

Interdisziplinäre Konsensuskonferenz für Medizin & Zahnheilkunde 2020



Schließung eines Bündnisses zur Prävention oraler und systemischer Erkrankungen

Interdisziplinäre Konsensuskonferenz für Medizin & Zahnheilkunde 2020: Schließung eines Bündnisses zur Prävention oraler und systemischer Erkrankungen

Leitlinien für die Nutzung der digitalen Point-of-Care-Speicheldiagnostik zur Messung beginnender subklinischer Kollagenzerstörung (aMMP-8) in der Medizin, Zahnheilkunde und oralen Implantologie.

Zielsetzung: Immunologische Früherkennung und Prävention der Entwicklung von Parodontitis, Periimplantitis sowie die Reduktion kollateraler systemischer Erkrankungsrisiken in der Medizin.

Die Konsensuskonferenz für Medizin & Zahnheilkunde 2020 fand am 27. Oktober 2017 statt. Ziel dieser Konferenz war es, Leitlinien für die Medizin, Zahnheilkunde und Implantologie in Bezug auf den Nutzen der digitalen immunologischen Speichelanalyse am Behandlungsstuhl durch quantitative aMMP-8 Auswertung zum Nachweis eines beginnenden subklinischen Kollagenabbaus zu erstellen sowie Empfehlungen zur praktischen Anwendung im Arbeitsalltag und Strategien für die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu geben.

Langfristige Ziele sind die Prävention von Attachmentverlust und letztendlich Zahnverlust infolge einer Parodontitis, der Schutz von Implantaten vor Periimplantitis sowie die Prävention von möglicherweise und eindeutig damit assoziierter systemischer Erkrankungen.

Diese Empfehlungen basieren in erster Linie auf der wissenschaftlichen Stellungnahme, welche die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DGP) sowie die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) zur Beurteilung der Praxisrelevanz der qualitativen aMMP-8 Diagnostik im Dezember 2016 veröffentlicht haben.¹

Stand Oktober 2017, steht nun auch die von Experten geforderte „quantitative Bestimmung“ der Konzentration des Kollagenzerstörungsmarkers aMMP-8 als Chairside-Methode zur Verfügung und ermöglicht somit die exakte, digitale Bestimmung des subklinischen Kollagenolyse-Prozesses mittels eines digitalen Analyseverfahrens direkt am Patienten (Point-of-Care-Diagnostik).

Der aktuelle Status und die daraus abzuleitenden Behandlungsempfehlungen sollten im Rahmen der interdisziplinären Experten-Konferenz gemeinsam mit Medizinern und Fachärzten ermittelt werden.

Die Konferenz wurde mit der wissenschaftlichen Unterstützung von Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin e.V. und unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Timo Sorsa DDS, PhD, Dipl. Perio von der Universität Helsinki veranstaltet, um ausführliche Empfehlungen bezüglich der klinischen Indikationen und Nutzung für die Anwendung dieser Technologie in der Praxis auf Grundlage der wissenschaftlichen Erkenntnisse der DGZMK und DGP auszusprechen.

Relevanz trotz rückläufiger Prävalenz von Parodontitis/Periimplantitis

Neben anderen Befunden unterstreichen die Ergebnisse der (2014 durchgeführten und 2016 veröffentlichten) Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie DMS-V die Bedeutung der Prävention von Parodontitis oder zumindest ihrer Früherkennung.² Zwar sinkt deren Prävalenz mittlerweile seit vielen Jahren, was insbesondere für die schwer ausgeprägten Fälle gilt, aber trotzdem ist in Deutschland unter den 35- bis 44-Jährigen jeder Zweite von dieser Erkrankung betroffen. 43,4 % weisen eine mittelgradige Parodontitis auf, bei etwa 10 % ist die Parodontitis schwer ausgeprägt.² Entzündliche Erkrankungen des Parodontiums nehmen mit dem Alter zu: zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr sind bereits 20 % von einer schweren Parodontitis betroffen und mit 75 Jahren liegt der Anteil der Menschen, die an einer mittelgradigen oder schweren Parodontitis leiden, sogar bei 90 %.² Die Autoren des neuesten Barmer Zahnreports (2017) kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung der Parodontitis bei vielen Patienten zu spät erfolgt, was bedeutet, dass selbst eine adäquate Therapie den Zahnverlust nicht mehr abwenden kann.³ Es ist in der Tat auffällig, dass die routinemäßige Zahnbehandlung (Zahnarztbesuch einmal im Jahr) in der Regel zu einer fortschreitenden

Verschlechterung und schlussendlich zum Zahnverlust führt. Während jüngere Erwachsene im Schnitt 2,1 Zähne verlieren, belegen die Daten für jüngere Senioren eine durchschnittliche Anzahl von 11,1 verlorenen Zähnen. Bis heute konnten chronische Munderkrankungen nicht eingedämmt werden; ihre Diagnose wird vielmehr einfach auf ein späteres Lebensalter verschoben.⁴

Aufgrund der demographischen Veränderungen sowie der Entwicklung hin zu feststehendem Zahnersatz und Implantaten stellt auch die Periimplantitis ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Es wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 22 bzw. 43 % für die Periimplantitis respektive die periimplantäre Mukositis ermittelt.⁵ Die Therapieergebnisse nach 12 Monaten sind oft nicht zufriedenstellend und es fehlen nach wie vor wissenschaftliche Belege für Strategien jeglicher Art zur Behandlung der Periimplantitis, wie eine Literaturübersicht belegt.^{6,7}

Parodontitis und systemische Wechselwirkungen

Chronisch-entzündliche Parodontalerkrankungen sind keineswegs ein auf die Mundhöhle allein beschränktes Problem und stellen ernstzunehmende Gesundheitsrisiken dar. Zahlreiche Studien liefern zunehmend Hinweise auf die systemischen Zusammenhänge zwischen Parodontitis und allgemeinem Gesundheitszustand.⁸ Besonders gut wurde die Verknüpfung von Parodontitis und Diabetes mellitus untersucht. Zwischen diesen beiden weit verbreiteten Erkrankungen besteht eine bidirektionale negative Beziehung. Bei Diabetikern ist das Parodontitisrisiko dreimal höher als bei Nichtdiabetikern.⁹ Umgekehrt beeinträchtigt eine manifeste Parodontitis den Stoffwechsel von Diabetikern und erhöht damit das Risiko von Diabetes-assoziierten Komplikationen.¹⁰ Darüber hinaus ist statistisch belegt, dass Menschen, die an einer Parodontitis leiden, ein signifikant höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokardinfarkt (Herzinfarkt) tragen.¹¹ Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und Krebs,¹² rheumatoider Arthritis,¹³ Osteoporose,¹⁴ chronischen Atemwegserkrankungen,¹⁵ Schwangerschaftsrisiken¹⁶ und Alzheimer-Erkrankung.¹⁷ Vor diesem Hintergrund können Verfahren zur Früherkennung und Diagnose von Parodontalerkrankungen, die auf eine geeignete Behandlung hinauslaufen, bei der Senkung des Risikos, welches aufgrund des Zusammenhangs mit systemischen Erkrankungen besteht, eine bedeutende Rolle zukommen.

