





Matrix-Metalloproteinase-8-Spiegel in der periimplantären Sulkusflüssigkeit an Titan- und Zirkonnitridoberflächen



Richard Meissen, MSc¹
 Mariana Mintcheva, MSc¹
 Lutz Netuschil, PhD Dr.²

Bei der Interaktion des Wirts mit dem oralen Biofilm wird Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8) aktiviert, die die Wirtsgewebe durch Kollagenolyse zerstört. Bei Patienten mit Periimplantitis ist die aktive Form der MMP-8 in der periimplantären Sulkusflüssigkeit (PISF) erhöht. In der vorliegenden Studie wurde bei 60 Patienten in vivo im Split-Mouth-Design die Konzentration der MMP-8 in der PISF an reinen Titan- und mit Zirkonnitrid (ZrN) beschichteten Abutments sechs Wochen, sechs Monate und 12 Monate nach der prothetischen Restauration verglichen. An jedem dieser Zeitpunkte unterschieden sich die MMP-8-Werte in der PISF signifikant zwischen den Titan- und ZrN-Abutmentoberflächen. So erreichte der mittlere MMP-8-Wert bei Titanabutments 10 bis 12 ng/ml und bei ZrN-Abutments 6,6 bis 7,5 ng/ml. Entsprechend lag das 75. Perzentil der MMP-8-Konzentrationen für Titan bei 12 bis 15 ng/ml und für ZrN bei 8 bis 9 ng/ml. Somit scheinen sich ZrN-beschichtete Abutments positiv auf die durch MMP-8 in situ verursachte kollagenolytische Gewebsdestruktion auszuwirken. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 91–95)

¹ Privatpraxis, Duisburg, Deutschland.

² Laborleiter, Abteilung für Parodontologie, Fachbereich Zahnmedizin, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland.

Korrespondenz an: Dr. Richard Meissen, Kaiserberg Klinik, Mülheimerstraße 48, 47057 Duisburg, Deutschland. E-Mail: richardmeissen@kaiserberg-klinik.de

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

Der orale bakterielle Biofilm verursacht eine entzündliche und immunologische Wirtsreaktion¹ und ist damit der wichtigste Auslöser von Parodontitis und Periimplantitis. Dabei werden zahlreiche Wirtsfaktoren aktiviert, wie die Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8), was zur kollagenolytischen Zerstörung der Wirtsgewebe führt^{2,3}. Die aktive Form der MMP-8 (aMMP-8) ist bei Parodontitiden in der gingivalen Sulkusflüssigkeit (GCF)^{4,5} und bei Periimplantitiden in der periimplantären Sulkusflüssigkeit (PISF)^{6,7} stark erhöht. Gemäß der Literatur gilt MMP-8 als eines der bei Parodontitis und Periimplantitis wichtigsten destruktiven Enzyme³.

Teughels et al.⁸ stellten fest, dass sich die Oberflächenmerkmale aller (harten) Materialien, die in die Mundhöhle eingebracht werden (wie Implantate), signifikant auf die Menge und Qualität der Biofilmbildung auswirken. Die chemische Zusammensetzung und die Beschichtung dieser Materialien sowie ihre Oberflächenrauigkeit und freie Oberflächenenergie beeinflussen die Akkumulation des Biofilms. So begünstigen sehr raue transmukosale Implantatoberflächen die Bildung eines Biofilms⁸. Allerdings gibt es bislang kaum Informationen über die Auswirkungen der Oberflächenmerkmale von Implantaten auf die Auslösung und Entwicklung einer Periimplantitis^{9,10}.

Zirkonitrid (ZrN) ist ein neues Biomaterial zur Oberflächenbeschichtung von Titanimplantaten. Es reduzierte in In-vitro-^{11,12} und In-vivo-Studien^{13,14} die Bildung des Biofilms und veränderte dessen Zusammensetzung, wodurch es zu einer geringeren Plaque-Retention neigt. Allerdings ist unbekannt, ob sich dieser günstige Effekt in einer positiven Veränderung der Wirtsreaktion in situ widerspiegelt (d. h. einer geringeren Entzündung oder einer reduzierten kollagenolytischen Wirkung der MMP).

