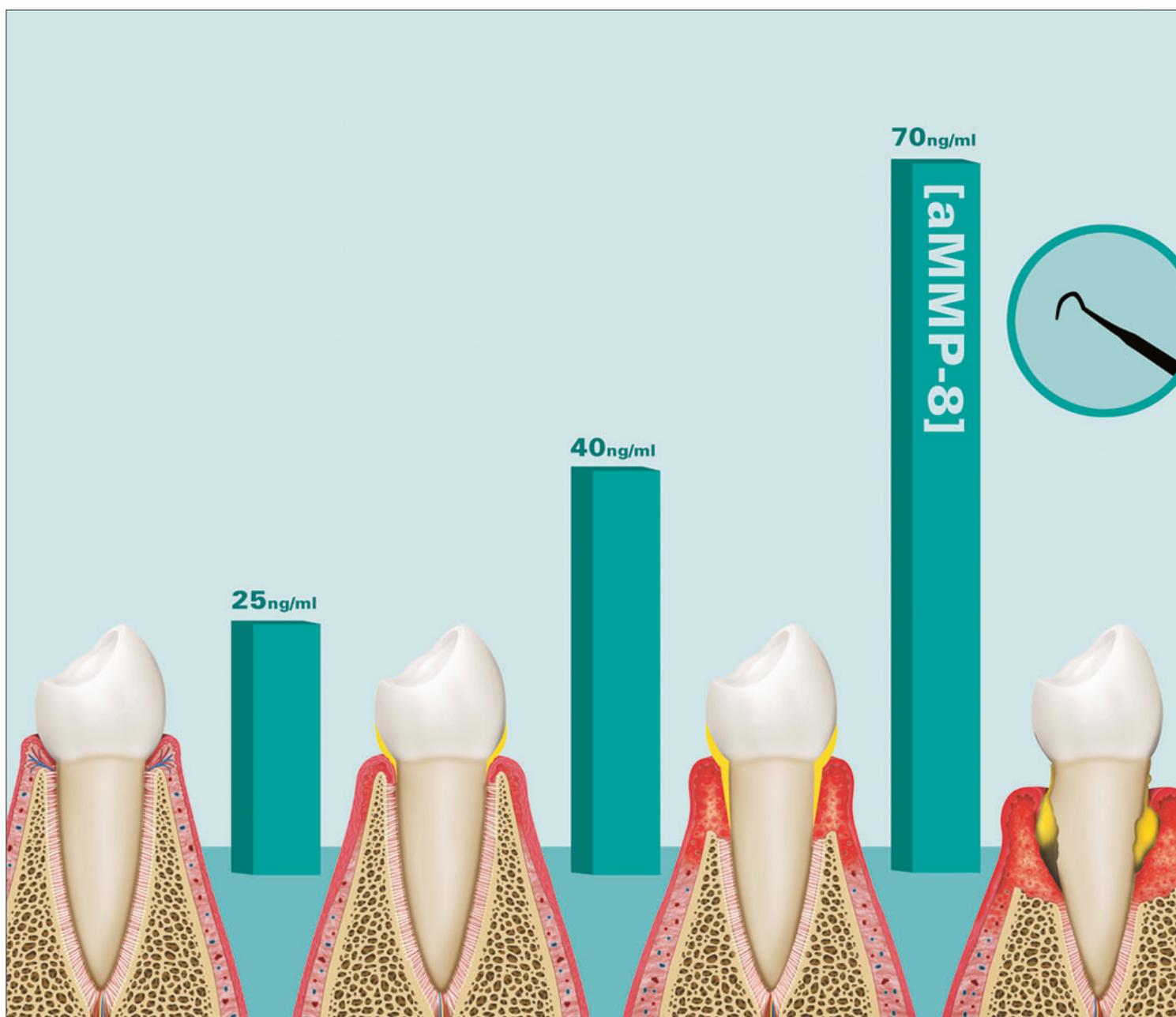




AMMP-8 OBJEKTIVER BIOMARKER

UNSICHTBARES SICHTBAR MACHEN





DIE PARODONTALE UND PERIIMPLANTÄRE SITUATION RECHTZEITIG OBJEKTIV BEURTEILEN

DARUM GEHT'S

- Früherkennung ist wichtig, denn Gingivitis und Mucositis sind reversibel – Parodontitis und Periimplantitis nicht.
- Röntgen, Sonde und der Nachweis parodontopathogener Keime eignen sich nicht zur Früherkennung. Sie dokumentieren lediglich einen schon stattgefundenen Prozess.
- aMMP-8, ein Biomarker, erlaubt es klinische Entwicklungen zu erkennen, bevor Sie sichtbar werden. Laboruntersuchungen, in der Humanmedizin längst Standard, jetzt als neue Möglichkeit für die Zahnmedizin.
- Die quantitative Messung im Labor erlaubt eine objektive Verlaufskontrolle und die site-spezifische Untersuchung am Zahn/Implantat.