Der Schlüsselmarker aMMP-8: Die Verbindung zwischen Parodontalerkrankungen und systemischen Erkrankungen

Matrixmetalloproteasen (MMP) finden sich in fast jedem Teil des menschlichen Körpers. 23 genetisch unterschiedliche, strukturell jedoch miteinander verwandte MMP wurden bislang beim Menschen identifiziert. Diese proteolytischen Enzyme werden für physiologische Auf- und Umbauprozesse wie bei der Embryonal-

entwicklung, der Wundheilung, dem Nervenwachstum und der Bildung neuer Blutgefäße benötigt. Pathologisch erhöhte MMP-Spiegel sind meist auch an Gewebe zerstörenden und degenerativen Prozessen wie Arthritis, Tumorentwicklung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Parodontitis beteiligt.

Die Matrixmetalloprotease-8 (MMP-8) oder Kollagenase-2 ist kollagenolytisch und ihre Freisetzung wird durch parodontale Bakterien sowie die an der Entzündungsreaktion beteiligten Zytokine induziert. In ihrer katalytisch kompetenten aktiven Form ist aMMP-8 für den Abbau des dreidimensionalen Kollagennetzwerks des Parodontiums verantwortlich, der bei der Parodontitis und Periimplantitis auftritt. Es hat sich gezeigt, dass mit Hilfe der aMMP-8-Analyse die Menge des aktivierten Enzyms, welches Mundgewebe zerstörende Prozesse moduliert, gemessen werden kann und dieser Wert als Indikator für den proinflammatorischen Zustand von parodontalem/periimplantärem Gewebe dienen kann.^{18,19,20} Aus diesem Grund kann aMMP-8 als früher Marker für einen parodontalen und periimplantären Gewebeabbau gelten, was den Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen untermauert. Ein pathologisch erhöhter Spiegel aktiver MMP-8 (> 20 ng/im Speichel, in der gingivalen krevikulären Flüssigkeit (GCF) oder in der periimplantären Sulkusflüssigkeit (PISF) resultiert im Fortschreiten einer aktiven parodontalen Degeneration (APD). Mit einer 80- bis 90-%igen Wahrscheinlichkeit geht dies von einer Gingivitis/periimplantären Mukositis in eine Parodontitis/Periimplantitis über oder korreliert damit.^{18,21}

Anhand eines mit einem digitalen Analysegerät (ORALyzer[®]) quantifizierten aMMP-8-Point-of-Care-Tests (PerioSafe[®]/ImplantSafe[®]) lässt sich der dynamische Prozess der aktiven parodontalen Degeneration (APD) belegen und, was noch interessanter ist, die zukünftige Entwicklung prognostizieren.^{18,19,20,21} Zudem zeigt der aMMP-8-(PerioSafe[®])-Speicheltest bei Jugendlichen, wer genetisch für eine APD (aktive-parodontale-Degeneration) prädispositioniert ist.²²



Der ORALyzer[®] mit den PerioSafe[®]/ImplantSafe[®] (DRS/DR) Tests für den quantitativen Chairside-aMMP-8-Analyse-Report

Die erhöhte Konzentration mit Parodontalerkrankungen assoziierter zirkulierender MMP führt zu einem systemischen proinflammatorischen Zustand, einer sogenannten systemischen Low-Grade-Entzündung, die den Körper für kardiovaskuläre oder andere systemische chronische entzündliche Erkrankungen prädispositioniert.²³ Dies bedeutet, dass die Früherkennung und Behandlung von Parodontitis als vorbeugende Maßnahme gegen systemische Erkrankungen betrachtet werden kann.

aMMP-8-Technologie zur Früherkennung einer subklinischen Gewebedegeneration

Gemäß der DGPARO und der DGZMK **„hat sich hinsichtlich der entzündungsbedingten Expression von Matrixmetalloproteasen von allen möglichen Tests ... der Test auf aMMP-8 als die favorisierte Variante für die Diagnose der Parodontitis erwiesen.“**¹

aMMP-8 lässt sich mit zunehmender Spezifität in der Sulkusflüssigkeit (krevikulär oder periimplantär), im Speichel oder in Wasser, mit dem der Mund ausgespült wird, nachweisen. Der Vorteil dieses Tests am Behandlungsstuhl besteht im Vergleich zu anderen Verfahren darin, dass er ein Indikator für das Risiko progredient zerstörerischer Parodontalerkrankungen ist. Bislang standen in der Praxis nur klinische retrospektive Untersuchungen zur Verfügung: Messung der Sondierungsblutung (bleeding on probing, BOP), Sondierung der Taschentiefe (pocket probing depth, PPD) oder Röntgenbild. Anzeichen für einen Gewebeeutergang werden erst Monate oder Jahre nach der klinischen Schädigung sichtbar.

