

WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNG

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)

Prof. Dr. Peter Meisel
Universitätsmedizin Greifswald
Abteilung Parodontologie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Rotgerberstr. 8, 17475 Greifswald

Prof. Dr. Peter Eickholz
Poliklinik für Parodontologie
Zentrum der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Carolinum) der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Stand November 2015

Einleitung

In den vergangenen 25 Jahren hat es enorme Fortschritte bei der Aufklärung des Pathomechanismus parodontaler Erkrankungen gegeben. Einige der dabei gewonnenen Erkenntnisse haben auch zur Entwicklung diagnostischer Methoden geführt mit dem Ziel, das Spektrum klassischer Parodontitis-Diagnostik zu erweitern. Auf der Infektionsseite gibt es Tests zur Abschätzung der Aktivität parodonto-pathogener Keime (BANA-Test) oder zur molekularbiologischen Bestimmung des Keimspektrums des subgingivalen Biofilms. Auf der Wirtsseite sind neben Tests zur Erfassung eines genetischen Risikos (Interleukin-1-

Polymorphismus) vor allem solche Testverfahren interessant, die auf lokaler Ebene – wie z.B. in der Sulkusflüssigkeit – direkte Auskunft über das Entzündungsgeschehen liefern, sei es als Stoffwechselprodukte (z.B. Zytokine, Degradationsprodukte der Matrix) oder Enzymaktivitäten (z.B. Myeloperoxidase, unspezifische Proteasen u.a. Enzyme). Solche als Biomarker bezeichnete Stoffwechsellösungen 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 zunehmend Speichel als mögliches Analysemedium interessant (3). Unter den zahlreichen infrage kommenden Markern haben in letzter Zeit die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) verstärktes Interesse in der Parodontologie gefunden, darunter insbesondere die MMP-8, für die ein kommerzieller Test existiert (z.B. PerioSafe[®] Pro, Dentognostics Jena). Die verschiedenen Tests werden mit Begriffen beworben, wie z.B. „chair-side monitoring“ (4) oder „point-of-care biomarker“ (5). In der Tat verspricht ein Test auf MMP-8 einige bemerkenswerte Vorteile, wobei sich erweisen muss, ob diese sich in der Praxis durchsetzen können. Diese Vorteile sollen gegeben sein beim Screening, in der Diagnose, bei der Behandlung und bei Recall/Nachsorge sowohl bei Parodontitis als auch Peri-Implantitis. Darüber wird auch eine prognostische Bedeutung angenommen, wonach mit Hilfe einer solchen Diagnostik Risiken frühzeitig erkannt und zukünftige Schäden 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 (MMP-8-Test) auf den Markt und konkurrieren um die Aufmerksamkeit der in der Praxis tätigen Zahnärzte. Derzeit dominieren die sogenannten Biomarker diesen Markt. Auf jeden Fall sind die Entnahme sowie der Test selbst keine vertragszahnärztliche Leistung und müssen vom Patienten privat bezahlt werden (ca. 40 €). Der Zahnarzt selbst muss die Proben entnehmen und die mit Sulkusflüssigkeit getränkte Filterstreifen an ein Labor einzuschicken. Alternativ gibt es den Test „chair-side“ und dieser kann selbst in der Praxis durchgeführt werden. Interessant wird sein, ob und wann dieses Angebot von neuen Testmöglichkeiten überholt wird. Die Erfinder neuer Tests bereiten sich schon auf die Anwendung der „Proteomics“ vor, um in dieses Geschäft einzusteigen (6).

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)

Nach der gängigen Nomenklatur sind Proteinase Enzyme, die Peptidbindungen in ihren Substraten – den Proteinen – hydrolytisch aufspalten können und sie so in kleinere Bruchstücke aufspalten. Mit „Metallo-“, werden solche Proteinase 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 Peri-Implantitis einhergehende Gewebsabbau 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 und im Falle des Knochenabbaus wird durch Zerstörung der kollagen-haltigen Schutzschicht erst der Zugriff von Osteoklasten ermöglicht. Da es unter physiologischen Bedingungen ein fein ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen gewebesaufbauenden und –abbauenden Prozessen gibt, führt eine Aktivitätszunahme von MMPs als abbauenden Enzymen zwangsläufig zu Gewebsverlust. Als Gegenspieler der MMPs wirken physiologische Inhibitoren dieser Enzyme, die TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases).

