

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Gemeinsame Wissenschaftliche Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

■ Einleitung

In den vergangenen 25 Jahren hat es enorme Fortschritte bei der Aufklärung des Pathomechanismus parodontaler Erkrankungen gegeben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entschlüsselten das orale Mikrobiom, erforschten in genomweiten Assoziierungsstudien die genetischen Grundlagen und in proteomischen Studien die Entzündungsvorgänge von parodontalen und gingivalen Erkrankungen. Einige der dabei gewonnenen Erkenntnisse haben auch zur Entwicklung diagnostischer Methoden geführt mit dem Ziel, das Spektrum klassischer Parodontitis-Diagnostik zu erweitern. Auf der Wirtsseite sind vor allem solche Testverfahren interessant, die auf lokaler Ebene – wie z.B. in der Sulkusflüssigkeit – direkte Auskunft über das Entzündungsgeschehen liefern, sei es als Nachweis von Stoffwechselprodukten (z.B. Zytokine, Calprotectin, Degradationsprodukte der Matrix) oder von Enzymaktivitäten (z.B. Lactoperoxidase, Myeloperoxidase, unspezifische Proteasen u.a. Enzyme). Solche als Biomarker bezeichnete Stoffwechselleistungen reflektieren optimalerweise das Ausmaß bzw. die Aktivität der parodontalen Abwehrreaktion und/oder können Auskunft über das aktuelle Ausmaß der Gewebszerstörung geben [1,2]. Neben der Bestimmung von Markern aus der Sulkusflüssigkeit ist auch Speichel als mögliches Analysemedium interessant [3].

Unter den zahlreichen infrage kommenden Markern haben die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) verstärktes Interesse in der Parodontologie gefunden, darunter insbesondere die MMP-8. Sowohl die Speichel-, als auch die Sulkusdiagnostik ist nicht invasiv und weitgehend schmerzfrei. Bei der Sulkusdiagnostik entnimmt die Zahnärztin oder der Zahnarzt die Proben, um die mit Sulkusflüssigkeit getränkten Probenträger an ein Labor einzuschicken. Alternativ gibt es den Test „chair-side“, dieser kann in der Praxis durchgeführt und ausgewertet werden. Vorteile sollen im Rahmen des Screenings, der Diagnostik, der Behandlung und des/der Recalls/Nachsorge sowohl bei Parodontitis als auch Periimplantitis gegeben sein. Darüber hinaus wird auch eine prognostische Bedeutung angenommen, wonach mit Hilfe einer solchen Diagnostik Risiken frühzeitig erkannt und zukünftige Schäden (z.B. weiterer Knochenabbau) vermieden werden könnten.

Im Folgenden soll eine Übersicht zu den Matrix-Metalloproteinasen in der Parodontologie gegeben werden mit speziellem Augenmerk auf MMP-8 und deren diagnostischem Wert sowie damit verbundener ungeklärter Probleme. Immer wieder kommen neue Tests (insbesondere MMP-8-Tests) auf den Markt und konkurrieren um die Aufmerksamkeit der in der Praxis tätigen Zahnärztinnen und Zahnärzte. Derzeit dominieren die sogenannten Biomarker diesen Markt. Allerdings sind die Entnahme sowie der Test keine vertragszahnärztliche Leistung und müssen vom Patienten privat bezahlt werden. Interessant wird sein, ob und wann dieses Angebot etabliert werden kann oder ob das Angebot von neuen Testmöglichkeiten überholt wird. Die Entwickler neuer Tests bereiten sich auf die Anwendung der „Proteomics“ vor, um in dieses Geschäft einzusteigen [4].

■ Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)

Entsprechend der gängigen Nomenklatur sind Proteinasen Enzyme, die Peptidbindungen in ihren Substraten – den Proteinen – hydrolytisch aufspalten können und sie so in kleinere Bruchstücke zerlegen. Mit „Metallo-“ werden solche Proteinasen klassifiziert, für deren Aktivität ein Metallion (zumeist Zink) essentiell ist. Werden spezielle Proteine bevorzugt als Substrat gespalten, wird das im Namen ausgedrückt, wie bei den Kollagenasen, Elastasen oder Gelatinasen (Gelatine ist denaturiertes Kollagen). Kollagen bildet eine wichtige Klasse von unlöslichen fibrillären Proteinen. Diese sind wesentlich am Aufbau der Bindegewebe und auch der extrazellulären Matrix beteiligt. Der mit Parodontitis oder Periimplantitis einhergehende Gewebeabbau betrifft vor allem die extrazelluläre Matrix und den alveolären Knochen. In beiden Fällen spielt der Abbau von Kollagen eine entscheidende Rolle – manifestiert durch parodontalen Attachmentverlust. Im Falle des Knochenabbaus wird durch Zerstörung der kollagenhaltigen Schutzschicht erst der Zugriff von Osteoklasten ermöglicht. Da es unter physiologischen Bedingungen ein fein ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen gewebeaufbauenden und -abbauenden Prozessen gibt, führt eine Aktivitätszunahme von MMPs

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

zwangsläufig zu Gewebeverlust. Als Gegenspieler der MMPs wirken physiologische Inhibitoren dieser Enzyme, die TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases).

Eine Basalaktivität dieser Enzyme gehört zur physiologischen Homöostase. Bei Entzündung, etwa durch Parodontitis, erfolgt die vermehrte Bildung eines Exsudates. Dieses wird „gingivale Sulkusflüssigkeit“ (gingival crevicular fluid, GCF) genannt. Die GCF benetzt die Weichgewebe, den Zahnhals bzw. das Implantat. Eine Zunahme von GCF wird von der Einwanderung von neutrophilen Granulozyten begleitet mit der Folge der Expression und Aktivierung von Metalloproteinasen [5] - daher auch „Neutrophilen-Kollagenase“. Dieser Unterschied zwischen basaler Aktivität (MMP-1) und der entzündungs-induzierten Aktivität (MMPs-8 und -13) bildet den Ausgangspunkt für die vorgeschlagenen Verfahren zur Parodontitis-Diagnostik. Da die Aktivität der verschiedenen Subklassen der MMPs schwer zu differenzieren ist – insbesondere von unspezifischen Proteasen – bieten sich immunologische Verfahren an, die mit spezifischen Antikörpern die Zunahme des Enzymproteins messen können (ELISA). Das ist die Grundlage der gebräuchlichen Tests, wobei die aktive Form der Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8)

heute im Vordergrund steht. MMP-8 ist wahrscheinlich der durch parodontale Entzündungen induzierte Haupttyp dieser Enzyme in gingivalem Gewebe [6], wenn auch Genexpressionsanalysen eher MMP-1 zeigten [6]. Der Nachweis ist (mit absteigender Empfindlichkeit) in der Sulkusflüssigkeit (crevikulär oder peri- implantär), im Speichel oder auch in Mundspüllösungen möglich. Kommerzielle Test-Kits können von verschiedenen Anbietern für die zahnärztliche Praxis bestellt werden. Diese Tests können am Behandlungsstuhl direkt mit dem Patienten durchgeführt und besprochen werden. Daher werden solche Tests auch „chair-side“ Tests genannt. Alternativ bieten Diagnostiklabore die Auswertung verschiedener eingesandter mikrobieller und immunologischer Proben an, unter anderem MMP-8 und Calprotectin.