EINLEITUNG

„Die Mundgesundheit ist so gut wie nie.“ so der KZBV-Vorsitzende Dr. Wolfgang Eßer bei der Vorstellung der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) [1]. Besonders bei der Parodontitis gibt es Fortschritte. Trotzdem sind aber immer noch etwa 11 Millionen Menschen von einer schweren Parodontitis betroffen. Die Parodontitis ist inzwischen das größte Risiko für einen Zahnverlust, so wie die Periimplantitis für den Implantatverlust.

Für deren Behandlung stehen umfassende therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Diese sind umso effektiver je früher sie eingesetzt werden. Gingivitis und Mucositis sind reversibel [2,3,4], so dass eine frühe Therapie in vielen Fällen verhindern kann, dass Parodontitis oder Periimplantitis entstehen. Dafür ist die möglichst frühe Diagnose essentiell. Als diagnostische Maßnahmen stehen Röntgen, Sonde, Bleeding on Probing“ (BOP) aber auch mikrobiologische Tests, zur Verfügung. Mit Röntgen und Sonde ist eine Früherkennung sehr eingeschränkt möglich, die anderen Methoden eignen sich dafür nicht.

Mit der Bestimmung der aktiven Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) aus der Sulkusflüssigkeit steht dem Zahnarzt seit einiger Zeit eine routinetaugliche Laboruntersuchung zur Verfügung. Sie ermöglicht es ihm, die durch die bakterielle Besiedlung verursachten entzündlichen Prozesse zu beobachten und zu beurteilen. Das schon zu einem Zeitpunkt an dem klinische Zeichen noch nicht sichtbar oder unklar sind. Diese Eigenschaft machen aMMP-8 zu einem wertvollen Bestandteil der Früherkennung.

Dieser Nutzen besteht sowohl in der Vorsorge wie auch in der Therapieüberwachung.

Parodontitis und Periimplantitis sind eine bedeutende klinische Herausforderung

Mucositis-Prävalenz 43% und Periimplantitis-Prävalenz 22%. Diese Zahlen nennt das Consensus Statement des 11th European Workshop in Periodontology (2014) der European Federation of Periodontology (EFP). Unzweifelhaft ist damit die Nachsorge eine zentrale Herausforderung der Implantologie. Für die Periimplantitis sind, im Gegensatz zur Parodontitis, keine etablierten und vorhersagbaren Therapiekonzepte für die Behandlung vorhanden. Darum empfehlen die Autoren ein besonderes Augenmerk auf die Prävention und das klinische Management der Mucositis zu legen. [5]

Die Bedeutung der Parodontitis ist unzweifelhaft (Abb. 2). Nach der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V, 2016) [1] leiden über 50 % der 35 bis 44-Jährigen an einer mittelschweren bis schweren Parodontitis. Bei den 65- bis 74-Jährigen sind es fast 65 % und bei den über 75-Jährigen fast 90 %. Diese Zahl ist seit der vorhergehenden Studie aus dem Jahre 2005 zurückgegangen, aber es ist davon auszugehen, dass die Erkrankungslast durch die Parodontitis insgesamt weiter zunimmt. Eine Ursache ist der demographische Wandel. In

der DMS V werden besondere Bemühungen in der Prävention gefordert: „Für die Zahnärzteschaft gilt es nun, ein zeitgemäßes, dem Stand der Wissenschaft entsprechendes Therapiekonzept zu entwickeln und in der Versorgung umzusetzen.“

DIAGNOSEZEITPUNKT UND -MITTEL

Page & Kornman (1997) [6] haben in ihrem klassischen Schema den Ablauf der parodontalen Entzündungsreaktion kurz und prägnant skizziert (Abb. 3). Dieses Schema kann auch zur Einordnung kommerziell verfügbarer Tests in der Implantologie/Parodontologie herangezogen werden. Wenn also die Forderung nach einer möglichst frühzeitigen Diagnostik und objektiven Kontrolle eines Behandlungserfolges besteht: Welche konventionellen oder neuen Tests können frühzeitig auf eine pathologische Veränderung hinweisen. [7]?

Sonde und Röntgen

Sonde und Röntgen sind keine Frühmarker – sie dokumentieren nachträglich einen bereits eingetretenen Weich- (Sonde) oder Hartgewebeabbau (Röntgen). Als Frühmarker sind sie somit nutzlos. Da Ereignisse aus der Vergangenheit objektiviert werden, kann zudem weder durch Sonde noch durch Röntgen eine Aussage über den aktuellen Zustand des Gewebes – ausgeheilt, arretiert oder akut entzündet – getroffen werden.