In der vorliegenden klinischen Studie wurden in vivo im Split-Mouth-Design die Spiegel des kollagenolytischen Biomarkers aMMP-8 in der PISF an reinen Titan- und ZrN-beschichteten Abutments verglichen.

Material und Methode

In diese Studie wurden 60 Patienten (mittleres Alter 45 ± 8 Jahre) mit mindestens zwei fehlenden Zähnen aufgenommen. Alle Teilnehmer waren systemisch gesund und wurden wegen ihres guten Parodontalstatus ausgewählt. Aufgrund des stringenten anamnestischen Protokolls war keiner der Patienten Raucher. Außerdem nahmen die Patienten keine Medikamente, wie nichtsteroidale Antiphlogistika oder eine Endokarditisprophylaxe, ein und hatten in den vorausgegangenen zwei Jahren keine Parodontalbehandlung erhalten.

Eine Woche vor Studienbeginn wurden bei einer professionellen Zahnreinigung supragingivale Plaque entfernt und die Patienten in Mundhygiene unterwiesen. Bei allen Freiwilligen wurde ein idealer gingivaler Gesundheitsstatus erzielt. Alle Patienten gaben schriftlich ihre Einwilligung nach Information zu der Studienteilnahme.

Bei allen Patienten wurden mit Standardverfahren im Split-Mouth-Design im oberen und unteren Seitenzahnbereich 262 Titanimplantate (Nobel Biocare) mit Titan- bzw. ZrN-beschichteten Abutments (NobelProcera Abutment Titan, Nobel Biocare) gesetzt. Das Operationsprotokoll sah eine Implantation jeweils mindestens drei Monate nach der Zahnextraktion vor (Spätimplantation). Alle Patienten zeigten ein ausreichendes Knochenvolumen für das Setzen von Standardimplantaten. Alle Implantate waren länger als 10 mm und hatten einen Durchmesser $> 3,5$ mm.

Die Implantate wurden zweizeitig gesetzt und jeweils mit Einzelkronen oder Teilrestorationen versorgt, wobei die natürlichen Zähne nicht in die Restauration eingebunden waren. Beim ersten Eingriff wurde das Implantat gesetzt und nach drei Monaten in einem zweiten Eingriff unter aseptischen Bedingungen freigelegt.

Zwei Wochen nach dem Ersteingriff wurden die Fäden entfernt und die Patienten angewiesen, den Bereich vorsichtig mit einer ultraweichen Zahnbürste zu putzen. Auch nach dem Zweiteingriff erhielten die Patienten die routinemäßigen postoperativen Anweisungen. Zwei Wochen nach der zweiten Operation wurden im CAD/CAM-Verfahren individuelle Abutments (NobelProcera Abutment Titan, Nobel Biocare) hergestellt, auf die Implantate aufgeschraubt und die definitive prothetische Restauration (Degudent U, Duceram Kiss, Degudent) eingesetzt. Anschließend wurden die Patienten zur PISF-Probenentnahme einbestellt.

Sechs Wochen (t1), sechs Monate (t2) und 12 Monate (t3) nach der prothetischen Restauration wurden an jedem Implantat PISF-Proben entnommen und mit einem spezifischen Enzyme-linked Immunosorbent Assay der aMMP-8-Wert (aMMP-8 in ng/ml des Eluats der PISF) bestimmt^{4,5,15}.

Ergebnisse

Bei beiden Abumentarten lag der Plaque-Index (PI) im Studienverlauf bei 0 bis 1 mm, der Gingiva-Index (GI) bei 0 bis 1 mm und die mittlere Sondierungstiefe (PD) bei 2 bis 3 mm. Da diese Werte jeweils normal waren, wurden sie bei der Auswertung nicht zwischen den Abutments verglichen. An den implantatgetragenen Kronen bzw. Teilrestorationen gab es hinsichtlich der Mundhygienemaßnahmen oder -werte keine Unterschiede.