Aktive MMP-8 (aMMP-8), nicht jedoch das latente Enzym, ist mit einer bindegewebe-zerstörenden Aktivität und der klinischen Diagnose einer Parodontitis und Periimplantitis assoziiert. aMMP-8 geht einer aktiven parodontalen Degeneration (APD) voraus, spiegelt sie wider und prognostiziert sie.^{18,24,25,26} Als biologischer Indikator für APD stellt aMMP-8 damit einen diagnostischen Biomarker für die Parodontitis selbst dar. Gleichzeitig handelt es sich bei dem aMMP-8-Test um einen wichtigen prognostischen Biomarker für entzündliche Prozesse in anderen Körperteilen. Verschiedene Studien legen nahe, dass aMMP-8 die Beurteilung des Risikos für die Entwicklung systemischer Komplikationen ermöglicht.^{27,28,29,30,31,32}

Die aMMP-8-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit und dem Speichel sinkt im Anschluss an die Parodontitisbehandlung signifikant. Daher kann die Bestimmung der Menge des Schlüsselmarkers aMMP-8 (< 20 ng/ml) auch als Beleg für eine erfolgreiche Therapie und die Erhaltung der Gesundheit dienen^{18,20}. Heute lässt sich mit Hilfe des digitalen Analysesystems (ORALyzer®) innerhalb von nur wenigen Minuten eine genaue und quantitative Auswertung des aMMP-8-Tests am Behandlungsstuhl durchfüh-

ren. Dieses System ermöglicht eine exakte Messung der aMMP-8-Konzentration im Speichel bzw. den Sulkusflüssigkeiten bis auf ein Zehntel Nanogramm pro Milliliter. Neben der Überwachung liefert der Test zusätzliche wichtige Informationen und Entscheidungshilfen, welche präventiven Maßnahmen und welche Behandlung in welchem Intervall bei den einzelnen Patienten eingesetzt werden sollen. Die aMMP-8-Analyse hat sich als kostengünstig, einfach anwendbar, delegierbar und für den Routineeinsatz in Zahnarzt- und Arztpraxen geeignet erwiesen, da sie die interdisziplinäre Zusammenarbeit enorm vereinfacht, fördert und verbessert.

Von der manuellen Erfassung der Sondierungsblutung zur quantitativen aMMP-8-Analyse

Die Messung der Sondierungsblutung (BOP) ist ein universell eingesetztes und anerkanntes Diagnoseinstrument für die verschiedenen Formen der Parodontitis, welches jedoch zahlreiche Variablen aufweist: Sondenstärke, Sondendurchmesser, Zahnneigung, Zustand der Gewebequalität usw.^{33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} Eine positive BOP erlaubt nur eine Risikoprognose von 30 bis 50 % für einen progredienten Attachment-Verlust oder eine aktive parodontale Degeneration (APD).³³ Das bedeutet, dass das Auftreten einer einzelnen positiven BOP für die Prognose einer APD-Progression kaum von Wert ist und diesbezüglich nur eine geringe Genauigkeit aufweist. Hingegen hat sich gezeigt, dass eine negative BOP als relativ spezifischer, aber indirekter Prädiktor für eine gute parodontale Gesundheit bzw. das Nichtvorliegen einer APD gelten kann.³³ Im Vergleich zu der weithin angewendeten Diagnostik der BOP, die eine Spezifität von 88 % und eine Empfindlichkeit von nur 29 % aufweist,³⁴ lässt sich die Kollagen zerstörende Enzymaktivität im Parodontium mit dem aMMP-8-Test erheblich zuverlässiger nachweisen, da er eine Spezifität von 96 % und eine Empfindlichkeit von 76 bis 83 % besitzt. Außerdem liefert er als Lösung am Behandlungsstuhl innerhalb von fünf bis sieben Minuten präzise Ergebnisse.²⁰ Basierend auf der Prävalenz der Parodontitis in der Allgemeinbevölkerung fällt der BOP-Test angesichts dieser Prozentsätze bei mehr als 50 % der Patienten mit Parodontitis bezüglich der Progression negativ aus, so dass keine Weiterbehandlung erfolgt, selbst wenn sich mittels eines molekularen Diagnosetools eine APD nachweisen ließe, bei der eine fortgesetzte präventive Therapie erwogen werden müsste.

Auf der Grundlage der voneinander unabhängigen Empfindlichkeit und Spezifität von BOP und aMMP-8-Test am Behandlungsstuhl kann eine statistische Analyse dieser beiden Diagnoseinstrumente ermitteln, wie zuverlässig sie das Vorliegen einer APD in einer Patientenpopulation mit einer Parodontitis-Inzidenz von 40 % prognostizieren.^{34,43} In dieser Population weist der BOP-Test nur ein Chancenverhältnis (Odds Ratio; OR) von 3 auf. Das heißt, die Chance, mittels BOP eine APD zu erkennen, beträgt 3:1. Folglich ist die Aussagekraft dieses Prognoseinstruments im Ver-

gleich zu der einfachen Bestimmung, ob Patienten starke Raucher sind oder nicht (OR 5 bis 7), nur halb so groß. Das Sondieren ist sogar 40-mal weniger aussagekräftig als der Point-of-Care-aMMP-8-Test (PerioSafe®), bei dem das Chancenverhältnis 117:1 beträgt (OR 117). Angesichts der 38,3 % falsch-positiven und 35 % falsch-negativen Ergebnisse des BOP-Tests ist es erstaunlich, dass er von Klinikern noch immer als das wichtigste Instrument zur Beurteilung des Unterschieds zwischen gesundem und krankem parodontalen/periimplantärem Gewebe herangezogen wird.

Neben ihrer geringen Präzision kann BOP aufgrund blutender gingivaler Sulki eine Bakteriämie und die Bildung von Narbengewebe zur Folge haben, was für Patienten mit chronischen systemischen Erkrankungen unter Umständen bedenklich ist.^{31,32} Auch ist der Implantatsulkus aufgrund des Suprakonstruktionsdesigns nicht immer für eine Dentalsonde zugänglich. Ausführliche Sondenanalysen müssen zudem vom Zahnarzt oder einer ausgebildeten Assistentkraft durchgeführt werden und sind zeit- und aufwendig.

Im Gegensatz hierzu erfolgt die Probenentnahme der aMMP-8 je nach Testsystem mit sterilem Wasser oder sterilen GCF-Entnahmestreifen, welche die Gefahr einer Verletzung oder Kontamination deutlich reduzieren.