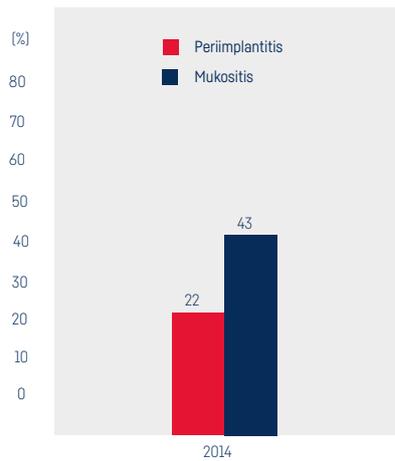


ABB. 1 Anteil von Mucositis und Periimplantitis bei Implantaten (5)

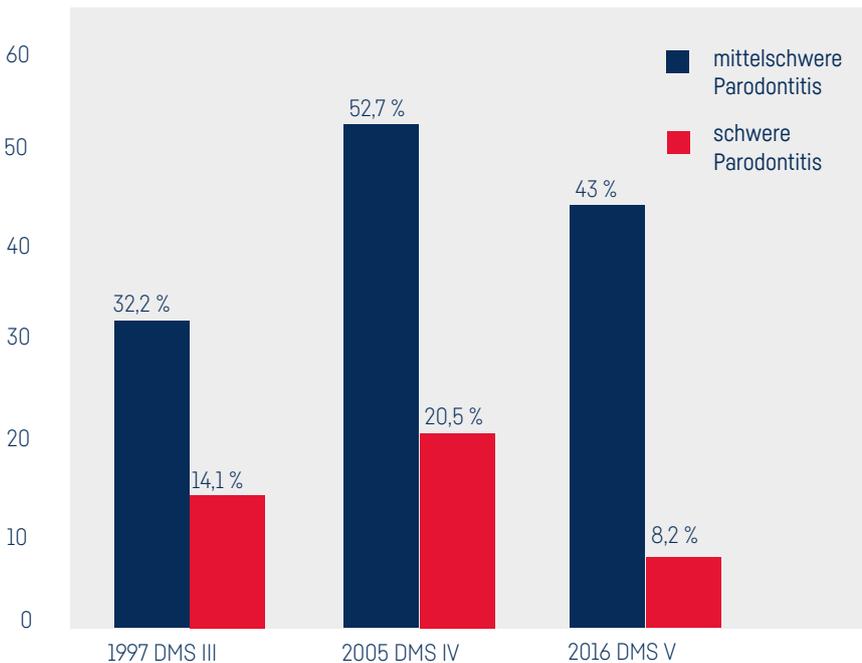


ABB. 2 Entwicklung der mittelschweren und schweren Parodontalerkrankungen bei 35-44-jährigen Erwachsenen von 1997 bis 2016 (1)

Molekularbiologischer Nachweis parodontopathogener Keime

Ohne Zweifel ist der bakterielle Biofilm Auslöser für parodontale wie auch periimplantäre Entzündungsprozesse. Auf der anderen Seite sind „Bakterien eine notwendige, aber keine ausreichende Voraussetzung“ für Parodontitis oder Periimplantitis [8].

- Molekularbiologische (PCR) Bakterientests (Markerkeimanalysen) haben, außer bei sehr hohen Konzentrationen, keine prognostische Aussagekraft: Sie zeigen die potentielle Gefährdung (Angriff) durch Bakterien, sagen aber wenig über die tatsächlich gegebene Bedrohung.
- Markerkeimanalysen sind sinnvoll und notwendig bei der zahnärztlichen Entscheidung, ob und wenn ja, welche Antibiotika eingesetzt werden sollen.

Wann sind dann aber molekularbiologische Markerkeimanalysen sinnvoll? Diese sind dann angebracht, wenn der Sinn und die Ausrichtung einer eventuellen Antibiotikagabe geprüft werden muss. Hier ist die Therapiebedürftigkeit in der Regel jedoch längst eingetreten, wie es die gängige Entnahmep Praxis aus der bereits bestehenden Tasche reflektiert. Bakterientests stellen somit, analog zu Röntgen und Sonde, ebenfalls keine Frühwarnsysteme dar, wohl aber ein wichtiges Hilfsmittel für die Therapie.

BOP – Nutzt die Bestimmung der Blutungsneigung etwas?

Die Ermittlung des BOP (bleeding on probing) wird von Zahnärzten in hohem Maße positiv eingeschätzt – Motto: Wenn es blutet, ist dies ein Zeichen für Entzündung, also auch einer möglichen Gewebedestruktion. Lang et al. [9] belegen in ihrer grundlegenden Arbeit aber genau das Gegenteil: Nur die mehrfache/ mehrzeitige(!) Abwesenheit des BOP hat eine klinisch relevante Aussagekraft (negative predictive value: 98 %); die Anwesenheit von Blutung (positive predictive value: 6 %) hat demgegenüber keinerlei klinische Relevanz. Dieselbe Aussage gilt übrigens auch im Rahmen der Implantologie: Mehrere Autoren – siehe Schwarz und Becker [10], darunter Lang [11] selbst – belegen auch hier nur die Aussagekraft der „negative predictive values“.