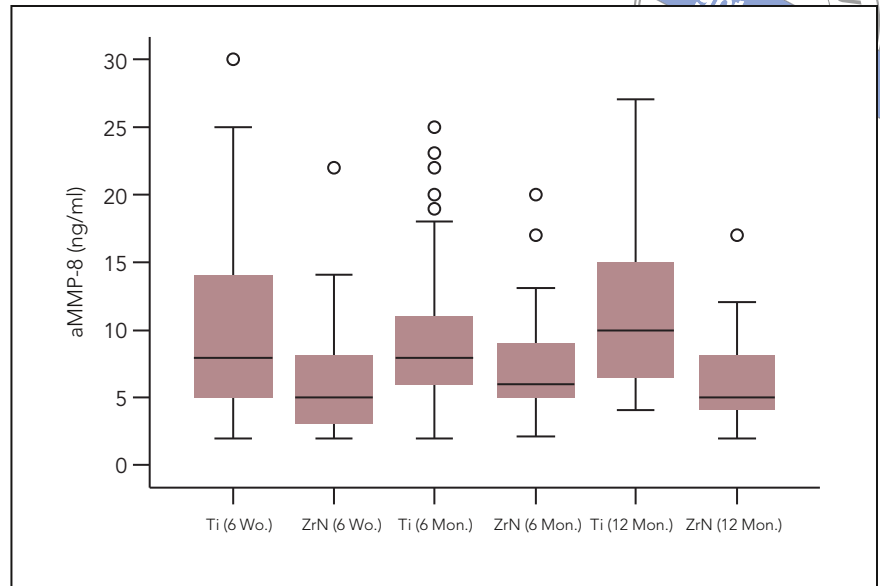
Nach der zweiten Operation sowie sechs Wochen, sechs Monate und 12 Monate nach der prothetischen Restauration, als die Patienten zur PISF-Probenentnahme vorstellig wurden, wurde die Mobilität der Implantate bestimmt. Bei keinem der Patienten waren Implantate mobil und es wurden keine mechanischen Komplikationen beobachtet. Die Erfolgsrate der Implantate und Restaurationen betrug 100 %. Die Heilung verlief insgesamt komplikationslos.

Abbildung 1 zeigt die medianen aMMP-8-Werte der PISF sowie die Perzentilenverteilungen für die Implantate an den verschiedenen Zeitpunkten.

Die Mittelwerte der aMMP-8 lagen bei den Titanabutments nach 12 Monaten bei 10,3 bis 12,1 ng/ml und bei den ZrN-Abutments bei 6,6 bis 7,5 ng/ml (Abb. 2 bis 6). Die medianen aMMP-8-Werte betrugen an Titanabutments 8,0 bis 10,0 ng/ml und an ZrN-Abutments 5,0 bis 6,0 ng/ml. Eine analoge Verteilung fand sich für die Daten des 75. Perzentils, die bei den Titanabutments bei 11,5 bis 15,0 ng/ml und bei den ZrN-Abutments bei 8,0 bis 9,0 ng/ml lagen. Dementsprechend lagen die Maximalwerte der aMMP-8 für die Titanabutments weiter auseinander (44 bis 80 ng/ml) als für die ZrN-Abutments (25 bis 44 ng/ml). Die beiden Abumentoberflächen unterschieden sich an jedem Messzeitpunkt statis-



Abb. 1 aMMP-8-Werte in der PISF von Titanabutments (Ti) und ZrN-beschichteten Abutments an verschiedenen Zeitpunkten nach der prothetischen Restauration.



tisch signifikant (t1: $P < 0,0005$; t2: $P = 0,001$; t3: $P < 0,0005$).