Darüber hinaus haben alle in jüngster Zeit durchgeführten klinischen Studien zum Ergebnis der Parodontitisbehandlung gezeigt, dass Patienten mit risikobehafteten Behandlungsergebnissen häufig einen negativen BOP-Test, gleichzeitig jedoch noch erhöhte aMMP-8-Spiegel in den Mundflüssigkeiten (GCF) aufwiesen.⁴⁴ Das heißt, es lag eine APD vor, die jedoch noch nicht zu einer Ulzeration der Sulkusauskleidung geführt hatte, welche eine Blutung nach Sondierung zur Folge gehabt hätte. Eine negative BOP ist also kein Beleg für einen gesunden bzw. risikolosen Status während der Zahnerhaltung, sondern vielmehr wiederholt mit risikobehafteten Ergebnissen assoziiert. Das risikobehaftete Behandlungsergebnis lässt sich jedoch ungeachtet der Therapieverfahren (Scaling und Root-Planung (SRP), SRP mit Antibiotika, SRP mit niedrig/subantimikrobiell dosiertem Doxycyclin oder chirurgischer Eingriff) so gut wie immer anhand einer aMMP-8-Analyse der Mundflüssigkeit/GCF problemlos nachweisen.³⁸ Andererseits spiegelt eine geringe aMMP-8-Konzentration in der Mundflüssigkeit einen gesunden, risikolosen und krankheitsfreien Zustand des Parodontiums während der Erhaltung besser wieder als dies mit einem negativen Sondierungsergebnis möglich gewesen wäre.³⁸

Die Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI) fordert periimplantäre Früherkennung in S-3 Richtlinien

Diesbezüglich ist der anhand des digitalen Analysesystems ORALyzer® gemessene aMMP-8-Wert (PerioSafe®/ImplantSafe®) ein

zuverlässiges, quantitatives, nicht invasives, risikoloses und kostengünstiges Point-of-Care-Diagnoseinstrument am Behandlungsstuhl und ein Tool für die Untersuchung und Überwachung von Patienten mit parodontalen und periimplantären Erkrankungen.

Das digitale Analysesystem ORALyzer® ermöglicht die frühzeitige Diagnose dieser Erkrankungen – selbst wenn diese sich noch im Frühstadium einer Gingivitis (Prä-Parodontitis) bzw. einer periimplantären Mukositis (Prä-Periimplantitis) befinden, d. h. bevor sich irreversible klinische oder röntgenologische Manifestationen ausbilden.²⁰ Die von der DGI geforderte Früherkennung der periimplantären Mukositis kann durch die regelmäßige aMMP-8-Biomarkerdiagnostik während des implantologischen Recalls sinnvoll erweitert werden.

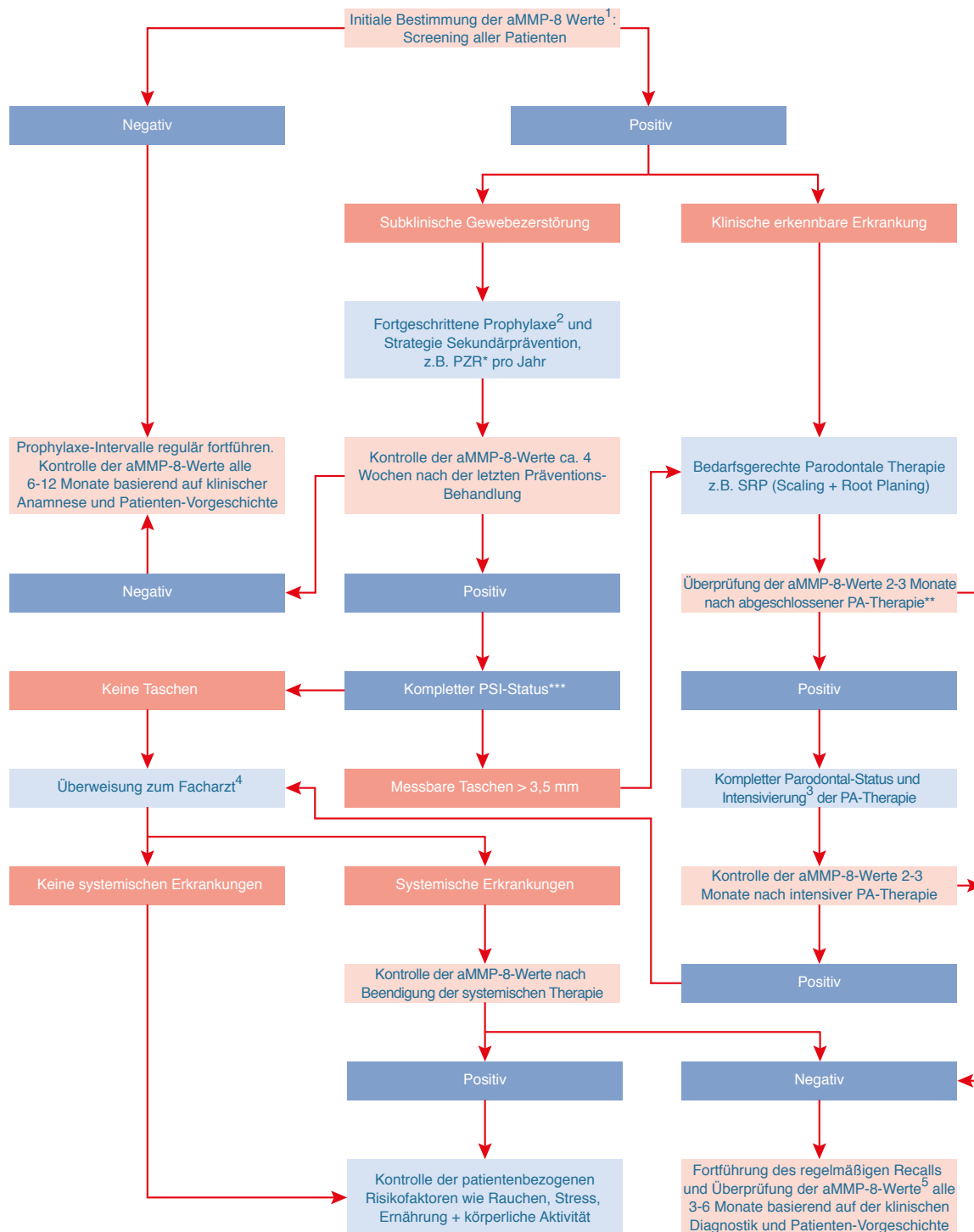
Probleme und Lösungen für die Früherkennung und die langfristige Prävention

Die Entwicklung einer Parodontitis ist ein schleichender und im Allgemeinen schmerzloser Prozess, so dass die betroffenen Patienten ihr Fortschreiten lange Zeit gar nicht bemerken. Darüber hinaus ist in der Allgemeinbevölkerung wenig über die Erkrankung, ihre Folgen und die möglichen Wechselwirkungen mit dem restlichen Körper bekannt. Bisher war die Nachfrage nach Früherkennungs- oder Präventionsmaßnahmen relativ gering. Dies führte dazu, dass die meisten von einer Parodontitis betroffenen Patienten zu spät oder überhaupt nicht behandelt wurden. Daher muss das öffentliche Bewusstsein hierfür geschärft werden und es sollten spezielle Risikogruppen, u. a. Raucher und Diabetiker angesprochen werden. Eine niederländische Fallstudie hat gezeigt, dass sich bei jüngeren Patienten mit den Ergebnissen des aMMP-8-Tests die Motivation für eine prophylaktische Behandlung sogar steigern lässt.⁴⁵