Kollagenase-Test: Bestimmung der aktiven Matrix-Metalloproteinase

Das Pathogeneseschema der Abb. 3 führt vom bakteriellen Biofilm über die „Immunantwort des Wirtes“ sofort zur beginnenden Gewebedestruktion, ob nun parodontal oder periimplantär. Tragendes Molekül dieses Gewebeabbaus ist die körpereigene Matrix-Metalloproteinase-8 (Synonym Kollagenase-2). Dieses Enzym wird von den polymorphker-

nigen Leukozyten (PML) aktiviert und sezerniert, insofern das körpereigene Gewebe mit einer Entzündungsreaktion auf die bakterielle Besiedlung reagiert. Die aktive Form der Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) ist somit das reale Endprodukt der anlaufenden Entzündungskaskade. Ihre kollagenolytische Wirkung ist ursächlich verantwortlich für die Zerstörung des dreidimensionalen Kollagennetzwerkes des Parodonts. Sie ist somit ein Frühmarker für die parodontale wie auch die periimplantäre Gewebedestruktion.

- MMP-8, Matrix-Metalloproteinase-8, Synonym Kollagenase 2, ist das Enzym, welches im Entzündungsfall Kollagen abbaut/zerstört
- Der aMMP-8-Test misst nicht die „Parodontitis“ (wie Sonde oder Röntgen) und auch nicht die Entzündung (wie BOP, IL-1) – aMMP-8 ist ein „Destruktionsmarker“, ein Biomarker für akut vorliegenden/akut ablaufenden Gewebeabbau, der erst Wochen oder Monate später mittels Sonde oder Röntgen objektivierbar wird

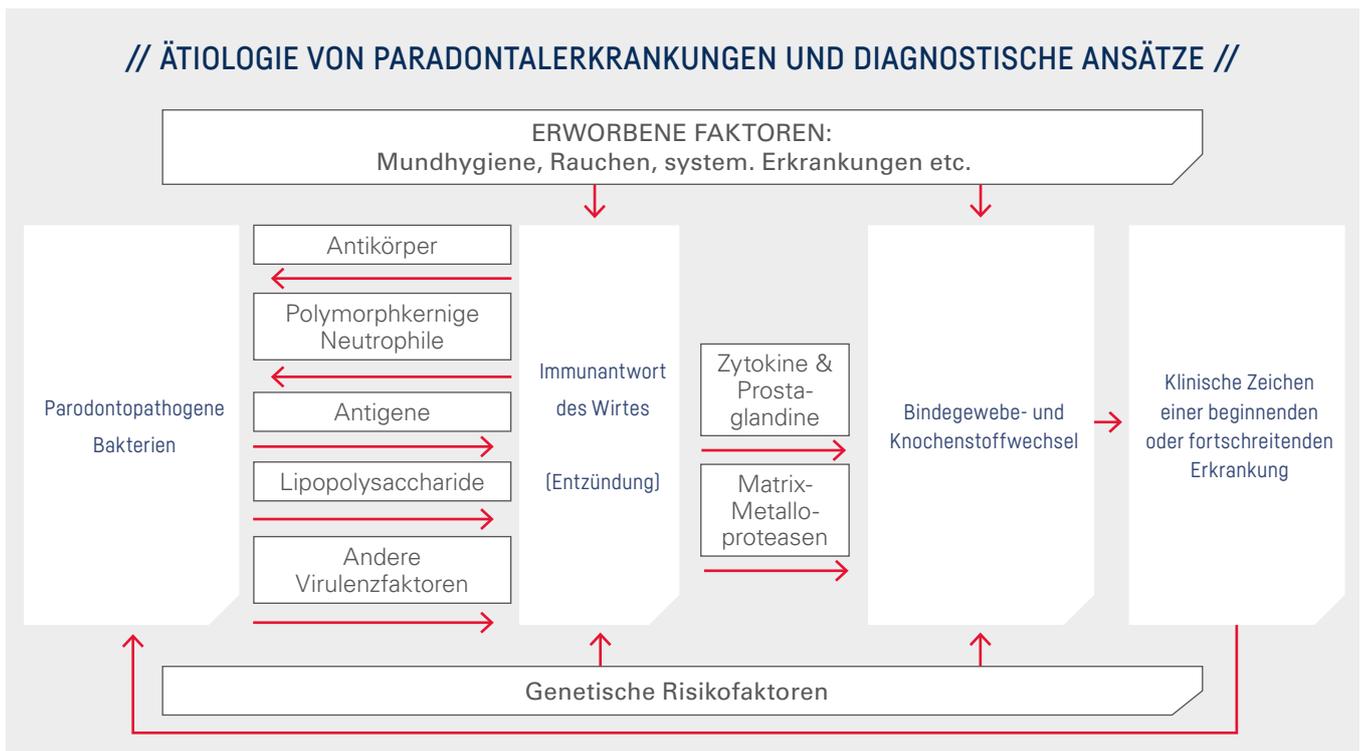


ABB. 3 Ätiologie von Parodontalerkrankungen und diagnostische Ansätze (6)

AMMP-8 – WISSENSCHAFTLICHER STATUS

Parodontologie

Durch zahlreiche internationale Publikationen [12, 13, 14,] ist klar belegt, dass durch die Ermittlung von aMMP-8 im Sulkusfluid (GCF) die Patientenkollektive in „gesund – Gingivitis – Parodontitis“ differenziert werden können.