Weitere Einzelheiten können Übersichtsarbeiten allgemein zu den Matrix-Metalloproteinasen [7–9], wie auch zu ihrer speziellen Rolle bei oralen Erkrankungen entnommen werden [10–16] (zu Biomarkern in der Sulkusflüssigkeit allgemein siehe [17]). Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung von Veröffentlichungen zu Studien der einzelnen MMPs bei parodontalen Erkrankungen.

Tabelle 1. Literaturliste zu Matrix-Metalloproteinasen, für die eine Beziehung zur Parodontitis ermittelt wurde mit möglicher Rolle als Biomarker

Subtyp	Alternativname	Sulkus †	Speichel ‡	Genetik / Expression
MMP-1	Kollagenase-1	[18 – 21]	[22]	[23 – 25]
MMP-2	Gelatinase A	[23, 26]	[26]	[24, 25, 27, 28]
MMP-3	Stromelysin-1	[20,21,29 – 31]		[23, 32,33]
MMP-7	Matrilysin	[34, 35]		[27, 36]
MMP-8	Kollagenase-2, Neutrophilen-Kollagenase	[10, 20, 21, 31, 37 – 42, 43 – 51]	[3, 10, 56 – 59, 42 45, 48, 49, 52 – 55]	[23 – 25, 27, 48]
MMP-9	Gelatinase B	[26, 41, 43, 45 – 47, 60]	[42, 58, 61]	[23 – 25, 62]
MMP-12	Metallo-Elastase	[21, 63]	[59, 64]	
MMP-13	Kollagenase-3	[21, 43, 60, 63, 65, 66]	[42, 58]	[23, 27, 67]
MMP-14	Membran-MMP	[66]	[42]	[6, 27]
TIMPs		[18, 19, 34, 47]	[22, 55, 58]	[23 – 25, 27, 28, 32]

† Parodontitis oder Peri-Implantitis, ‡ auch Mundspüllflüssigkeit

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

■ Sensitivität und Spezifität – 1

Von allen möglichen Tests auf die entzündungsbedingte Expression von Matrix- Metalloproteinasen hat sich insbesondere die Testung auf MMP-8 als Favorit für die Diagnostik der Parodontitis herausgehoben. Diese Tests erheben den Anspruch, der konventionellen insbesondere klinischen Diagnostik in mancher Hinsicht überlegen zu sein. Es heißt, dass das Sondieren und Erfassen von Zahnfleischbluten und Plaque, eventuell auch Röntgen lediglich den Momentanzustand des Parodonts erfasse, wohingegen der MMP-8-Test es ermögliche, auch prognostische Verlaufsaussagen zu treffen.

Wie kann die Güte oder Treffsicherheit von Tests beurteilt werden, d.h. erlauben sie zwischen parodontal krank und gesund zu unterscheiden? Dazu werden Berechnungen zur Sensitivität und Spezifität angestellt. Die Sensitivität gibt in Prozent an, wie viele der positiv getesteten Patienten tatsächlich krank sind (Anteil der richtig positiven Tests). Die Spezifität hingegen gibt den Anteil der korrekt als gesund klassifizierten Patienten an, also der Patienten, die tatsächlich gesund sind (Anteil der richtig negativen Tests). In Tabelle 2 sind solche Angaben für den MMP-8-Test zusammengestellt, soweit sie aus der Literatur zu eruieren waren. Manchmal wird auch eine ROC-Analyse herangezogen, bei der die Sensitivität des Tests gegen die Rate der falsch positiven Tests aufgetragen wird. Hierbei ist die Güte des Tests zwischen Werten von 0,5 (keine Klassifizierung aufgrund des Tests) und 1,0 (vollständige Trennung zwischen krank und gesund) ablesbar.

Aus den Angaben in Tabelle 2 können keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden, da das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität von der Krankheitsdefinition abhängig ist. Eine hohe Sensitivität geht zwangsläufig mit einer geringen Spezifität einher, d.h. mit vielen falsch positiven Testresultaten. Zusätzlich ist die Prävalenz der den Studien zugrundeliegenden Krankheitsdefinitionen zu berücksichtigen, die erheblich vom Grundanteil in der Bevölkerung abweichen kann. Die Kombination mit anderen Risikofaktoren, aus Fragebögen oder konventioneller Diagnostik erhöht die Aussagekraft von MMP-8-Analysen.

Eine ähnliche Problematik ergibt sich aus der Angabe von Schwellenwert-Konzentrationen (z.B. ein als gesund beurteilter Referenzbereich von aktivierter MMP-8 <25 ng/mL) im zu analysierenden Medium. Mit dieser Beurteilung soll eine Klassifikation in parodontal gesund oder krank bzw. auch „gefährdet“ vorgenommen werden. Auch ein solcher Grenz- oder Schwellenwert hängt immer davon ab, mit welcher Parodontitis-Definition die Kalibrierung vorgenommen wurde. Im „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri- implant Diseases“ im Jahre 2017 wurde erstmals eine allgemein gültige Klassifikation von parodontaler Gesundheit, gegenüber Parodontitis festgelegt [68]. Ein gesunder Patient leidet demnach unter keinen entzündlich bedingten parodontalen Attachmentverlusten bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Sondierungsblutung von über 10% der Messstellen. Das Ausmaß und die Progression wiederum, lässt sich durch ein sogenanntes „Staging und Grading“ klassifizieren. Es zeigte sich, dass MMP-8 Tests in der Lage sind, parodontal Gesunde gegenüber Erkrankten zu unterscheiden [14]. In einer Studie mit 406 Patienten mit unterschiedlichen Parodontitisstadien war eine Unterscheidung der Erkrankungsstadien im Sinne eines Staging nicht mit MMP-8 Tests möglich [69]. Eine zweite, kleinere Studie mit 150 Patienten hat zwar Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien und Graden gefunden [70], jedoch wurde auch in dieser Studie nicht beschrieben, ob mit einem MMP-8 Test weiterer Attachmentverlust vorhergesagt werden kann.