Eine Basalaktivität dieser Enzyme gehört zur normalen physiologischen Homöostase. Bei Entzündung etwa durch Parodontitis erfolgt die vermehrte Bildung eines Exsudates in den Taschen: der gingivalen Sulkusflüssigkeit (gingival crevicular fluid, GCF) in den Weichgeweben am Zahnhals bzw. am Implantat. Diese Zunahme wird von der Einwanderung von neutrophilen Granulozyten begleitet mit der Folge der Expression und Aktivierung von Metalloproteinasen (7) - 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-Metalloproteinasen-8 heute im Vordergrund steht. MMP-8 ist wohl der durch parodontale Entzündungen induzierte Haupttyp dieser Enzyme in gingivalem Gewebe (8), wenn auch

Genexpressionsanalysen eher MMP-1 zeigten (8). Der Nachweis ist (mit absteigender Spezifität) in der Sulkusflüssigkeit (crevikulär oder peri-implantär), im Speichel oder auch in Mundspüllösungen möglich. Kommerzielle Test-Kits sind PerioSafe (Mundspültest mit Aussage für das gesamte Parodont) und ImplantSafe (GCF-Test mit Aussage für ein einzelnes Implantat) von Dentognostics. Allerdings hat derselbe kommerziell erhältliche aMMP-8-Test in den vergangenen Jahren mehrfach den Namen und den Vertreiber gewechselt.

Weitere Einzelheiten geben Übersichtsarbeiten allgemein zu den Matrix-Metalloproteinasen (9-11), wie auch zu ihrer speziellen Rolle bei oralen Erkrankungen (5, 12-14) [zu Biomarkern in der Sulkusflüssigkeit allgemein siehe (15)]. 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	16-19	20	21
MMP-2	Gelatinase A	21,22	20	23,24
MMP-3	Stromelysin-1	18,19,25		21,26,27
MMP-7	Matrilysin	28, 29		24
MMP-8	Kollagenase-2, Neutrophilen- Kollagenase	4,5,18,19,30-33, 35,37,38,43-45	3,5,34-36,39-43	21,24
MMP-9	Gelatinase B	22,33,37,43-45	35	21,46
MMP-12	Metallo- Elastase	19,47		
MMP-13	Kollagenase-3	19,37,47,48	35	21,24,49
MMP-14	Membran-MMP	50	40	8,24
TIMPs		16,17,28, 45	20,40	21,23,24,26

[†] Parodontitis oder Peri-Implantitis, [‡] auch Mundspüllflüssigkeit

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 Sondieren, Erfassen von Blüten 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 sehr weitgehenden Schlüsse gezogen werden, da das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität wesentlich von der Krankheitsdefinition abhängig ist. Eine hohe Sensitivität geht zwangsläufig mit einer geringen Spezifität einher, d.h. mit vielen falsch positiven Testresultaten. Die Kombination mit anderen Risikofaktoren, aus Fragebögen oder konventioneller Diagnostik erhöht auch die Aussagekraft von MMP-8.

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. In der Natur der Sache mag es liegen, dass es bis heute keine

allgemeingültige dichotome Parodontitis-Definition gibt, vielleicht auch gar nicht geben kann. Das ist auch nicht anders, wenn statt quantitativer Messung der Konzentration ein qualitativer Test verwendet wird, bei dem lediglich ein Farbumschlag angezeigt wird.

Tabelle 2. Literaturangaben zur Testgüte von MMP-8-Messungen zur Differenzierung von aktiver Entzündung oder Parodontitis im Vergleich zu „gesund“. Zum Vergleich einige Angaben zu alternativen (konventionellen) Diagnostiktests