- aMMP-8-Werte niedrig im gesunden (nicht entzündeten) Zustand
- Werte leicht erhöht bei Gingivitis
- Werte stark erhöht bei akuter parodontaler Entzündung, bei akutem parodontalem Gewebeabbau
- aMMP-8 Werte gehen zurück nach erfolgreicher Parodontitis-Behandlung (bis zu „gesunden“ Werten, Abb. 4) [15]
- Mit der Bestimmung des Gesamtmoleküls MMP-8 (aktive und inaktive Form) ist im Gegensatz zur Bestimmung der aktivierten Form (aMMP-8) keine Differenzierung möglich

Somit kann, im positiven Normalfall, bereits nach 2 bis 3 Wochen der Therapieerfolg belegt werden. Im negativen Fall einer refraktären Situation bleiben die aMMP-8-Messwerte demgegenüber auf hohem Niveau. Hier kann ebenfalls bereits nach der kurzen Zeit von 2 bis 3 Wochen abgeklärt werden, ob weitere Behandlungsschritte eingeleitet werden müssen, ehe ein weiterer Gewebeverlust eingetreten ist.

Implantologie

Analoge Aussagen gelten auch für die Implantologie. Die aMMP-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit (PISF) korrelieren besser mit der Kategorie „Bone Loss“ als der bekannte Gingivalindex (GI) (Abb. 5). Dieser zeigt die Gewebeerstörung deutlich später an. [16] Die Unterschiede im Verhältnis Gesund zu Parodontitis oder Periimplantitis erlauben eine deutliche diagnostische Differenzierung (Abb. 6): bei der Parodontitis lag der Faktor bei 1:80 und bei der Periimplantitis 1:971. [17]

Es wurde auch gezeigt, dass die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung einen Nutzen in der Versorgung von Implantatpatienten haben [18]. Bei Diagnose Periimplantitis waren die Werte im Vergleich zum gesunden Implantat um mehr als das 10fache erhöht. Nach der Therapie gingen die Werte deutlich zurück (Abb. 7). In der Nachsorge blieben, bei unauffälliger Klinik (BOP), die Werte über 12 Monate nahezu stabil und belegen so den therapeutischen Erfolg.

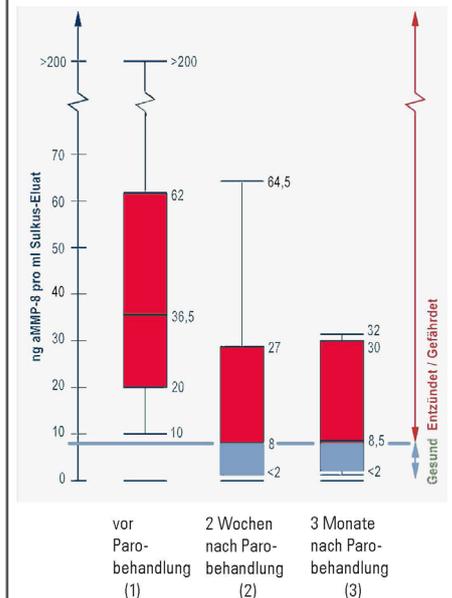


ABB. 4 Nachweis des Therapieerfolges durch Messung sulkulärer aMMP-8: Absinken der aMMP-8-Werte nach erfolgreicher Therapie (DGZMK-Poster Nolte et al. 2007)

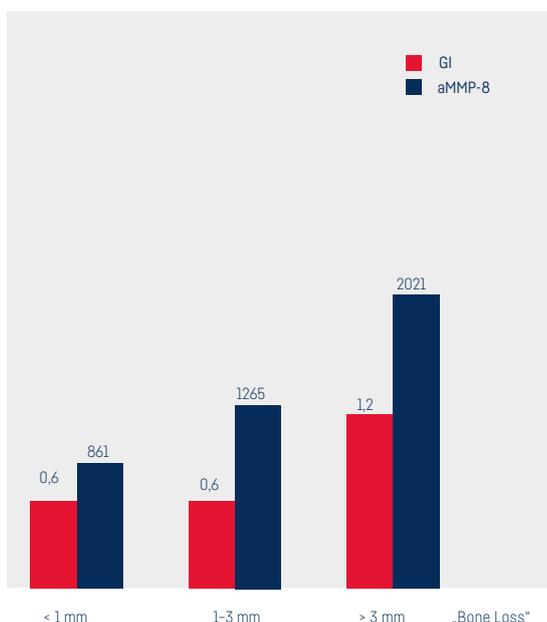


ABB. 5 aMMP-8 als aussagekräftiger diagnostischer Parameter in der Implantologie (Korrelation zur Kategorie „Bone Loss“) (15)