Die Diagnose der parodontalen und periimplantären Erkrankung basiert im Wesentlichen auf der klinischen Messung der Taschentiefe, dem Attachment-Verlust, der Messung der Sondierungsblutung (BOP), dem Parodontalen Screening-Index (PSI) sowie Röntgenuntersuchungen. Diese Parameter können jedoch nur auf früher entstandene Schädigungen des parodontalen/periimplantären Gewebes hinweisen, nicht aber Informationen über eine klinisch noch nicht sichtbare Gewebedegeneration oder eine zukünftige Krankheitsprogression liefern. Die Erhöhung des Biomarkers aMMP-8 geht einer aktiven parodontalen Degeneration sowie einem Knochenverlust aber stets voraus.^{18,24,25,26} Am Point-of-Care kann die aMMP-8-Technologie daher die diagnostische Lücke zwischen dem Beginn einer progredienten Verschlechterung und dem klinisch messbaren Gewebe- oder Knochenverlust schließen.

aMMP-8-Analyse + Behandlungskonsequenzen:

Screening von augenscheinlich gesunden Patienten + Implantat-Patienten
Monitoring von Parodontitis-Patienten



Hinweis: Alle aMMP-8-Analysen in dieser Übersicht beziehen sich auf den aMMP-8-Mundspültest (MRT).

- 1: Für die Behandlung von Implantaten oder von parodontal vorgeschädigten Einzelzähnen empfiehlt sich der „site-specific“ aMMP-8 Test um den „lokalen“ subklinischen Gewebeabbau exakt zu bestimmen.
- 2: Bei positiven Textergebnissen kann die temporäre Entfernung der Suprastruktur notwendig werden, um die ordnungsgemäße Reinigung der betroffenen Region und des Zahnersatzes sicherzustellen.
- 3: Chirurgische Intervention, lokales Antibiotikum (Doxycyclin)
- 4: Abklärung systemischer Erkrankungsrisiken wie Diabetes, Rheuma, kardiovaskuläre Erkrankungen etc.
- 5: In Ergänzung zum Mundspültest empfiehlt sich die Anwendung des „site-specific“ aMMP-8-Tests zur Beurteilung von individuellen Stellen, die erhöhte Aufmerksamkeit verlangen, wie tiefe Taschen bei manifester PA etc.

*PZR = Professionelle Zahnreinigung ** PA = ???????? *** PSI = ????????

A. In der Zahnheilkunde

A1. Allgemeine Zahnheilkunde

- Für alle Patienten ab dem 25. Lebensjahr wird ein aMMP-8-Test mindestens einmal pro Jahr empfohlen.
- Genetisch prädisponierte Jugendliche (ab 17 Jahren) sollten ebenfalls einmal jährlich getestet werden.
- Bei Patienten mit medizinischen Risikofaktoren (z. B. Diabetiker, Raucher, Personen mit eingeschränkter Mobilität usw.) sollte der Test häufiger durchgeführt werden (mindestens zweimal pro Jahr).

A2. Perio-Patienten

- Der aMMP-8-Wert der Patienten sollte 6 bis 8 Wochen nach der Parodontitisbehandlung bestimmt werden (um dem Gewebe ausreichend Zeit für die Abheilung zu geben). Auf diese Weise lässt sich ein Ausgangswert für die Überwachung des Erfolgs bzw. Misserfolgs der Parodontitisbehandlung bei anschließender wiederholter Testung im Rahmen der im Abstand von 3 Monaten erfolgenden Kontrollen festlegen.
- Bei Patienten, die bereits früher wegen einer Parodontitis behandelt worden sind, sollte die Untersuchung häufiger erfolgen (mindestens zweimal pro Jahr).
- Patienten, die nach der Parodontitisbehandlung noch Taschen aufweisen, sollten den Test viermal jährlich wiederholen.

A3. Patienten, bei denen primäre/sekundäre Präventionsmaßnahmen erfolgen

Zur Prävention einer aktiven parodontalen Degeneration ist es vor allem wichtig, die Patienten zu einer regelmäßigen häuslichen Mundhygiene anzuhalten und ihnen darüber hinaus eine häufigere und intensivere Inanspruchnahme der in der Zahnarztpraxis angebotenen Mundhygienemaßnahmen nahezulegen, deren Ziel es ist, starke Ablagerungen und einen möglichen Biofilm an Stellen zu entfernen, die für die Patienten schwer zugänglich sind.

- Es wird empfohlen, im Anschluss an die Präventionsmaßnahmen zur Entfernung von supra- und subgingivalem Biofilm und Zahnstein (professionelle Zahnreinigung usw.) bis zur erneuten aMMP-8-Testung mindestens 2 bis 3 Wochen zu warten.

B. In der Implantologie

Für alle Patienten mit Zahnimplantaten wird ein für die jeweilige Implantatstelle spezifischer aMMP-8-Test (ImplantSafe®) empfohlen, und zwar ungeachtet dessen, wie lange die Implantate schon ihre Funktion ausüben und in welcher Praxis sie eingesetzt wurden. Auf diese Weise können einzelne Implantate mit einem erhöhten Risiko für eine aktive periimplantäre Gewebedegeneration gezielt identifiziert werden.

Im Einzelnen ist Folgendes zu beachten:

- Bei Patienten mit mindestens einem Zahnimplantat sollte nach Abschluss der Heilungsphase (mindestens 2 Wochen nach Einsetzen der Versorgung) mit der regelmäßigen Überwachung des aMMP-8-Wertes begonnen werden.
- Es sollte ein aMMP-8-Test im Rahmen der Programme zur Implantaterhaltung durchgeführt werden, so dass bei allen Terminen eine Verlaufskontrolle erfolgen kann (mindestens ein- bis zweimal jährlich).
- Bei Risikopatienten (Diabetiker, Raucher, Patienten mit eingeschränkter Mobilität usw.), bei Patienten, die früher bereits positiv getestet wurden und bei Patienten mit klinischen Anzeichen, die den Verdacht auf eine Mukositis bzw. Periimplantitis nahelegen, ist es ratsam die Häufigkeit der Testdurchführung zu erhöhen.
- Wenn der aMMP-8-Spiegel nach Einsetzen des Implantats noch immer erhöht ist, sollten häufigere Kontrolluntersuchungen mit dem aMMP-8-Test erfolgen (bis zu viermal jährlich).
- Bei Patienten mit einer schwerer ausgeprägten Parodontitis empfiehlt es sich, die aMMP-8-Werte im gesamten Mundbereich (PerioSafe®) auch vor dem Einsetzen des Implantats zu bestimmen und einen für die Implantatstelle spezifischen aMMP-8-Test durchzuführen, um sicherzustellen, dass die daran angrenzenden Zähne stabil sind.