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Medium	Sensitivität	Spezifität	ROC ‡	Literatur
GCF †	0,83	0,96	-	[37]
GCF † (im Multimodell)	0,73	0,85	-	[54]
GCF †	0,86	0,83	0,920	[71]
GCF †	0,23	0,95	-	[41]
Speichel	0,93	0,60	-	[52]
Speichel	-	-	0,700	[54]
Speichel	0,80	0,87	0,920	[3]
Speichel	0,90	0,60 - 0,70	0,830	[72]
Mundspülflüssigkeit	-	-	0,701	[73]
Mundspülflüssigkeit	0,80	0,90	-	[51]
Mundspülflüssigkeit	0,33	0,93	0,631	[69]
Mundspülflüssigkeit	0,90	0,70	0,780	[72]
Mundspülflüssigkeit	0,77	78	-	[74]
Alter, Geschlecht, Rauchen, P. gingivalis	-	-	0,817	[75]
Blutung nach Zahnseide*	0,96	1,00	-	[76]
Parodontitis-Pathogene	0,40	0,96	-	[77]
Fragebogen + GCF-Hb	0,70	0,75	0,807	[78]
Speichel-MMP 9	0,47	0,77	-	[43]
Speichel-Prostaglandin E2	0,78	0,91	-	[79]

‡ AUC (Fläche unter der ROC-Kurve), † Sulkusflüssigkeit (gingival crevicular fluid - GCF),

*Goldstandard war hier die histologische Entzündung

Spezifität - 2

Der Begriff der Spezifität ist mit der oben genannten Spezifität als Klassifikations-Kriterium nicht zu verwechseln, wenn er auf die große Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen im Sinne der Enzymspezifität angewandt wird. Diese haben verschiedene Substratspezifitäten und bauen bevorzugt bestimmte Matrixproteine ab. Trotz vieler struktureller Gemeinsamkeiten gibt es zwischen den verschiedenen Matrix-Metalloproteinasen subtile Spezifitäts-Unterschiede beim Abbau triple-helikaler Substrate wie Kollagen. Auch das Expressionsmuster der verschiedenen Typen (Tabelle 1) ist unterschiedlich je nach den produzierenden Zelltypen, wie Neutrophile Granulozyten, Fibroblasten etc. [7]. MMP-8 wird als der Subtyp mit der höchsten Relevanz für den entzündungsbedingten Matrixabbau und Knochenverlust angesehen [10], doch können z.B. bei Rauchern andere Subtypen eine größere Rolle spielen [45]. Mit Hilfe spezifischer

Antikörper können die verschiedenen Proteinasen sicher unterschieden werden, auch die Unterscheidung zwischen inaktiven Pro-Enzymen und den aktiven Formen scheint möglich.

Eine weitere Frage der Spezifität ergibt sich aus der Tatsache, dass eine vermehrte Konzentration von MMP-8 nicht nur ausschließlich durch Parodontitis induziert wird [11]. Das mag für die Analyse der Sulkusflüssigkeit kein Problem darstellen, wohl aber bei Messungen im Speichel oder in Mundspüllösungen. Als Beispiele für solche Interferenzen seien orale Mucositis [80], Lichen planus [81] und Karies [82,83] genannt. Des Weiteren wurde in verschiedenen Tiermodellen gezeigt, dass Katechine aus grünem Tee [84], Vitamin C [85], Antioxidantien aus Traubenkernen [86], Statine [87], chemisch modifiziertes Curcuma [88], Propolis [89] und sogar Elektroakupunktur [90] die MMP-8 Expression verändern. Dentin enthält ebenfalls Kollagen, das dem Enzymabbau unterliegen kann. Kein Unterschied

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

besteht zwischen Nachweisen aus den Sulkusflüssigkeiten, die aus den Taschen parodontal geschädigter Zähne und denen an Implantaten gewonnen werden können [24,91]. Bei Speichelproben ist zu beachten, dass es systemische Interferenzen geben kann, bei denen Kollagenasen beteiligt sind, z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen [92] oder rheumatische Arthritis [93]. Schwangere Frauen haben ebenso erhöhte MMP-8 Werte im Speichel [94].

Schließlich muss auch beachtet werden, dass zwar mit Hilfe von Antikörpern spezifisch die Proteinkonzentration von MMP-8 bestimmt werden kann, was aber nicht gleichbedeutend mit der eigentlichen Enzymaktivität ist. MMPs sind sowohl in aktiver als auch latenter Form in chronisch entzündetem Gewebe (und im Sulkus) vorhanden, während hohe Konzentrationen von TIMPs als natürliche Inhibitoren in gesundem Gewebe überwiegen. Manche Testsysteme weisen daher nur die aktivierte MMP-8 Form (aMMP-8) nach.

■ Longitudinal-Studien

Im Verlauf einer Parodontitis wechseln aktive Entzündungsschübe mit Phasen relativer Ruhe und Symptomarmut ab. Der MMP-8-Test soll auch in solchen Fällen von prognostischem Wert zu sein. Ebenso wurde über parodontitis-aktive Taschen ohne äußerlich erkennbare Symptome berichtet und Fälle unklarer diagnostischer Möglichkeiten, wie z.B. bei schnell fortschreitender Parodontitis, die durch Anstieg von MMP-8 zu erkennen seien. Allerdings haben diese Überlegungen keine klinische Relevanz. Um solche Stellen herauszufinden, müssten in regelmäßigen Abständen z.B. 28 Zähne oder 168 Stellen separat auf MMP-8 untersucht werden, um eine zahn- oder flächenspezifische Aussage treffen zu können. Ein solcher Aufwand ist mit den aktuell kommerziell zur Verfügung stehenden Tests aufwendig und teuer. Darüber hinaus stellt sich auch die Frage, welche Konsequenz aus der Information, dass an einer bestimmten Stelle aMMP-8 erhöht ist, gezogen wird. Es gibt keine verlässlichen Erkenntnisse darüber, welche Maßnahme an einer Stelle mit erhöhter aMMP-8-Konzentration verhindern könnte, dass eine tiefe Tasche oder starker Attachmentverlust entsteht. Für tiefe Taschen und Attachmentverluste funktionieren die konventionellen Therapiemaßnahmen wie Scaling und Wurzelglättung (SRP). Dazu ist ein aMMP-8-Test nicht erforderlich.