Medium	Sensitivität	Spezifität	ROC ‡	Literatur
GCF †	0,83	0,96	-	4
GCF † (im Multimodell)	0,73	0,85	-	39
GCF †	0,23	0,95	-	33
Speichel	0,93	0,26	-	
Speichel	0,93	0,60	-	34
Speichel	-	-	0,700	39
Speichel	0,80	0,87	0,920	3
Mundspülflüssigkeit	-	-	0,701	51
Alter, Geschlecht, Rauchen, <i>P. gingivalis</i>	-	-	0,817	52
Parodontitis-Pathogene	0,40	0,96	-	53
Fragebogen + GCF-Hb	0,70	0,75	0,807	54
Speichel-Prostaglandin E ₂	0,78	0,91		55

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

Spezifität – 2

Mit der oben genannten Spezifität als Klassifikations-Kriterium nicht zu verwechseln ist der Begriff der Spezifität, wenn er auf die große Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen im Sinne der Enzymspezifität angewandt wird. Diese haben verschiedene Substratspezifitäten, 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. (9). MMP-8 wird aber tatsächlich als der Subtyp mit der höchsten Relevanz für den entzündungsbedingten Matrixabbau und Knochenverlust angesehen (5), doch können z.B. bei Rauchern auch andere Subtypen eine größere Rolle spielen (43). Mit Hilfe spezifischer Antikörper können die verschiedenen Proteinase 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 durch Parodontitis allein induziert wird (13). Das mag für die Analyse der Sulkusflüssigkeit kein Problem darstellen, wohl aber bei Messungen im Speichel oder in Mundspül-Lösungen. Als Beispiele für solche Interferenzen seien genannt orale Mucositis (56), Lichen planus (57) und Karies (58,59). Dentin enthält ebenfalls Kollagen, das dem Enzymabbau unterliegen kann. Kein Unterschied besteht wohl zwischen Nachweisen aus den Sulkusflüssigkeiten wie sie aus den Taschen parodontal geschädigter Zähne und denen an Implantaten gewonnen werden können. Bei Speichelproben ist hingegen zu beachten, dass es systemische Interferenzen geben kann, bei denen Kollagenasen beteiligt sind, z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen (60).

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 natürlichen Inhibitoren - in gesundem Gewebe überwiegen. Der PerioSafe-/ImplantSafe-Test erhebt den Anspruch, nur aktivierte MMP-8 (aMMP-8) nachzuweisen.

Longitudinal-Studien

Im Verlauf einer Parodontitis wechseln aktive Entzündungsschübe mit Phasen relativer Ruhe und Symptomarmut ab. Der MMP-8-Test beansprucht für sich auch in solchen Fällen von prognostischem Wert zu sein. Ebenso soll es parodontitis-aktive Taschen ohne äußerlich erkennbare Symptome geben und Fälle unklarer diagnostischer Möglichkeiten, wie z.B. bei aggressiver Parodontitis, die durch Anstieg von MMP-8 zu erkennen seien. Allerdings haben diese Überlegungen keine klinische Relevanz. Um solche Stellen herauszufinden, müssten

z.B. 28 Zähne oder 168 Stellen separat auf MMP-8 untersucht werden, um eine zahn- oder stellenspezifische Aussage treffen zu können und dies in regelmäßigen Abständen. Ein solcher Aufwand ist mit den aktuell kommerziell zur Verfügung stehenden Tests (zahn-/implantat- bzw. stellenspezifische aMMP-8-Bestimmung: Implantsafe[®], Dentogistics, Jena) viel zu 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 dann wieder die konventionellen Therapiemaßnahmen wie Scaling und Wurzelglättung (SRP). Aber dann hätte es den aMMP-8-Test auch nicht gebraucht.

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 (33,50). 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 (39). SRP-Behandlung zeigte nach neun Monaten deutliche Reduzierungen der MMP-8 -Konzentration, allerdings nicht an Stellen mit unstabilem Verlauf und weiterer Progression der Krankheit – hier blieb MMP-8 hoch (50). Wenn MMP-8-Konzentrationen allerdings nur mit klinischen Parametern korrelieren, wird der Test nicht benötigt und man kann besser mit den einfacher zu erhebenden klinischen Parametern arbeiten.