C. In der Medizin

C1. Diabetologie

- Für alle Patienten mit Diabetes und besonders im Fall von Problemen mit der Blutzuckereinstellung wird ein aMMP-8-Test empfohlen. Bei einem positiven Befund ist im Rahmen eines interdisziplinären Patientenbehandlungskonzepts eine Überweisung an einen Parodontologen oder spezialisierten Zahnarzt erforderlich.
- Bei Diabetikern, die bereits ärztlich betreut werden, sollten regelmäßig bzw. im Rahmen ihrer regulären Behandlungstermine zweimal im Jahr aMMP-8-Kontrollen erfolgen.

C2. Kardiologie

Zusätzlich zu der von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) bei der 6. Joint Task Force der ESC und anderer Gesellschaften zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der klinischen Praxis vorgestellten kardiovaskulären Risikobewertung erlaubt der aMMP-8-Test unter Umständen eine Nettoverbesserung der Neueinstufung. Dieses wurde zwar durch Studien noch nicht belegt, ist jedoch mit Modalitäten wie dem CAC-Scoring (Kalziumbestimmung in den Koronararterien) vereinbar. Es ist außerdem anzumerken, dass MMP bekanntermaßen Proteinase sind. Diese haben eine aktive Rolle beim Abbau vulnerabler Plaques, welche einen akuten Myokardinfarkt zur Folge haben können.

- Ein aMMP-8-Test wird allen Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit einem intermediären bzw. erhöhten Risiko hierfür empfohlen. Bei einem positiven Befund ist im Rahmen eines interdisziplinären Patientenbehandlungskonzepts eine Überweisung an einen Parodontologen oder spezialisierten Zahnarzt erforderlich.
- Für Patienten, bei denen laut Einstufung ein intermediäres kardiovaskuläres Risiko besteht, werden regelmäßige jährliche aMMP-8-Verlaufskontrollen empfohlen.
- Ein aMMP-8-Test sollte auch vor jedem nicht dringlichen kardialen Eingriff erfolgen, wobei ein erhöhter Wert spezielle Zahnpflegemaßnahmen begründet.

C3. Gynäkologie

- Allen Patientinnen und Paaren mit Kinderwunsch werden aMMP-8-Tests empfohlen. Bei einem positiven Befund ist im Rahmen eines interdisziplinären Patientenbehandlungskonzepts eine Überweisung an einen Parodontologen oder spezialisierten Zahnarzt erforderlich.
- Ein erster aMMP-8-Test sollte in der 15. bis 18. Schwangerschaftswoche erfolgen.
- Ein zweiter aMMP-8-Test sollte in der 25. bis 30. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

C4. Orthopädie

- Allen Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und mit Endoprothesen wird ein aMMP-8-Test empfohlen. Bei einem positiven Befund ist im Rahmen eines interdisziplinären Patientenbehandlungskonzepts eine Überweisung an einen Parodontologen oder spezialisierten Zahnarzt erforderlich.
- Ratsam ist die Durchführung eines aMMP-8-Tests zur Verlaufskontrolle vor jeder Gelenkersatzoperation.
- Regelmäßige aMMP-8-Kontrollen sollten bei RA-Patienten mindestens alle 2 Jahren und bei RA-Patienten mit einer Endoprothese einmal jährlich erfolgen.

Keine Prävention ohne Compliance

An einer in drei verschiedenen niederländischen Praxen durchgeführten multizentrischen Studie nahmen 219 Patienten im Alter von über 30 Jahren teil, welche nicht häufiger als zweimal pro Jahr Zahnhygienemaßnahmen hatten vornehmen lassen bzw. an einer chronischen systemischen Erkrankung (Diabetes, Rheuma, Herz-Kreislauf-Erkrankung usw.) litten.⁴⁵ Die Patienten wurden vor ihrer regulären zahnärztlichen Untersuchung getestet; 39 % wiesen einen positiven aMMP-8-Befund (aktiver Kollagenabbau) auf, während der Test bei 61 % negativ war (risikoloser Spiegel).

Nach dem Test sprach der behandelnde Zahnarzt aufgrund des Ergebnisses, der klinischen Untersuchung sowie der Behandlungsanamnese und der Krankengeschichte der Patienten jeweils eine Therapieempfehlung aus (Prophylaxe, verstärkte präventive Maßnahmen, Parodontalbehandlung usw.). Von den Patienten mit einem positiven Befund entschieden sich 78 %, der Empfehlung zu einer intensiveren Prophylaxebehandlung zu folgen. Bei den Patienten mit einem negativen Ergebnis, die eine ähnliche Empfehlung erhalten hatten, lag dieser Prozentsatz bei 47 %. Das Ergebnis war, dass sich 58 % aller Patienten in der getesteten Gruppe entschieden, den Empfehlungen einer Intensivierung der Behandlung Folge zu leisten, nachdem ihre aMMP-8-Aktivität bestimmt worden war. Das Ergebnis lässt den Schluss zu, dass eine umfassende Aufklärung der Patienten in Kombination mit dem Wissen, dass bei ihnen ein subklinischer Kollagenabbau vorliegt, die Patienten motivierte, sich an die Empfehlungen zu halten.

Am Ende steht eine bessere Patientenversorgung

Für den Patienten bedeutet die frühere Diagnose einer stillen Entzündung, dass mit einer präventiven Behandlung früher begonnen werden kann und mehr Möglichkeiten für eine wirklich konservative Therapie im besten Sinne zur Verfügung stehen, um die Gesundheit des parodontalen/periimplantären Gewebes und seiner Zähne/Implantate zu erhalten bzw. wiederzuerlangen. Daher müssen Kliniker nicht warten bis der Gewebeverlust klinisch sichtbar ist, um eine Diagnose zu stellen und eine Therapie zu

rechtfertigen. Zudem ermöglicht ein aMMP-8-Test für den Fall, dass eine invasive parodontale oder periimplantäre Behandlung erfolgt, eine bessere Überwachung des Behandlungsergebnisses, da der Kliniker früher geeignete Maßnahmen ergreifen kann, um eine Gewebedegeneration rascher und effektiver zu verhindern.