Es gibt eine Reihe von Studien, in denen MMP-8 im Verlauf der Krankheit nachverfolgt wurde, mit denen diese Ansprüche verifiziert werden können. Die Krankheitsprogression kann zwar tatsächlich mit Hilfe von MMP-8 vorhergesagt werden, doch zeigt sich, dass erst die Kombination des Biomarkers mit klinischen Parametern und Parodontal-Pathogenen eine ausreichende Diskriminierung zwischen stabilen und fortschreitenden Verläufen ermöglicht [41,66,71]. Der Behandlungserfolg durch z.B. Konkrement-Entfernung und Wurzelglättung (SRP) lässt sich mittels MMP-8 nachverfolgen, um so Responder von Nonrespondern der Behandlung zu unterscheiden [54]. SRP-Behandlung zeigte nach neun Monaten eine deutliche

Reduzierung der MMP-8-Konzentration, allerdings nicht an Stellen mit unstabilem Verlauf und weiterer Progression der Krankheit – hier blieb MMP-8 hoch [66]. Es konnte eine zusätzliche Reduktion der MMP-8-Expression bei der Anwendung von adjuvanten Antibiotika [46], photodynamischer Therapie [46] und Probiotika [95] entdeckt werden. Wenn MMP-8-Konzentrationen nur mit klinischen Parametern korrelieren, wird der Test nicht benötigt und einfache klinische Parameter sind ausreichend.

Die üblichen 6-12 Monate langen Nachuntersuchungszeiten zeigten, dass MMP-8-Messungen zu Beginn der Studie (baseline) eine Aussage über den voraussichtlichen Behandlungserfolg ermöglichen [96]. All diese Verlaufsstudien beweisen, dass die MMP-8-Konzentrationen zur Schwere der Parodontitis korreliert sind und sich nach SRP normalisieren [97]. Steigt MMP-8 während eines Jahres der Erhaltungstherapie weiter an, so ist mit einem progressiven Attachmentverlust zu rechnen [98]. Durch diese Studien wird deutlich, dass die Interaktion mit weiteren Entzündungsmarkern wie Interleukin-1 β oder Myeloperoxidase, aber auch Faktoren-Cluster mit parodontopathogenen Keimen oder klinischen Daten die Vorhersagekraft wesentlich verbessern [16]. Dies trifft auch für die Test-Kombination verschiedener Metalloproteinasen zu, wie MMP-2, MMP-8 und MMP-9, wodurch differentialdiagnostisch die apikale von der chronischen Parodontitis abgegrenzt werden kann [99], nicht aber verschiedene Stadien der Parodontitis [69].

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Vor diesem Hintergrund wird es auf eine Kombination verschiedener immunologischer Parameter (MMPs, Interleukine, u.a.) hinauslaufen, um den Verlauf des immunologischen Profils während der Parodontitistherapie zu modellieren [100], wie es in einem aktuellen systematischen Review berichtet worden ist [94].

■ Hemmung der Metalloproteinasen – Periocoetics

Als Ergänzung zur klassischen mechanischen Parodontitistherapie steht eine ganze Anzahl von systemisch oder lokal zu applizierenden Arzneimitteln zur Verfügung. Insbesondere für die Belange der Zahnmedizin geeignete lokale Applikationstechniken für Antibiotika wurden entwickelt, darunter Spülungen, Fasern, Gele, Streifen oder Mikropartikel.

Die Erkenntnis, dass MMPs eine regulatorische Schlüsselrolle bei der Pathogenese der parodontalen Erkrankungen spielen, hat zur Entwicklung von MMP-Inhibitoren geführt, die sowohl bei akuten oder chronischen Entzündungen, aber auch in regenerativen Phasen vielversprechende Pharmaka sind [101]. Zu bedenken ist dabei, dass viele physiologische Funktionen der MMPs durch solche Inhibitoren beeinträchtigt werden können, d.h. unerwünschte Nebenwirkungen den Einsatz solcher Substanzen begrenzen. Etabliert haben sich in der Parodontologie subantimikrobielle Dosen von Derivaten der Tetracycline, insbesondere Doxycyclin [5,102], abgekürzt SDD (subantimicrobial doses of doxycyclin). Nur Diese sind für die entsprechende Indikation (zusätzliche Gabe zu SRP) in den USA und Großbritannien zugelassen. Mit SDD können pathologisch erhöhte Werte von MMP-8 um bis zu 60% ohne antibiotische Nebeneffekte gesenkt werden [103]. Tetracyclinderivate (Minocyclin, Doxycyclin) werden direkt in die Zahnfleischtaschen appliziert (lokale Antibiotika), um lokal einen antimikrobiellen Effekt auf den subgingivalen Biofilm auszuüben. Dabei wird insbesondere durch Doxycyclin auch eine anti-kollagenolytische Wirkung entfaltet. Die applizierte lokale Dosis ist entsprechend der beabsichtigten antimikrobiellen Wirkung weit höher als bei der zuvor angesprochenen dauerhaften systemischen „sub-antimikrobiellen“ Applikationsform.

Chemisch modifizierte Tetracycline werden entwickelt, um die antibiotische Aktivität zu eliminieren unter Beibehaltung oder Verbesserung der inhibitorischen Wirkung auf MMPs [104]. Die Verwendung von TIMPs scheint plausibel, doch fehlende Selektivität und ihre sonstigen biologischen Funktionen können zu unerwünschten Nebenwirkungen führen und schließen daher ihre Anwendung aus. Interessant ist die Entwicklung chemisch veränderter Pflanzenphenole. So hat chemisch verändertes Curcumin, der Wirkstoff aus Kurkuma, eine inhibitorische Wirkung auf MMP-8 im Tiermodell. Gleichzeitig kann es auch vor schweren diabetes-bedingten Komplikationen schützen, wie z.B. Wundheilungsstörungen. Aktuell sind noch keine klinischen Daten zu diesem Wirkstoff verfügbar [105].

■ Schlussfolgerungen

Die Behandlung der Parodontitis war immer eine individuelle Therapie. Heute werden mit dem Schlagwort „Individualisierte Medizin“ neue Diagnose- und Behandlungsmethoden mit diesem Anspruch in die Praxis eingeführt, die bisherige „reaktive“ Diagnostik in eine „prä-diktive“ zu transformieren [106]. Die Frage bleibt, ob es hierdurch tatsächlich eine Bereicherung in Diagnostik und Therapie gibt bzw. welcher Zusatznutzen entsteht.

Zweifellos bilden viele Biomarker unterschiedliche Phasen des parodontalen Krankheitsverlaufs von der Initiation über die Progression bis hin zur reparativen Heilung ab. Ein Wechselwirkungsmuster für eine individuelle Klassifizierung fehlt bisher [107].

