **75**(7): 746-51.
53. Buhlin K, Barany P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Gustafsson A. Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health Prev Dent* 2007; **5**(3): 235-44.
54. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; **79**(1): 49-57.
55. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; **35**(4): 277-90.
56. Cholewa M, Madziarska K, Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J Appl Oral Sci* 2018; **26**: e20170495.
57. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; **71**(10): 1528-34.
58. Niedzielska I, Chudek J, Kowol I, et al. The odontogenic-related microinflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014; **36**(6): 883-8.
59. Blach A, Franek E, Witula A, et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF-alpha, IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; **23**(2): 213-9.
60. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; **72**(9): 1221-7.
61. Beck JD, Eke P, Lin D, et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005; **183**(2): 342-8.
62. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**(11): 1816-22.
63. Franek E, Blaschky R, Kolonko A, et al. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol* 2006; **19**(3): 346-51.
64. 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**: 80-7.
65. Bhanji S, Williams B, Sheller B, Elwood T, Mancl L. Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush. *Pediatr Dent* 2002; **24**(4): 295-9.
66. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; **22**(1): 46-64, Table of Contents.

67. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; **33**(6): 401-7.
68. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(1): 218-26.
69. Tomas I, Diz P, Tobias A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012; **39**(3): 213-28.
70. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2007; **138**(6): 739-45, 47-60.
71. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; **18**(1): 24-7.
72. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, et al. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 2006; **92**(9): 1274-7.
73. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; **67**(10 Suppl): 1138-42.
74. Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulske-Fox A, Lopatin D. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect* 2006; **8**(3): 687-93.
75. Marques da Silva R, Caugant DA, Eribe ER, et al. Bacterial diversity in aortic aneurysms determined by 16S ribosomal RNA gene analysis. *J Vasc Surg* 2006; **44**(5): 1055-60.
76. Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999; **78**(12): 1777-82.
77. Kobschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; **89**(9): 879-902.
78. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **125**(20): 2520-44.
79. Höfer K. Der Einfluss der Mundgesundheits auf das Bakteriämierisiko herzkranker Kinder; 2014.
80. Jordan AR, Micheelis W. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie-(DMS IV): Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV; 2016.
81. Muhlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. *J Prev Dent* 1977; **4**(4): 6-17.
82. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963; **21**: 533-51.
83. Quigley GA, Hein JW. Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc* 1962; **65**: 26-9.
84. Axelsson P, Lindhe J. The effect of a plaque control program on gingivitis and dental caries in schoolchildren. *J Dent Res* 1977; **56 Spec No**: C142-8.
85. Axelsson P, Lindhe J. The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *J Clin Periodontol* 1974; **1**(2): 126-38.
86. Hartzell JD, Torres D, Kim P, Wortmann G. Incidence of bacteremia after routine tooth brushing. *Am J Med Sci* 2005; **329**(4): 178-80.
87. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; **43**(11): 5721-32.
88. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; **183**(12): 3770-83.
89. KRINKO. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Robert Koch-Institut; 2010.

90. Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2011; **54**(9): 1135-44.
91. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2017; **60**(2): 216-30.
92. Patton RG, Schmitt T. Innovation for reducing blood culture contamination: initial specimen diversion technique. *J Clin Microbiol* 2010; **48**(12): 4501-3.
93. Maharaj B, Coovadia Y, Vayej AC. An investigation of the frequency of bacteraemia following dental extraction, tooth brushing and chewing. *Cardiovasc J Afr* 2012; **23**(6): 340-4.
94. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; **117**(24): 3118-25.
95. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, Tatham H, Wilson M, Roberts GJ. Comparison of lysis filtration and an automated blood culture system (BACTEC) for detection, quantification, and identification of odontogenic bacteremia in children. *J Clin Microbiol* 2002; **40**(9): 3416-20.
96. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005; **32**(7): 708-13.
97. Marin MJ, Figuero E, Gonzalez I, et al. Comparison of the detection of periodontal pathogens in bacteraemia after tooth brushing by culture and molecular techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; **21**(3): e276-84.
98. Martins C, Siqueira WL, Guimaraes Primo LS. Oral and salivary flow characteristics of a group of Brazilian children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**(4): 619-24.
99. Davidovich E, Davidovits M, Eidelman E, Schwarz Z, Bimstein E. Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr Dent* 2005; **27**(2): 98-106.
100. Johansson I, Witkowska E, Kaveh B, Lif Holgerson P, Tanner AC. The Microbiome in Populations with a Low and High Prevalence of Caries. *J Dent Res* 2016; **95**(1): 80-6.
101. Tanner AC, Kent RL, Jr., Holgerson PL, et al. Microbiota of severe early childhood caries before and after therapy. *J Dent Res* 2011; **90**(11): 1298-305.
102. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**(10): 1388-94.
103. Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977; **4**(2): 92-9.
104. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; **7**(6): 609-15.
105. Stingu CS, Jentsch H, Eick S, Schaumann R, Knofler G, Rodloff A. Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects. *Quintessence Int* 2012; **43**(2): e23-31.
106. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; **47**(3): 444-50.
107. Bower JK, Lazo M, Juraschek SP, Selvin E. Within-person variability in high-sensitivity C-reactive protein. *Arch Intern Med* 2012; **172**(19): 1519-21.
108. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; **165**(2): 221-6.
109. Pitchika V, Thiering E, Metz I, et al. Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *J Clin Periodontol* 2017; **44**(4): 372-81.
110. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; **20**(1): 1-8.
111. Fang F, Wu B, Qu Q, et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; **42**(6): 537-46.
112. Siribamrungwong M, Puangpanngam K. Treatment of periodontal diseases reduces chronic systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012; **34**(2): 171-5.

113. Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D, Dag A, Yilmaz ME. Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; **24**(4): 400-4.
114. Wehmeyer MM, Kshirsagar AV, Barros SP, et al. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis* 2013; **61**(3): 450-8.
115. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**(1): 139-48.
116. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16 Suppl 1**: S83-8.
117. Goldstein SL, Leung JC, Silverstein DM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic pediatric dialysis patients: effect of aspirin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**(5): 979-86.
118. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; **8**(5): 369-82.
119. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; **30**(4): 334-40.
120. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; **151**(5): 977-84.
121. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; **356**(9): 911-20.