Das fehlende Glied bei der gezielten Behandlung von Entzündungen

In den letzten Jahren hat sich die Forschung auf die Korrelation zwischen erhöhtem aMMP-8-Spiegel und Komplikationen bei anderen entzündungsbedingten Gesundheitsproblemen konzentriert. Eine systemische Entzündung wird durch chronische Entzündungsherde, die sich an einer beliebigen Stelle im Körper befinden können, ausgelöst und verschlimmert. Selbst wenn also Fachärzte auf ihrem Gebiet ihr Bestes tun, erreichen sie unter Umständen nur bei einem der Entzündungsherde eine Verbesserung der Gewebeverhältnisse. Das Ziel interdisziplinären Denkens, Kommunizierens und Handelns ist die Lösung von Gesundheitsproblemen, die durch verschiedene Entzündungsherde aufrechterhalten und durch entzündungsfördernde Zytokine im gesamten Körper verteilt werden. An irgendeiner Stelle im Körper befindliche Entzündungsherde führen zu einer Verschlimmerung chronischer systemischer Entzündungen. Aus diesem Grund müssen Zahnmediziner und Ärzte aus allen medizinischen Fachbereichen zusammenarbeiten und ihre individuellen Bemühungen zur gezielten Behandlung der Entzündung in ihrem jeweiligen Fachgebiet koordinieren.

Der aMMP-8-Test hat das Potential, eines der wichtigsten fehlenden Teile im interdisziplinären Puzzle zu werden. Er sollte von sämtlichen Zahnmedizinern, die die Mundgesundheit ihrer Patienten umfassend beurteilen möchten, und von allen Ärzten, die Patienten mit einer entzündungsbedingten Krankheit behandeln, angewendet werden. Der aMMP-8-Test soll keines der klassischen Diagnoseinstrumente ersetzen. De facto korreliert er aber häufig gut mit dem bestehenden Krankheitszustand^{18,20,49,50} und verbindet die medizinische mit der zahnmedizinischen Diagnostik.

Heute können Mediziner und Zahnmediziner die aMMP-8-Analyse zur Identifizierung der Vorstufe des inflammatorischen Bindegewebsabbaus und als immunologisches Bindeglied des interdisziplinären Ansatzes zur gezielten Behandlung von chronisch niederschweligen Entzündungen nutzen. Indem dieser das Unsichtbare sichtbar macht und dem Behandler die Möglichkeit eröffnet, die subklinische Gewebestabilität zu überprüfen und dessen Progression zu erkennen.

Als adjuvanter, diagnostischer Marker gibt der aMMP-8-Wert ein klareres und umfassenderes Bild dessen, was im Mund eines Patienten vor sich geht, und ist damit für den gesamten Körper relevant.

Teilnehmer der Konsensuskonferenz und deren Spezialisierungen:

Folgende Fachärzte, Zahnmediziner und Experten haben mit Ihrem Input die Zusammenstellung der Empfehlungen und der aMMP-8-Diagnostikleitlinien unterstützt bzw. diese inhaltlich durch Ihre Kommentare bereichert und ergänzt.

Interdisziplinäre Konsensuskonferenz, Schloss Bensberg – 27. Oktober 2017

A. Endokrinologie/Diabetologie

- Prof. Dr. Dr. med. Andreas Pfützner, MD, PhD, PFÜTZNER Science & Health Institute/Diabeteszentrum und Praxis, Mainz, Deutschland

B. Kardiologie

- Prof. Dr. med. Uwe Nixdorff, FESC, European Prevention Center, Düsseldorf, Deutschland

C. Orthopädie

- Prof.(sk) Dr. med. Burkhard Rischke PhD, Spine Center Rischke, Zürich, Schweiz

D. Gynäkologie und Präventionsmedizin

- Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk, Metropol Medical Center, Nürnberg, Deutschland, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin, Lengede, Deutschland

E. Parodontologie

- Prof. Timo Sorsa, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Universität Helsinki, Medizinische Fakultät, Helsinki, Finnland; Department of Dental Medicine, Karolinska Institute, Huddinge, Schweden
- Dr. med. dent. H.D. John MSD (USA), International Academy for Dental Reconstruction (IADR) & Privatpraxis, Düsseldorf, Deutschland
- Prof. Dr. Gerd Volland MSc, Praxis Prof. Volland & Kollegen, Heilsbronn, Deutschland & Universität Sevilla, Sevilla, Spanien

F. Implantologie

- Dr. Richard Lazzara DMD, MScD, private practice, West Palm Beach, Florida, USA
- Dr. med. dent. Peter Randelzhofer, Implant Competence Center, München, Deutschland
- Dr. Peter van der Schoor, Tandartsenpraktijk Garderen, Garderen, Niederlande

G. Endodontologie und Zahnerhaltung

- Dr. Eva Siren, Oral Hammaslääkärit Oyj, Espoo, Finnland

H. Allgemeine Zahnheilkunde

- Dr. Mats Henningson DDS, Hertig Johans Tandkompani, Skövde, Schweden
- Prof. Dr. FV Wolfgang Richter DDS PhD, Zehm Dental Suisse, Gstaad, Schweiz

I. Molekular Biologie & Forschung

- PD Dr. rer. nat. Lutz Netuschil, Abteilung für Parodontologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Deutschland

J. Dental-Hygiene & präventive Zahnheilkunde

- Prof. Dr. med. dent. Georg Gaßmann, PraxisHochschule, Köln, Deutschland

- Ms. Kim Vermeulen MSc, PerioSafe® Nederland BV, Garderen, Niederlande

K. Präventionsmanagement & Diagnostik

- Mr. Franz Maier, Swiss Smile, Zürich, Schweiz
- Dr. rer. nat. Peter Möller, dentognostics GmbH, Jena, Deutschland
- Mr. Gerrit Jan van der Schoor MBA, MSc Management Services BV, Apeldoorn Area, Niederlande

L. Moderator

- D.R. Gieselmann, Institute of Molecular Diagnostics, Solingen, Deutschland

M. Wissenschaftlicher Editor

- Mr. Michael Lazzara, Institute of Molecular Diagnostics, Solingen, Deutschland

Danksagungen

Ein Großteil der hierin zitierten Forschungsarbeiten wurde von der Helsinki University Hospital Research Foundation (TYH 2016251, TYH 2017251, TYH2018228 Y1149SUL32), Helsinki, Finnland, und dem Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden, finanziell gefördert.