MMP-8 aus der Sulkusflüssigkeit kann zur Unterscheidung von parodontal entzündeten und gesunden Flächen an einem Zahn (oder auch Implantat) dienen, ebenso zur Abgrenzung zwischen Gingivitis und Parodontitis [37,38] – nicht jedoch zwischen „gesund“ und Gingivitis [108]. Die Fähigkeit mit einem MMP-8 Test, verschiedene Stadien der Parodontitis voneinander zu unterscheiden [69,70] und weitere Attachmentverluste vorherzusagen, ist weiterhin unsicher. Für die Unterscheidung von Gingivitis und Parodontitis benötigt eine Zahnärztin oder ein Zahnarzt keinen molekularbiologischen Test. Eine Parodontalsonde reicht aus. Es wurden teilweise beeindruckende Korrelationen zwischen dem Schweregrad der Parodontitis und

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

dem gemessenen Spiegel der MMPs berichtet. Wegen der höheren Aussagekraft werden kombinierte Messungen von MMP-8 mit weiteren Markern zunehmend interessant, sind aber aufwendiger: so mit Interleukin IL-1 β und dem MMP-8/ TIMP-Verhältnis [57]. Die Frage stellt sich daher, ob die der Korrelation zugrunde liegende konventionelle Diagnostik nicht in ausreichender Weise über das Krankheitsgeschehen Auskunft gibt. MMP-8-Messungen ermöglichen darüber hinaus aber Einblicke in pathogenetische Abläufe. Natürlich besticht die Einfachheit der Durchführung dieses Tests, doch folgt in der Praxis bei einem positiven Test die Frage, was dieser für Konsequenzen für die Therapie hätte – zumal ein Therapiekonzept zumeist vor dem Test erstellt wird [109].

Eine nutzbringende Anwendung wurde kürzlich vorgeschlagen [52]: den Test dort einzuführen, wo keine Zahnärztin oder kein Zahnarzt zur Verfügung steht. Zu denken wäre an medizinische Praxen, die auf solche systemische Krankheiten spezialisiert sind, die eindeutig Assoziationen mit Parodontitis zeigen, z.B. Diabetes oder Adipositas. Auch Beratungsstellen für Drogenabhängige oder immunsupprimierte Patienten könnten geeignet sein. Sicherlich einfacher könnte in diesen Fällen auch der Rat gegeben werden, eine Zahnärztin oder einen Zahnarzt aufzusuchen und dort einen Parodontalen Screening Index (PSI) erheben zu lassen. Im Unterschied zum aMMP-8-Test wird die Erhebung des PSI alle zwei Jahre von den Gesetzlichen Krankenkassen bezahlt.

Priv.-Doz. Dr. med. dent. Daniel Hagenfeld

Prof. Dr. med. dent. Peter Meisel

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

■ Literaturangaben

- 1. AlRowis R, AlMoharib HS, AlMubarak A, Bhaskardoss J, Preethanath RS, Anil S. Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease - part 2. Gingival crevicular fluid. *J Int oral Heal. International Society of Preventive and Community Dentistry*; **2014**;6: 126–35. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395809>
- 2. Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids. *J Med Life*. **2013**;6: 7–13. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599812>
- 3. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. **2013**;33: 271–9. doi:10.1007/s10875-012-9771-3
- 4. Gupta A, Govila V, Saini A. Proteomics - The research frontier in periodontics. *J Oral Biol Craniofacial Res*. **2015**;5: 46–52. doi:10.1016/j.jobcr.2015.01.001
- 5. Beklen A, Tüter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartiala T, et al. Gingival tissue and crevicular fluid cooperation in adult periodontitis. *J Dent Res*. **2006**;85: 59–63. doi:10.1177/154405910608500110
- 6. Beikler T, Peters U, Prior K, Eisenacher M, Flemmig TF. Gene expression in periodontal tissues following treatment. *BMC Med Genomics*. **2008**;1: 30. doi:10.1186/1755-8794-1-30
- 7. Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2012**;303: H919-30. doi:10.1152/ajpheart.00577.2012
- 8. Gaffney J, Solomonov I, Zehorai E, Sagi I. Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biol*. **2015**;44–46: 191–199. doi:10.1016/J.MATBIO.2015.01.012
- 9. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases. *Amino Acids*. **2011**;41: 271–90. doi:10.1007/s00726-010-0689-x
- 10. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res*. **2011**;63: 108–13. doi:10.1016/j.phrs.2010.10.005
- 11. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*. **2004**;10: 311–8. doi:10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x
- 12. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis*. **2014**;20: 538–550. doi:10.1111/odi.12159
- 13. Li JY, Wang H-L. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent*. **2014**;23: 607–11. doi:10.1097/ID.0000000000000129
- 14. de Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J Periodontal Res*. **2018**;53: 156–163. doi:10.1111/jre.12495
- 15. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. *Medicine (Baltimore)*. **2018**;97: e9642. doi:10.1097/MD.00000000000009642
- 16. Almeahmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch Oral Biol*. **2018**;93: 12–21. doi:10.1016/j.archoral-bio.2018.05.004
- 17. Kr Rathore P, Bhushan A, Bali S, Dutt P, Lecturer S. Biomarkers: A Critical Update. *IOSR J Dent Med Sci*. **2013**;8: 74–78. Available: www.iosrjournals.org

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Literaturangaben

- 18. Ghodpage PS, Kolte RA, Kolte AP, Gupta M. Influence of phase I periodontal therapy on levels of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *Saudi Dent J.* **2014**;26: 171–5. doi:10.1016/j.sdentj.2014.05.003
- 19. Popat RP, Bhavsar N V, Popat PR. Gingival crevicular fluid levels of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in periodontal health and disease. *Singapore Dent J.* **2014**;35: 59–64. doi:10.1016/j.sdj.2014.07.003
- 20. Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* **2016**;27: 211–7. doi:10.1111/clr.12566
- 21. Alfant B, Shaddox LM, Tobler J, Magnusson I, Aukhil I, Walker C. Matrix metalloproteinase levels in children with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* **2008**;79: 819–826. doi:10.1902/jop.2008.070513
- 22. Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Bernaczyk A, Zak J, Zelazowska B, et al. Assessment of aprotinin influence on periodontal clinical status and matrix metalloproteinases 1, 2 and their tissue inhibitors saliva concentrations in patients with chronic periodontitis. *Adv Med Sci.* **2009**;54: 239–46. doi:10.2478/v10039-009-0027-2
- 23. Mouzakiiti E, Pepelassi E, Fanourakis G, Markopoulou C, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos I. The effect of smoking on the mRNA expression of MMPs and TIMP-1 in untreated chronic periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* **2011**;46: 576–83. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01375.x
- 24. Figueiredo LC, Bueno-Silva B, Nogueira CFP, Valadares LC, Garcia KMM, Filho GC da L, et al. Levels of gene expression of immunological biomarkers in peri-implant and periodontal tissues. *Int J Environ Res Public Health.* **2020**;17. doi:10.3390/ijerph17239100
- 25. Bastos MF, Tucci MA, de Siqueira A, de Faveri M, Figueiredo LC, Vallim PC, et al. Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* **2017**;52: 292–299. doi:10.1111/jre.12394
- 26. Maeso G, Bravo M, Bascones A. Levels of metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingiva. *Quintessence Int (Berl).* **2007**;38: 247–52. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334003>
- 27. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, et al. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res.* **2000**;79: 1969–77. doi:10.1177/00220345000790120801
- 28. Bătăiosu M, Taisescu CI, Pisoschi CG, Pascu EI, Țuculină MJ, Dăguci L, et al. Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2/TIMP-2 in chronic periodontitis. *Rom J Morphol Embryol.* **2015**;56: 77–83. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826490>
- 29. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, Kıvrak E, Bozkurt Ş, Yücel AA, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-β in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res.* **2015**;50: 44–51. doi:10.1111/jre.12179
- 30. Zhao Y, Jin Y, Ren YS, Song LM, Li J, Lin XP. [Expression of matrix metalloproteinase-3 in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis]. *Chinese J Stomatol.* **2019**;54: 164–169. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.03.004
- 31. Escalona LA, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Invest Clin.* **2016**;57: 131–142. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429894>