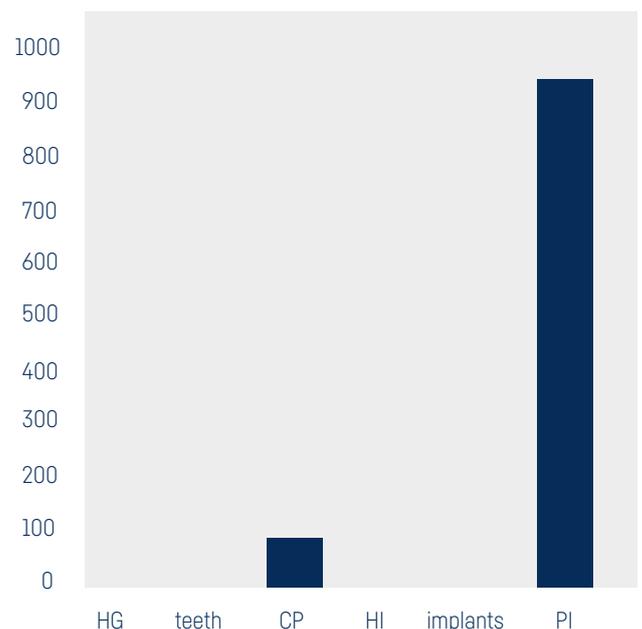
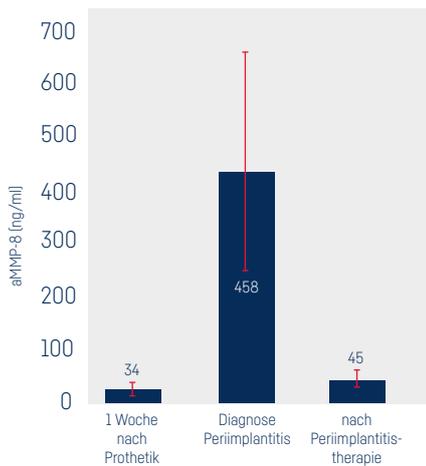
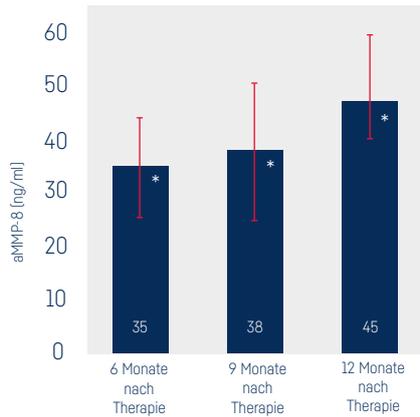


ABB. 6 aMMP-8 als diagnostischer Marker bei Parodontitis und Periimplantitis (16)



Absenkung der aMMP-8, 2 Wochen nach durchgeführter Therapie.



Stabilisierung des Therapieerfolges über 12 Monate. *Unterschiede nicht signifikant, $p < 0,05$.

ZUSAMMENFASSUNG

Von Röntgen und Sonde abgesehen, können nach dem Stand derzeitiger Literatur weder die Markerkeimanalyse noch „Bleeding on Probing“ (BOP) als Frühmarker für das Anlaufen destruktiver Prozesse in der Parodontologie und/oder der Implantologie herangezogen werden. Nur der Nachweis der aktiven Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) zeigt, ob ein Gewebe stabil ist oder ob die Phase eines kollagenolytischen Gewebeabbaus vorliegt. Er bietet dem Zahnarzt einen neuen Baustein für seine Diagnostik. Der Einsatz von Biomarkern in Diagnose und Therapie erlaubt es jetzt, klinische Entwicklungen zu erkennen, bevor sie sichtbar werden. Diese Möglichkeit ist in der Humanmedizin längst Standard. Auch die Probenentnahme steht der Verwendung in der Praxis nicht entgegen: sie ist einfach, für den Patienten praktisch schmerzfrei und mit geringen Kosten verbunden.