Diskussion

Es gibt bislang nur wenige Studien, in denen die aMMP-8 an oralen Implantaten ermittelt wurden^{6,7,16}. Es fanden sich jedoch keine quantitativen Daten, die zur Orientierung hätten herangezogen werden können oder die einen Vergleich zwischen verschiedenen Implantatherstellern und/oder -oberflächen erlaubt hätten. Während sich die vorgenannten Studien vornehmlich mit der Periimplantitis befassten, stellten Salvi et al.¹⁷ in einer dreiwöchigen experimentellen Mukositisstudie eine deutliche MMP-8-Erhöhung in der PISF an Implantaten fest, die stärker ausfiel als in einer simultanen experimentellen Gingivitisstudie. Dabei stellte sich heraus, dass an Implantaten selbst bei einer nur dreiwöchigen Vernachlässigung der Mundhygiene ein kollagenolytischer Gewebeabbau entstehen kann. Da die Autoren jedoch einen anderen MMP-8-Antikörper zur Testung einsetzten, lassen sich ihre MMP-8-Werte nicht mit denen der vorliegenden

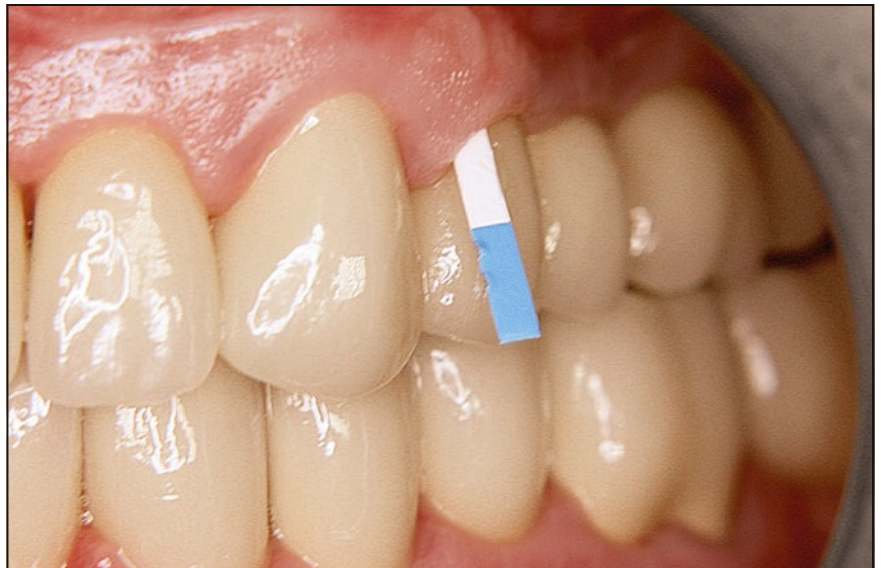


Abb. 2 PISF-Proben in situ.



Abb. 3 ZrN-beschichtetes Abutment.



Abb. 4 Titanabutment.



Abb. 5 Ein Jahr nach der prothetischen Restauration mit ZrN-beschichteten Abutments.



Abb. 6 Ein Jahr nach der prothetischen Restauration mit Titanabutments.

Studie vergleichen. Trotzdem stimmen die Ergebnisse von Salvi et al. allgemein mit den Resultaten von Xu et al.⁷ überein, die bei einer Periimplantitis eine um den Faktor 10 höhere MMP-8-Konzentration nachwiesen als bei einer Parodontitis.

Bei der Parodontitis besitzen erhöhte Aktivitäten von MMP-8¹⁸ oder erhöhte Konzentrationen von MMP-8^{4,19} einen Vorhersagewert für einen späteren parodontalen Gewebeabbau. Insgesamt sind die erhöhten MMP-8-Konzentrationen bei einer experimentellen Mukositis¹⁷ und einer Periimplantitis⁷ sowie die Frühdiagnose des Gewebeabbaus und eine akribische Mundhygiene ab dem Beginn der Implantationsbehandlung von äußerster Bedeutung.

Gemäß der Literatur sind aMMP-8-Spiegel ≤ 8 ng/ml bei einer Parodontitis normal^{5,15}. Nach dem besten Wissen der Autoren können nur diese Daten zum Vergleich herangezogen werden. Für die ZrN-Abutments spiegeln die aMMP-8-Mittelwerte, aMMP-8-Mediane und 75. Perzentilen eine kollagenolytische

Gesundheit wider, während die Titanabutments erhöhte aMMP-8-Spiegel aufwiesen, deren Mittelwerte und Mediane zu allen Messzeitpunkten grenzwertig waren oder über diesem Schwellenwert lagen.