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Literaturangaben

- 32. Letra A, Silva RM, Rylands RJ, Silveira EM, de Souza AP, Wendell SK, et al. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression. *J Clin Periodontol.* **2012**;39: 707–716. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01902.x
- 33. Ding C, Chen X, Zhang P, Huang J, Xu Y, Chen N, et al. Matrix Metalloproteinase-3 - 1171 5A/6A polymorphism (rs35068180) is associated with risk of periodontitis. *Sci Rep.* **2015**;5: 11667. doi:10.1038/srep11667
- 34. Emingil G, Tervahartiala T, Mäntylä P, Määtä M, Sorsa T, Atila G. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase (MMP)-7, extracellular MMP inducer, and tissue inhibitor of MMP-1 levels in periodontal disease. *J Periodontol.* **2006**;77: 2040–50. doi:10.1902/jop.2006.060144
- 35. Kivelä-Rajamäki M, Maisi P, Srinivas R, Tervahartiala T, Teronen O, Husa V, et al. Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *J Periodontol Res.* **2003**;38: 583–90. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.00688.x
- 36. Zeidán-Chuliá F, Yilmaz D, Häkkinen L, Könönen E, Neves de Oliveira B-H, Güncü G, et al. Matrix metalloproteinase-7 in periodontitis with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol Res.* **2018**;53: 916–923. doi:10.1111/jre.12583
- 37. Mäntylä P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, et al. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontol Res.* **2003**;38: 436–9. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.00677.x
- 38. Leppilähti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B, et al. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol.* **2015**;86: 777–87. doi:10.1902/jop.2015.140421
- 39. Meissen R, Mintcheva M, Netuschil L. Matrix-Metalloproteinase-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit an Titan- und Zirkonitridoberflächen. *Int J Par Rest Zahnheilkd.* **2014**;34: 91–95. Available: http://periotype.de/pdf/090_Meissen_dt_SCREEN.pdf
- 40. Ehlers V. MMP-8-Messung bei Patienten mit chronischer Parodontitis und Schwangerschaftsgingivitis. *Dtsch Zahnärztl Z.* **2008**;63: 206–208.
- 41. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai J V, et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* **2014**;41: 113–120. doi:10.1111/jcpe.12194
- 42. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, et al. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol.* **2013**;40: 18–25. doi:10.1111/jcpe.12020
- 43. Kim H-D, Sukhbaatar M, Shin M, Ahn Y-B, Yoo W-S. Validation of periodontitis screening model using sociodemographic, systemic, and molecular information in a Korean population. *J Periodontol.* **2014**;85: 1676–1683. doi:10.1902/jop.2014.140061
- 44. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, et al. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontol Res.* **2012**;47: 121–8. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01416.x
- 45. Victor DJ, Subramanian S, Gnana PPS, Kolagani SP. Assessment of matrix metalloproteinases-8 and -9 in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with chronic periodontitis using ELISA. *J Int oral Heal.* **2014**;6: 67–71. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628487>

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Literaturangaben

- 46. Skurska A, Dolinska E, Pietruska M, Pietruski JK, Dymicka V, Kemonia H, et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in pa. *BMC Oral Health*. **2015**;15: 63. doi:10.1186/s12903-015-0048-0
- 47. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, de Sousa TS, Taba M, Teofilo JM, et al. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. **2010**;37: 180–90. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01512.x
- 48. Keles Yucel ZP, Afacan B, Emingil G, Tervahartiala T, Kose T, Sorsa T. Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. *J Periodontal Res*. **2020**;55: 887–894. doi:10.1111/jre.12781
- 49. Mauramo M, Ramseier AM, Mauramo E, Buser A, Tervahartiala T, Sorsa T, et al. Associations of oral fluid MMP-8 with periodontitis in Swiss adult subjects. *Oral Dis*. **2018**;24: 449–455. doi:10.1111/odi.12769
- 50. Aleksandrowicz P, Zelechowska P, Agier J, Starska K, Kędzierski K, Wysokińska-Miszczuk J, et al. Evaluation of metalloproteinase-8 levels in crevicular fluid of patients with healthy implants or periodontitis. *Mediators Inflamm*. **2017**;1–7. doi:10.1155/2017/4920847
- 51. Yuan C, Liu X, Zheng S. Matrix metalloproteinase-8 levels in oral samples as a biomarker for periodontitis in the Chinese population: an observational study. *BMC Oral Health*. **2018**;18: 51. doi:10.1186/s12903-018-0512-8
- 52. Izadi-Borujeni S, Mayer M, Eickholz P. Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. *Med Microbiol Immunol*. **2015**;204: 665–72. doi:10.1007/s00430-015-0413-2
- 53. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Khan S, Bansal N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Front Med*. **2015**;9: 72–6. doi:10.1007/s11684-014-0347-x
- 54. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*. **2011**;38: 434–41. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x
- 55. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, et al. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. **2010**;37: 487–93. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01563.x
- 56. Javed F, Ahmed HB, Saeed A, Mehmood A, Bain C. Whole salivary interleukin-6 and matrix metalloproteinase-8 levels in patients with chronic periodontitis with and without prediabetes. *J Periodontol*. **2014**;85: e130-5. doi:10.1902/jop.2013.130514
- 57. Rathnayake N, Åkerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health - A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. **2013**;40: 140–147. doi:10.1111/jcpe.12038
- 58. Virtanen E, Yakob M, Tervahartiala T, Söder P-Ö, Andersson LC, Sorsa T, et al. Salivary MMP-13 gender differences in periodontitis: A cross-sectional study from Sweden. *Clin Exp Dent Res*. **2017**;3: 165–170. doi:10.1002/cre2.76
- 59. Qian L, Xuedong Z, Yaping F, Tengyu Y, Songtao W, Yu Y, et al. [Analysis of salivary protease spectrum in chronic periodontitis]. *West China J Stomatol*. **2017**;35: 37–42. doi:10.7518/hxkq.2017.01.005
- 60. Attia MS, Alblowi JA. Effect of subantimicrobial dose doxycycline treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-9 and MMP-13 in periodontitis stage 2, grade B in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Immunol Res*. **2020**;2020: 2807259. doi:10.1155/2020/2807259