ABB. 7 Nachweis des Therapieerfolges am Implantat anhand der aMMP-8 Konzentration

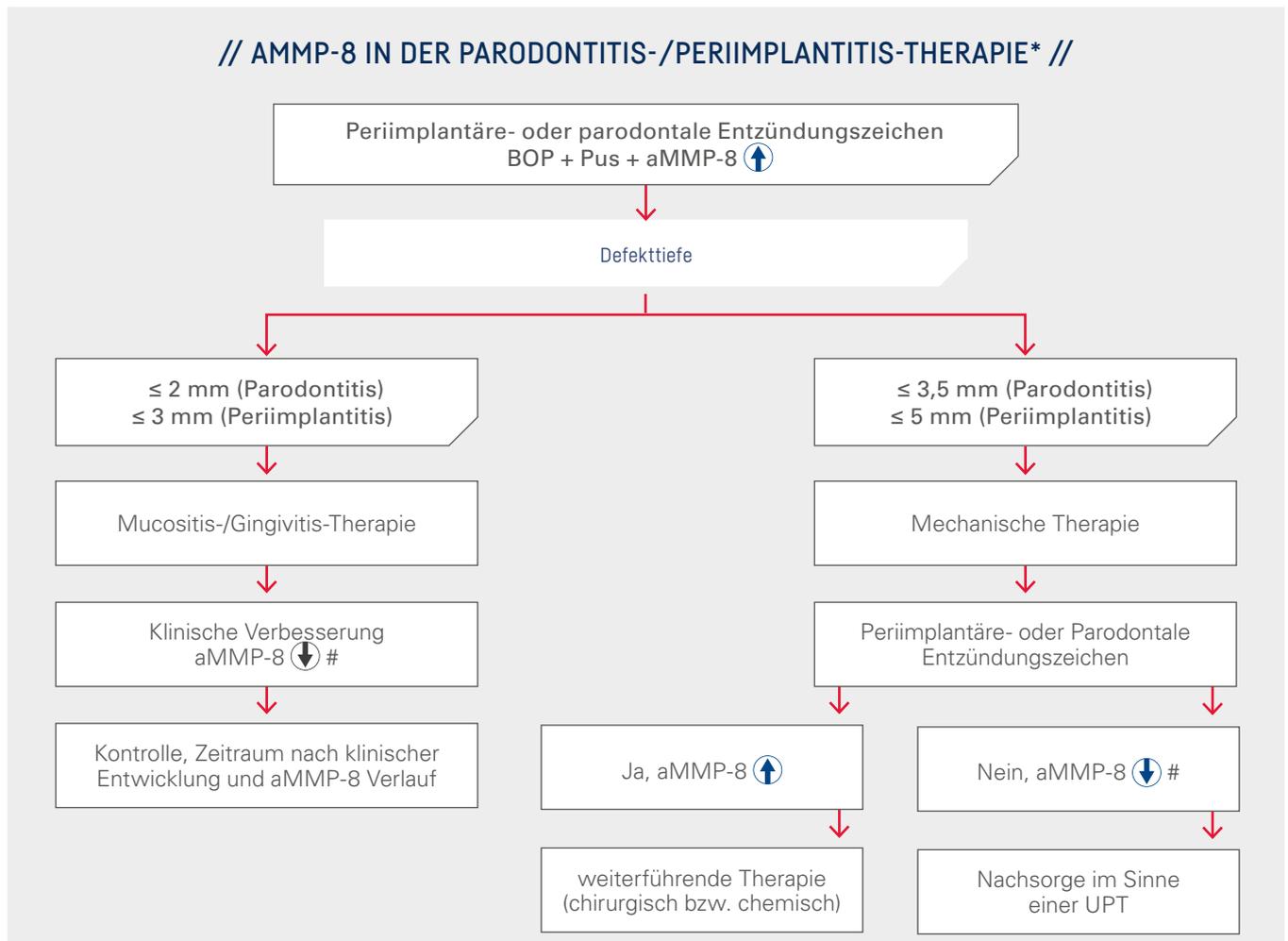
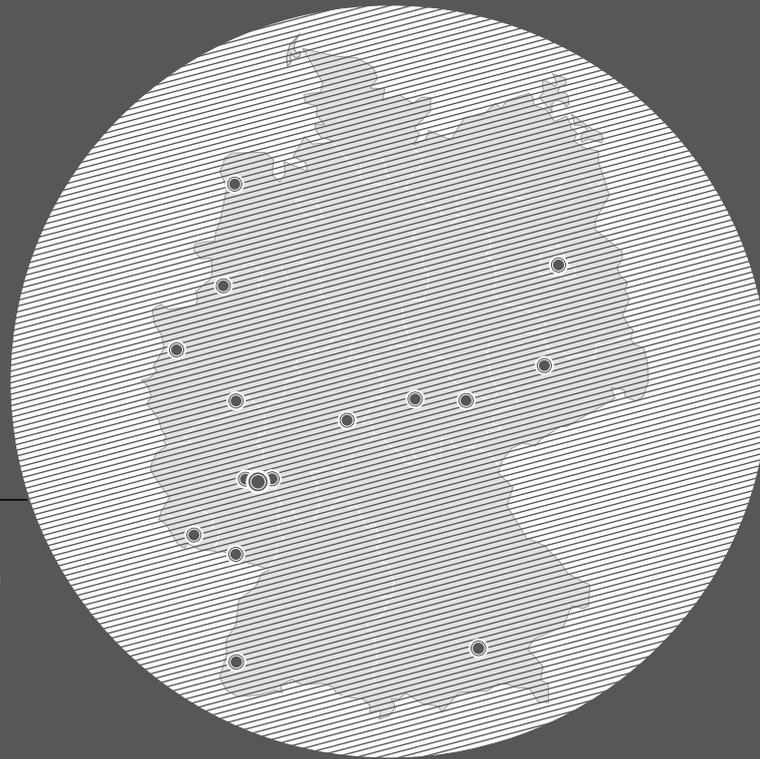