Die üblichen 6-12 Monate langen Nachuntersuchungszeiten zeigen, dass MMP-8-Messungen zu Beginn der Studie (baseline) eine Aussage über den voraussichtlichen Behandlungserfolg ermöglichen (61). All diese Verlaufsstudien beweisen, dass die MMP-8-Konzentrationen zur Schwere der Parodontitis korreliert sind und sich nach SRP normalisieren (62). Steigt MMP-8 während eines Jahres der Erhaltungstherapie weiter an, so ist mit einem progressiven Attachmentverlust zu rechnen (63). Klar wird allerdings auch durch diese Studien, dass die Interaktion mit weiteren Entzündungsmarkern wie Interleukin-1 β oder Myeloperoxidase, aber auch Faktoren-Cluster mit parodonto-pathogenen Keimen

oder klinischen Daten die Ergebnisse wesentlich verbessern. Dies trifft auch für die Test-Kombination verschiedener Metalloproteinasen zu wie MMP-2, MMP-8 und MMP-9, wodurch möglicherweise differentialdiagnostisch unterschiedliche Formen der Parodontitis voneinander abgegrenzt werden könnten (64).

Hemmung der Metalloproteinasen – Perioceuticals

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 sein könnten (65). 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 (Periostat[®], Alliance Pharmaceuticals Limited, Chippenham, Großbritannien) (7,66), 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% gesenkt werden ohne antibiotische Nebeneffekte (67). Tetracyclinderivate (Minocyclin, Doxycyclin) werden aber auch direkt in die Zahnfleischtaschen appliziert (lokale Antibiotika; z.B. Arestin[®], Ligosan[®]), um lokal einen antimikrobiellen Effekt auf den subgingivalen Biofilm auszuüben. Dabei wird insbesondere durch Doxycyclin natürlich auch eine anti-kollagenolytische Wirkung entfaltet. Die applizierte Dosis ist entsprechend der beabsichtigten antimikrobiellen Wirkung weit höher als lediglich „sub-antimikrobiell“. Chemisch modifizierte Tetracycline werden entwickelt um die antibiotische Aktivität zu eliminieren unter Beibehaltung oder Verbesserung der inhibitorischen Wirkung auf MMPs (68). 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.

Schlussfolgerungen

Die Behandlung der Parodontitis war eigentlich schon 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 „prädiktive“ zu transformieren (69). Die Frage bleibt, ob es tatsächlich eine Bereicherung in Diagnostik und Therapie gibt oder wenn diese klein sein sollte, welcher Zusatznutzen entsteht.

Zweifellos repräsentieren viele Biomarker unterschiedliche Phasen des parodontalen Krankheitsverlaufs von der Initiation über die Progression bis hin zur reparativen Heilung, doch ein Wechselwirkungsmuster für eine individuelle Klassifizierung muss erst noch gefunden werden (70).

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 (4,71) – nicht jedoch zwischen „gesund“ und Gingivitis (72). Für die Unterscheidung von Gingivitis und Parodontitis benötigt ein Zahnarzt allerdings keinen molekularbiologischen Test. Eine Parodontalsonde reicht völlig aus. Es wurden teilweise beeindruckende Korrelationen zwischen dem Schweregrad der Parodontitis und dem gemessenen Spiegel der MMPs berichtet. Allerdings steht aktuell kein Test zur Verfügung, mit dem bereits am Patienten die MMP-Konzentration bestimmt werden kann. Der aMMP-8-Test für die „Chair-side“-Anwendung arbeitet mit einem Schwellenwert (25 ng/ml), bei dessen Überschreitung er positiv anschlägt. 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 (42). Die Frage stellt sich daher durchaus, ob dann die der Korrelation zugrunde liegende konventionelle Diagnostik nicht ebenso gut über das Krankheitsgeschehen Auskunft gibt, MMP-8-Messungen darüber hinaus aber eher Einblicke in pathogenetische Abläufe ermöglichen. 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 sicher schon vor dem Test erstellt wird (73).

Eine nutzbringende Anwendung wurde kürzlich vorgeschlagen (34): Nämlich den Test dort einzuführen, wo 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 vom Arzt oder der Beratungsstelle auch immer der Rat gegeben werden, 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.