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Literaturangaben

- 61. Kim H-D, Shin M-S, Kim H-T, Kim M-S, Ahn Y-B. Incipient periodontitis and salivary molecules among Korean adults: association and screening ability. *J Clin Periodontol.* **2016**;43: 1032–1040. doi:10.1111/jcpe.12607
- 62. Pan Y, Li D, Cai Q, Zhang W, Ma J, Wang M, et al. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility. *J Clin Periodontol.* **2013**;40: 125–30. doi:10.1111/jcpe.12035
- 63. Gonçalves PF, Huang H, McAninley S, Alfant B, Harrison P, Aukhil I, et al. Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* **2013**;84: 1801–8. doi:10.1902/jop.2013.130002
- 64. Holmström SB, Lira-Junior R, Zwicker S, Majster M, Gustafsson A, Åkerman S, et al. MMP-12 and S100s in saliva reflect different aspects of periodontal inflammation. *Cytokine.* **2019**;113: 155–161. doi:10.1016/j.cyto.2018.06.036
- 65. Han D-H, Shin H-S, Paek D, Kim H-D. Gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases cross-sectionally related to periodontitis and metabolic syndrome in community Koreans. *J Clin Periodontol.* **2012**;39: 1125–31. doi:10.1111/jcpe.12014
- 66. Hernández M, Gamonal J, Tervahartiala T, Mäntylä P, Rivera O, Dezerega A, et al. Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. *J Periodontol.* **2010**;81: 1644–52. doi:10.1902/jop.2010.100196
- 67. Nagasupriya A, Rao DB, Ravikanth M, Kumar NG, Ramachandran CR, Saraswathi TR. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase 13 in chronic periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* **2014**;34: e79-84. doi:10.11607/prd.1922
- 68. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* **2018**;89: S9–S16. doi:10.1002/JPER.16-0517
- 69. Deng K, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Diagnostic accuracy of a point of care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* **2021**; jcpe.13485. doi:10.1111/jcpe.13485
- 70. Sorsa T, Alassiri S, Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Nwhator SO, et al. Active MMP-8 (AMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. *Diagnostics.* MDPI AG; **2020**;10. doi:10.3390/diagnostics10020061
- 71. Gul SS, Griffiths GS, Stafford GP, Al-Zubidi MI, Rawlinson A, Douglas CWI. Investigation of a Novel Predictive Biomarker Profile for the Outcome of Periodontal Treatment. *J Periodontol.* **2017**;88: 1135–1144. doi:10.1902/jop.2017.170187
- 72. Johnson N, Ebersole J, Kryscio R, Danaher R, Dawson D, Al-Sabbagh M, et al. Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Dis.* **2016**;22: 681–687. doi:10.1111/odi.12521
- 73. Leppilähti JM, Ahonen M-M, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto V-J, et al. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral Dis.* **2011**;17: 115–22. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01716.x
- 74. Heikkinen AM, Nwhator SO, Rathnayake N, Mäntylä P, Vatanen P, Sorsa T. Pilot study on oral health status as assessed by an active matrix metalloproteinase-8 chairside mouthrinse test in adolescents. *J Periodontol.* **2016**;87: 36–40. doi:10.1902/jop.2015.150377
- 75. Liljestrand JM, Gursoy UK, Hyvärinen K, Sorsa T, Suominen AL, Könönen E, et al. Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis. *J Periodontol.* **2014**;85: 123–31. doi:10.1902/jop.2013.130030
- 76. Zanatta FB, Grellmann AP, Tomitsuka SYB, Casarin M, Weber A, Antoniazzi RP, et al. Histological and inflammatory analysis to diagnostic method of proximal gingivitis by flossing. *Clin Oral Investig.* **2019**;23: 3193–3202. doi:10.1007/s00784-018-2742-1
- 77. Nomura Y, Shimada Y, Hanada N, Numabe Y, Kamoi K, Sato T, et al. Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* **2012**;57: 413–20. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.09.011