ABB. 8 Diagnosealgorithmus (18)

aMMP-8-Wert deutlich gesunken; i. d. R. liegen die Werte nach einer Periimplantitis-/Parodontitis-Behandlung nicht im Referenzbereich, sondern bleiben leicht erhöht. In der Therapiekontrolle ist der Verlauf entscheidend: unveränderte Werte weisen auf eine stabile klinische Situation, steigende Werte auf eine mögliche Verschlechterung hin.

QUELLENANGABEN / LITERATUR

1. Institut der deutschen Zahnärzte (IDZ) im Auftrag der Bundeszahnärztekammer und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (Hrsg.). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V (2016)). Erschienen im Deutscher Zahnärzte Verlag 2016, ISBN 13: 978-3-7691-0020-4. Zusammenfassung im Internet: https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_V.pdf
2. Loe H, Theilade E, Jensen BS. Experimental Gingivitis in Men. *J Periodontol.* 1965 May-Jun;36:177-87.
3. Lang, N. P., Cumming, B. R. & Loe, H. Toothbrushing frequency as it relates to plaque development and gingival health. *J Periodontol.* 44, 1973, 396–405.
4. Salvi GE, Aglietta, M Eick S, Sculean A, Lang NP & Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Impl Res* 23, 2012; 182-190. Doi:10.1111/j.166-0501.2011.02220.x
5. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl. 16): S152-157
6. Page RC, Kornman KS: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000 1997; 14: 9-11
7. Netuschil L: Parodontitis- und Periimplantitis-Frühwarnung: Welcher diagnostische Test bringt welche Aussage? *Plaque&care Frühjahr* 2009, 5-9
8. Kinane DF: Causation and Pathogenesis of Periodontal Disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20
9. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S: Absence of bleeding on probing - An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 714-721
10. Schwarz F, Becker J: Periimplantäre Entzündungen Quintessenz-Verlag Berlin et al. 2007
11. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG: Histologic probe penetration in healthy and inflamed periimplant tissues. *Clin Oral Impl Res* 1994; 5: 191-201
12. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, et al.: Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chairside test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 130-140
13. Prescher N, Maier K, Munjal S, et al.: Rapid quantitative chairside test for active MMP-8 in gingival crevicular fluid – first clinical data. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 493-495
14. Sorsa T, M Hernandez M, Leppilähti J, et al.: Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Dis.* 2010 Jan;16(1):39-45
15. Kinane DF, Darby IB, Said S, et al.: Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodont Res* 2003; 38: 400-404
16. Ma J, Kittl U, Teronen O, Sorsa T, et al.: Collagenases in different categories of periimplant vertical bone loss. *J Dent Res* 2000; 79: 1870-1873
17. Xu L, Yu Z, Lee HS, et al.: Characteristics of collagenase-2 from GCF & PISF in periodontitis and periimplantitis patients. *Acta Odont Scand* 2008; 66: 219-224
18. Rößler R, Gaßmann G und Neugebauer J.: Aktuelle Behandlungsstrategien bei periimplantärer Erkrankung mit der antimikrobiellen Photodynamischen Therapie. *DENT IMPLANTOL* 20 (8): 498 – 505, 2016



LABOR | MEDIZIN

Moderne Labormedizin als Bestandteil einer umfassenden Betreuung Ihrer Patienten. Nutzen Sie die Möglichkeiten der Biomarker, Mikrobiologie und Genetik.

REGIONALLABORS

LABOR BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275
labor-berlin@bioscientia.de

LABOR FREIBURG

Mülhauser Straße 9
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510
labor-freiburg@bioscientia.de

LABOR INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214
labor-ingelheim@bioscientia.de

LABOR JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338
labor-jena@bioscientia.de

LABOR KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 594-0
F +49 8131 594-109
labor-karlsfeld@bioscientia.de

LABOR MAINZ

Wallstraße 3–5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844
labor-mainz@bioscientia.de

LABOR MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618/35
labor-moers@bioscientia.de

LABOR SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142
labor-saarbruecken@bioscientia.de

LABOR WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99
labor-wehnrath@bioscientia.de