Literatur

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 Health*. 2014; 6: 126-135.
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.
3. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol* 2013; 33: 271-279.
4. Mäntylä P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontal Res*. 2003; 38: 436-439.
5. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, Lauhio A, Pussinen PJ, Mäntylä P. 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: 108-113.
6. Gupta A, Govila V, Saini A. Proteomics - The research frontier in periodontics. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015; 5: 46-52.
7. Beklen A, Tüter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartiala T, Konttinen YT. Gingival tissue and crevicular fluid co-operation in adult periodontitis. *J Dent Res*. 2006; 85: 59–63.
8. Beikler T, Peters U, Prior K, Eisenacher M. Gene expression in periodontal tissues following treatment. *BMC Med Genomics*. 2008; 1: 30.
9. 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-H930.
10. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases. *Amino Acids*. 2011; 41: 271-290.
11. 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.

12. Li JY, Wang HL. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent.* 2014; 23: 607-611.
13. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 2004; 10: 311-318.
14. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis.* 2014; 20: 538-550.
15. Rathore PK, Bhushan A, Sharnamma B, Bali S, Dutt P. Biomarkers: A Critical Update. *IOSR J Dent Med Sci* 2013; 8: 74-78.
16. 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: 171-175.
17. Popat R, Bhavsar NV, 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.
18. 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.* 2015; DOI 10.1111/clr.12566
19. 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.
20. Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Bernaczyk A, Zak J, Zelazowska B, Dolińska E, Paniczko-Drezek A, Wysocka J. 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: 239-246.
21. Mouzakiti E, Pepelassi E, Fanourakis G, Markopoulou C, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos I. The effect of smoking on the mRNA expression of MMPs and and TIMP-1 in untreated chronic periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2011; 46: 576-583.
22. 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.* 2007; 38: 247-252.
23. Bătăiosu M, Taisescu CI, Pisoschi CG, Pascu EI, Țuculină MJ, Dăguci L, Dăguci C, BaniȚă IM. 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.

24. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Konttinen YT, Sorsa T. 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: 1969-1977.
25. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, Kıvrak E, Bozkurt Ş, Yücel AA, Serdar M. 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.
26. Letra A, Silva RM, Rylands RJ, Silveira EM, de Souza AP, Wendell SK, Garlet GP, Vieira AR. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 707-716.
27. Ding C, Chen X, Zhang PT, Huang JP, Xu Y, Chen N, Zhong LJ. Matrix metalloproteinase-3 -1171 5A/6A polymorphism (rs35068180) is associated with risk of periodontitis. *Sci Rep.* 2015; 5: 11667.
28. Emingil G, Tervahartiala T, Mäntylä P, Määttä M, Sorsa T, Atilla 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: 2040-2050.
29. Kivelä-Rajamäki M, Maisi P, Srinivas R, Tervahartiala T, Teronen O, Husa V, Salo T, Sorsa T. Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *J Periodontal Res.* 2003; 38: 583-590.
30. Leppilahti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B, Mäntylä P. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in prediction of site level clinical treatment outcome. *J Periodontol* 2015; 86: 777-787.
31. Meissen R, Mintcheva M, Netuschil L. Matrix-Metalloproteinase-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit an Titan und Zirkonnitridoberflächen. *Int J Parodontologie & Restaurative Zahnheilk* 2014; 34: 91-95.
32. Ehlers V. MMP-8-Messung bei Patienten mit chronischer Parodontitis und Schwangerschaftsgingivitis. *Dtsch Zahnärztl Z* 2008; 63: 206-208.
33. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2014; 41: 113-120.
34. 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: 665-672.

35. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, Sorsa T. Salivary type I collagen degradation endproducts and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 18-25.
36. 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: 72-76.
37. Kim HD, Sukhbaatar M, Shin M, Ahn YB, Yoo WS. Validation of periodontitis screening model using sociodemographic, systemic, and molecular information in a Korean population. *J Periodontol.* 2014; 85: 1676-1683.
38. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, Netuschil L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012; 47: 121-128.
39. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 434-441.
40. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Sorsa T. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 487-493.
41. 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: e130-135.
42. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 140-147.
43. Victor DJ, Subramanian S, Gnana PP, 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 Health.* 2014; 6: 67-71.
44. Skurska A, Dolinska E, Pietruska M, Pietruski JK, Dymicka V, Kemonia H, Arweiler NB, Milewski R, Sculean A. 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 patients with aggressive periodontitis. *BMC Oral Health.* 2015; 15 (63).

45. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, de Sousa TS, Taba M Jr, Teofilo JM, Jacob-Ferreira AL, Tanus-Santos JE, Novaes AB Jr, Gerlach RF. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 180-190.
46. Pan Y, Li D, Cai Q, Zhang W, Ma J, Wang M, Wang L. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 125-130.
47. Gonçalves PF, Huang H, McAninley S, Alfant B, Harrison P, Aukhil I, Walker C, Shaddox LM. Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84: 1801-1808.
48. Han DH, Shin HS, Paek D, Kim HD. Gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases cross-sectionally related to periodontitis and metabolic syndrome in community Koreans. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 1125-1131.
49. Nagasupriya A, Rao DB, Ravikanth M, Kumar NG, Ramachandran CR, Saraswathi TR. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase 13 in chronic periodontitis. *Int J Periodontics Restor Dent.* 2014; 34: e79-84.
50. Hernández M, Gamonal J, Tervahartiala T, 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: 1644-1652.
51. Leppilähti JM, Ahonen MM, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto VJ, Sorsa T, Mäntylä P. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral Dis.* 2011; 17: 115-122.
52. Liljestränd JM, Gursoy UK, Hyvärinen K, Pussinen P. Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis. *J Periodontol.* 2014; 85: 123-131.
53. Nomura Y, Shimada Y, Hanada N, Numabe Y, Kamoi K, Sato T, Gomi K, Arai T, Inagaki K, Fukuda M, Noguchi T, Yoshie H. Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2012; 57: 413-420.
54. Nam SH, Jung HI, Kang SM, Inaba D, Kwon HK, Kim BI. Validity of screening methods for periodontitis using salivary hemoglobin level and self-report questionnaires in people with disabilities. *J Periodontol.* 2015; 86: 536-545.
55. Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL-1 β and PGE $_2$ as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2013; 40:1112-1117.

56. Shoval I, Kushner JA, Sukhu B, Wood R, Kiss T, Lawrence HP, Tenenbaum HC. The relationship between mouthrinse metalloproteinase (MMP-1, 8, 13) and albumin levels with the degree of oral mucositis in allogenic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 33-38.
57. Totan A, Miricescu D, Parlatescu I, Mohora M, Greabu M. Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. *Biotech Histochem*. 2015; 3: 1-7.
58. 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.
59. Hedenbjörk-Lager A, Bjoerndal L, Gustafsson A, Sorsa T, Tjäderhane L, Åkerman S, Ericson D. Caries correlates strongly to salivary levels of matrix metalloproteinase-8. *Caries Res*. 2015; 49: 1-8.
60. Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, Tervahartiala T, Sorsa T. 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(7): e0126370.
61. Leppilähti JM, Kallio MA, Tervahartiala T, Sorsa T, Mäntylä P. Gingival crevicular fluid matrixmetalloproteinase-8 levels predict treatment outcome among smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014; 85: 250-260.
62. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldívar M, Puente J, Martínez B, Gamonal J. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontal Res*. 2005; 40: 199-207.
63. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T, Payne JB. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010; 81: 251-259.
64. Baeza M, Garrido M, Hernández-Ríos P, Dezerega A, García-Sesnich J, Strauss F, Aitken JP, Lesaffre E, Vanbelle S, Gamonal J, Brignardello-Petersen R, Tervahartiala T, Sorsa T, Hernández M. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid: An exploratory study. *J Clin Periodontol*. 2015; Nov 11. doi: 10.1111/jcpe.12479.
65. 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: 417-421.

66. Catona J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res.* 2011; 63: 114-120.
67. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhardt RA, Wolff MS, Ryan ME, Nummikoski PV, Payne JB. Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J Periodontol* 2008; 79: 1409–1418.
68. 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.
69. Cafiero C, Matarasso S. Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: 'the 5Ps age' has already started. *EPMA J.* 2013; 4:16.
70. 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.
71. Leppilahti JM, Hernández-Ríos PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, Sorsa T, Hernández M. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2014; 41: 348-356.
72. Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol.* 2014; 85: e295-303.
73. Eickholz P. Parodontale Diagnostik und ihre therapeutische Relevanz. *Parodontologie* 2015; 26: 295-305.