Quellen

- Meisel P, Eickholz P. Parodontitis-Diagnostik mit dem Entzündungsmarker MMP-8. [Internet] http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgmkddocuments/WM_DG_PARO_aMMP8_160111.pdf. Stand: November, 2015. Zugriff: 5.12.2017.
- Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Kurzfassung. [Internet] https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/dms/Zusammenfassung_DMS_V.pdf. Stand: August 2016. Zugriff: Dezember 5, 2017.
- Rädel M, Bohm S, Priess HW, Walter M. Zahnreport 2017: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. [Internet] <https://www.barmer.de/blob/105420/367ca3131074f4f956ac6b028ce-83abe/data/dl-barmer-zahnreport-2017.pdf>. Stand: April 2017. Zugriff: 11.12.2017.
- KZBV Statistik. Jahrbuch 2016: Statistische Basisdaten zur vertragsärztlichen Versorgung. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV) [Internet] <http://www.kzbv.de/kzbv-jahrbuch-2016.media.1259913f4630871f8765c78e785fd2f2.pdf>. Stand: Dezember 2016. Zugriff: 11.12.2017.
- Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 (Suppl 16):S158-S171.
- Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(Suppl):325-45.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2012;5 Suppl:S21-41.
- Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2):72-80.
- Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol.* 2000;2007;44:127-53.
- Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S106-12.
- Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S24-9.
- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):550-8.
- Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol.* 2016;7:80.
- Wang CJ, McCauley LK. Osteoporosis and periodontitis. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):284-91.
- Zeng XT, Tu ML, Liu DY, et al. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012;7(10):e46508.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG.* 2006;113:135-43.
- Abbaya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambaram YS. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci.* 2015;7(6):241-6.
- Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, et al. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol.* 2000. 2016;70(1):142-63.
- Sorsa T, Heikkinen AM, Leppilähti J, et al. Active matrix metalloproteinase-8: contributor to periodontitis and a missing link between genetics dentistry and medicine. In: Bostanci N, Belibasakis GN, editors. Pathogenesis of periodontal diseases. Biological concepts for clinicians. Heidelberg: Springer International Publishing. 2018. p. 51-57.
- Sorsa T, Gieselmann D, Arweiler NB, Hernandez M. A quantitative point-of-care test for periodontal and peri-implant diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17069.
- Rathnayake N, Gieselmann DR, Heikkinen AM, et al. Salivary Diagnostics-Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics (Basel).* 2017;7(1):7.
- Heikkinen AM, Raivisto T, Kettunen K, et al. Pilot study on the genetic background of an active matrix metalloproteinase-8 test in Finnish adolescents. *J Periodontol.* 2017;88(5):464-72.
- Marcaccini AM, Novaes AB jr, Meschiari CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta.* 2009;409(1-2):117-22.
- Lee W, Aitken S, Sodek J, et al. 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(1):23-33.
- Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006;38(5):306-21.
- Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, et al. Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70(11):1292-302.
- Tuomainen AM, Nyssönen K, Laukkanen JA, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2722-8.
- Ehlers V, Willershausen I, Kraft J, et al. Gingival crevicular fluid MMP-8-concentrations in patients after acute myocardial infarction. *Head Face Med.* 2011;7:1.
- Safkan-Seppälä B, Sorsa T, Tervahartiala T, et al. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2006;77(2):189-94.
- Biyiko lu B, Buduneli N, Karde ler L, et al. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(8):1307-14.
- Jacob SP, Nath S, Zade RM. Effect of periodontal therapy on circulating levels of endotoxin in woman with periodontitis: a pilot clinical trial. *Indian J Dent Res.* 2012;23(6):714-8.
- Raber-Durlacher JE, Laheij AM, Epstein JB, et al. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. *Support Care Cancer.* 2013;21(6):1621-7.
- Lang NP, Joss A, Orsanic T, et al. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1986;13(6):590-6.
- Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10):714-21.
- Barendregt DS, Van der Velden U, Reiker J, Loos BG. Clinical evaluation of tine shape of 3 periodontal probes using 2 probing forces. *J Clin Periodontol.* 1996;23(4):397-402.
- Garnick JJ, Silverstein L. Periodontal probing: probe tip diameter. *J Periodontol.* 2000;71(1):96-103.
- Bulthuis HM, Barendregt DS, Timmerman MF, et al. Probe penetration in relation to the connective tissue attachment level: influence of tine shape and probing force. *J Clin Periodontol.* 1998;25(5):417-23.
- Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):165-76.
- Aguero A, Garnick JJ, Keagle J, et al. Histological location of a standardized periodontal probe in man. *J Periodontol.* 1995;66(3):184-90.
- Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5(4):191-201.
- Van der Weijden GA, Timmerman MF, Saxton CA, et al. Intra-/inter-examiner reproducibility study of gingival bleeding. *J Periodontol Res.* 1994;29(4):236-41.
- Pihlstrom BL. Measurement of attachment level in clinical trials: probing methods. *J Periodontol.* 1992;63(12 Suppl):1072-7.
- Mäntylä P, Stenman M, Kinane DF, et al. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontol Res.* 2003;8(4):436-9.
- Leppilähti JM, Sorsa T, Kallio MA, 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(6):777-87.
- van der Schoor P. Case-study: Compliance for the aMMP-8 chairside test, PerioSafe®. Data presented at 26.10.2016; Interdisciplinary Prevention Congress, Düsseldorf, Germany.
- Diabetes and Periodontitis. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [Internet] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/0/83-015.html>. Stand: Juli 30, 2017. Zugriff: 11.12.2017.
- Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, et al. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:130-40.
- Prescher N, Maier K, Munjal S, et al. Rapid quantitative chairside test for active MMP-8 in gingival crevicular fluid: first clinical data. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:493-5.
- Sorsa T, Hernández M, Leppilähti J, et al. Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Dis.* 2010;16(1):39-45.
- Sorsa T, Mäntylä P, Tervahartiala T, et al. MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2011;38(9):817-9.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *Circulation.* 2010;122(25):e584-636.