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

Literaturangaben

- 78. Nam S-H, Jung H-I, Kang S-M, Inaba D, Kwon H-K, Kim B-I. Validity of screening methods for periodontitis using salivary hemoglobin level and self-report questionnaires in people with disabilities. *J Periodontol.* **2015**;86: 536–45. doi:10.1902/jop.2015.140457
- 79. Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL-1 β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* **2013**;40: 1112–7. doi:10.1111/jcpe.12164
- 80. Shoval I, Kushner JA, Sukhu B, Wood R, Kiss T, Lawrence HP, et al. The relationship between mouthrinse matrix metalloproteinases (MMP-1, 8, 13) and albumin levels with the degree of oral mucositis in allogeneic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* **2005**;36: 33–8. doi:10.1038/sj.bmt.1704999
- 81. Totan A, Miricescu D, Parlatescu I, Mohora M, Greabu M. Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. *Biotech Histochem.* **2015**;90: 552–8. doi:10.3109/10520295.2015.1016115
- 82. Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res.* **2006**;85: 22–32. doi:10.1177/154405910608500104
- 83. Hedenbjörk-Lager A, Bjørndal L, Gustafsson A, Sorsa T, Tjäderhane L, Åkerman S, et al. Caries correlates strongly to salivary levels of matrix metalloproteinase-8. *Caries Res.* **2015**;49: 1–8. doi:10.1159/000360625
- 84. Morin M-P, Grenier D. Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol.* **2017**;75: 89–99. doi:10.1016/j.archoral-bio.2016.10.035
- 85. Toraman A, Arabaci T, Aytakin Z, Albayrak M, Bayir Y. Effects of vitamin C local application on ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *J Appl Oral Sci.* **2020**;28: e20200444. doi:10.1590/1678-7757-2020-0444
- 86. Toker H, Balci Yuce H, Lektemur Alpan A, Gevrek F, Elmastas M. Morphometric and histopathological evaluation of the effect of grape seed proanthocyanidin on alveolar bone loss in experimental diabetes and periodontitis. *J Periodontol Res.* **2018**;53: 478–486. doi:10.1111/jre.12536
- 87. Santos BFE, Souza EQM, Brigagão MRPL, Lima DC de, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci.* **2017**;25: 168–176. doi:10.1590/1678-77572016-0149
- 88. Elburki MS, Moore DD, Terezakis NG, Zhang Y, Lee H-M, Johnson F, et al. A novel chemically modified curcumin reduces inflammation-mediated connective tissue breakdown in a rat model of diabetes: periodontal and systemic effects. *J Periodontol Res.* **2017**;52: 186–200. doi:10.1111/jre.12381
- 89. Aral CA, Kesim S, Greenwell H, Kara M, Çetin A, Yakan B. Alveolar bone protective and hypoglycemic effects of systemic propolis treatment in experimental periodontitis and diabetes mellitus. *J Med Food.* **2015**;18: 195–201. doi:10.1089/jmf.2013.3137
- 90. Lisboa MRP, Gondim D V., Ervolino E, Vale ML, Frota NPR, Nunes NLT, et al. Effects of electroacupuncture on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* **2015**;86: 801–811. doi:10.1902/jop.2015.140630
- 91. Teixeira MKS, Lira-Junior R, Lourenço EJV, Telles DM, Boström EA, Figueredo CM, et al. The modulation of the TREM-1/PGLYRP1/MMP-8 axis in peri-implant diseases. *Clin Oral Investig.* **2020**;24: 1837–1844. doi:10.1007/s00784-019-03047-z
- 92. Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, et al. Salivary matrix metalloproteinase-8 and -9 and myeloperoxidase in relation to coronary heart and periodontal diseases: A subgroup report from the PAROKRANK study (Periodontitis and Its relation to coronary artery disease). *PLoS One.* **2015**;10:e0126370. doi:10.1371/journal.pone.0126370

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

- 93. Kirchner A, Jäger J, Krohn-Grimberghe B, Patschan S, Kottmann T, Schmalz G, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol Res.* **2017**;52: 745–754. doi:10.1111/jre.12443
- 94. Kim J-Y, Kim H-N. Changes in inflammatory cytokines in saliva after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* **2020**;18. doi:10.3390/ijerph18010194
- 95. Ince G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *J Periodontol.* **2015**;86: 746– 54. doi:10.1902/jop.2015.140612
- 96. Leppilähti JM, Kallio MA, Tervahartiala T, Sorsa T, Mäntylä P. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels predict treatment outcome among smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* **2014**;85: 250–60. doi:10.1902/jop.2013.130156
- 97. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldívar M, Puente J, Martínez B, et al. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontol Res.* **2005**;40: 199–207. doi:10.1111/j.1600-0765.2005.00786.x
- 98. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee H-M, Nummikoski P V, Sorsa T, et al. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol.* **2010**;81: 251–9. doi:10.1902/jop.2009.090374
- 99. Baeza M, Garrido M, Hernández-Ríos P, Dezerega A, García-Sesnich J, Strauss F, et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid: an exploratory study. *J Clin Periodontol.* **2016**;43: 34–45. doi:10.1111/jcpe.12479
- 100. Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, Laine ML, Schaap K, Hepdenizli E, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study. *J Clin Periodontol. J Clin Periodontol;* **2021**; doi:10.1111/jcpe.13479
- 101. Honibald EN, Mathew S, Padmanaban J, Sundaram E, Ramamoorthy RD. Perioceutics: Matrix metalloproteinase inhibitors as an adjunctive therapy for inflammatory periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci.* **2012**;4: S417-21. doi:10.4103/0975-7406.100315
- 102. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res.* **2011**;63: 114–20. doi:10.1016/j.phrs.2010.12.003
- 103. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhardt RA, Wolff MS, et al. Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J Periodontol.* **2008**;79: 1409–18. doi:10.1902/jop.2008.070623
- 104. Soory M. A role for non-antimicrobial actions of tetracyclines in combating oxidative stress in periodontal and metabolic diseases: a literature review. *Open Dent J.* **2008**;2: 5–12. doi:10.2174/1874210600802010005
- 105. Golub LM, Lee H-M. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol* **2000**;82: 186–204. doi:10.1111/prd.12315
- 106. Cafiero C, Matarasso S. Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: “the 5Ps age” has already started. *EPMA J.* **2013**;4: 16. doi:10.1186/1878-5085-4-16
- 107. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol.* **2015**;5: 62. doi:10.3389/fcimb.2015.00062

PARODONTITIS-DIAGNOSTIK MIT DEM ENTZÜNDUNGSMARKER MMP-8

■ Literaturangaben

- 108. Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, et al. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol.* **2014**;85: e295-303. doi:10.1902/jop.2014.130696
- 109. Eickholz P. Parodontale Diagnostik und ihre therapeutische Relevanz. *Parodontologie.* **2015**;26: 295–305.

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V.

Dr. med. dent. Daniel Hagenfeld
Prof. Dr. med. dent. Peter Meisel

Neufferstraße 1
93055 Regensburg
kontakt@dgparo.de
Stand 06.2021 · Nächste geplante Überarbeitung: 06.2026

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V.

Liesegangstraße 17 a
40211 Düsseldorf

Telefon 0211/61 01 98-0

info@dgzmk.de
www.dgzmk.de

Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK) ist die wissenschaftliche Dachorganisation der Zahnmedizin in Deutschland.

Sie repräsentiert über 40 Fachgesellschaften und Arbeitskreise. Ihr gehören heute rund 24.000 Zahnärzte und Naturwissenschaftler an.

Die wissenschaftlichen Mitteilungen der DGZMK sind Informationstexte ihrer Fachgesellschaften, die in deren Verantwortung entstehen. Die DGZMK übernimmt lediglich für Mitteilungen, die übergeordnete Gesichtspunkte betreffen, die Verantwortung. Die Inhalte dieser wissenschaftlichen Mitteilung wurden sorgfältig geprüft und nach bestem Wissen und frei von wirtschaftlichen Interessen erstellt. Dennoch kann keine Verantwortung für Schäden übernommen werden, die durch das Vertrauen auf die Inhalte dieser wissenschaftlichen Mitteilung oder deren Gebrauch entstehen. Die wissenschaftlichen Mitteilungen sind für Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Ihre Anwendung muss stets im individuellen Patientenfall abgewogen werden.