Wichtig ist, dass die höchsten Konzentrationen der aMMP-8 bei Titanabutments (80 ng/ml) und ZrN-Abutments (44 ng/ml) an t1 gemessen wurden, also sechs Wochen nach der prothetischen Restauration. Daraus lässt sich folgern, dass es in beiden Gruppen Patienten gab, bei denen die Heilung auch sechs Wochen postoperativ noch nicht abgeschlossen war.

Wie bereits erwähnt, reduziert eine ZrN-beschichtete Oberfläche die Bildung des Biofilms und verändert seine Zusammensetzung¹¹⁻¹⁴. In der vorliegenden Studie konnte nicht gezeigt werden, ob die Konzentrationen des gewebedestruktiven Biomarkers aMMP-8 aufgrund der geringeren Plaque-Retention oder aufgrund der Oberflächenzusammensetzung deutlich reduziert wurden. Außerdem erlaubte das Studiendesign keine

Klärung der Frage, ob die Blockade von aMMP-8 die Bildung von Plaque reduziert, die mechanische Belastbarkeit der Stützgewebe verbessert oder beides.

Schlussfolgerung

Die ZrN-beschichteten Abutments wiesen an verschiedenen Zeitpunkten nach der prothetischen Restauration (sechs Wochen, sechs Monate und 12 Monate) signifikant niedrigere aMMP-8-Werte in der PISF auf als die Titanabutments. Somit wirken sich ZrN-beschichtete Abutments nicht nur günstig auf die In-vitro-Bildung des Biofilms aus, sondern auch auf die von MMP-8 verursachte kollagenolytische In-situ-Zerstörung von Geweben.

Interessenerklärung

Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Sanz M, Quirynen M, European Workshop in Periodontology group A. Advances in the aetiology of periodontitis. Group A consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 2005;32(suppl 6):54–56.
2. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol* 2000 1997;14:9–11.
3. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006;38:306–321.
4. Sorsa T, Hernandez M, Leppilähti J, Munjal S, Netuschil L, Mäntylä P. Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chairside methods. *Oral Dis* 2010;16:39–45.
5. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, et al. Full mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontol Res* 2012;47:121–128.
6. Ma J, Kittl U, Teronen O, et al. Collagenases in different categories of peri-implant vertical bone loss. *J Dent Res* 2000;79:1870–1873.
7. Xu L, Yu Z, Lee HM, et al. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: Pilot study. *Acta Odont Scand* 2008;66:219–224.
8. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(suppl 2):68–81.
9. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008;35(suppl 8):292–304.
10. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *J Clin Periodontol* 2011;38(suppl 11):214–222.
11. Groessner-Schreiber B, Griepentrog M, Haustein I, et al. Plaque formation on surface modified dental implants. An in vitro study. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:543–551.
12. Groessner-Schreiber B, Herzog M, Hedderich J, Dück A, Hannig M, Griepentrog M. Focal adhesion contact formation by fibroblasts cultured on surface modified dental implants: An in vitro study. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:736–745.
13. Groessner-Schreiber B, Hannig M, Dück A, Griepentrog M, Wenderoth DF. Do different implant surfaces exposed in the oral cavity of humans show different biofilm compositions and activities? *Eur J Oral Sci* 2004;112:516–522.
14. Groessner-Schreiber B, Teichmann J, Hannig M, Dörfer C, Wenderoth DF, Ott SJ. Modified implant surfaces show different biofilm compositions under in vivo conditions. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:817–826.
15. Prescher N, Maier K, Munjal S, et al. Rapid quantitative chairside test for active MMP-8 in gingival crevicular fluid. *Ann NY Acad Sci* 2007;1098:493–495.
16. Canullo L, Iannello G, Netuschil L, Jepsen S. Platform switching and matrix metalloproteinase-8 levels in peri-implant sulcular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:556–559.
17. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:182–190.
18. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: Role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontol Res* 1995;30:23–33.
19. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, et al. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:251–259.