



Scientific Monograph Dossier 3

Personalisierte Oralmedizin mit
Biomarkerdiagnostik im Jahr 2020

Sponsor

dentagnostics GmbH
Tatzendpromenade 2
07745 Jena
Deutschland

Experte

Prof. Dr. Dr. med. Reinhard Rychlik
Am Ziegelfeld 28
51399 Burscheid
Deutschland

Burscheid, 13. August 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'RR', is written on a white background.

Unterschrift



Prof. Dr. Dr. med.
Reinhard P. T. Rychlik



Dr. med. dent.
Cornelia Fietz

Das Institut für Empirische Gesundheitsökonomie ist eine außeruniversitäre Forschungseinrichtung, die angewandte Versorgungsforschung zu pharmazeutischen, ökonomischen und organisatorischen Themen betreibt.

Seit über 20 Jahren arbeitet das IfEG für nationale und internationale Unternehmen und unterstützt diese in den Bereichen Erstattung und Versorgungsforschung.

Das Klientel kommt aus den Bereichen Pharmaindustrie, Medizintechnik und Heilmittelhersteller, Krankenhäuser, Krankenkassen, Ministerien und gesundheitspolitische Einrichtungen sowie Standesorganisation der Ärzte- und Apothekerschaft und Organisationen der medizinischen Assistenz- und Pflegeberufe.

INHALT

1 Zusammenfassung	4
2 Einführung	5
2.1 Parodontitis	5
2.2 Periimplantitis	5
2.3 Staging und Grading der Parodontalerkrankungen	5
3 Relevanz	6
3.1 Relevanz in der Zahnmedizin	6
3.2 Relevanz in der Implantologie	6
3.3 Relevanz in der Allgemeinmedizin / interdisziplinäre Relevanz	6
3.3.1 Parodontitis und Diabetes mellitus	6
3.3.2 Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen	7
3.3.3 Parodontitis und rheumatische Erkrankungen	8
3.3.4 Parodontitis und unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse	9
4 Inzidenz und Prävalenz	9
5 Aktivierte Matrixmetalloproteinase-8	9
5.1 aMMP-8 im Überblick	9
5.2 aMMP-8 bei der parodontalen Progression	10
5.3 Vorhersagekraft der aMMP-8	10
6 Die Produkte	11
6.1 PerioSafe®	11
6.2 ImplantSafe®	12
6.3 PerioSafe® ImplantSafe® POOL DR	12
7 Unerfüllter Bedarf, Nutzen und Wirtschaftlichkeit	12
7.1 Unerfüllter Bedarf	12
7.2 Nutzen	13
7.3 Wirtschaftlichkeit	13
8 Marketing	14
8.1 Anzahl der Zahnärzte in Europa und weltweit	14
8.2 Implantatgesundheit - der Markt für Zahnimplantate	17
9 Klinische Wirksamkeit und Relevanz	19
9.1 Präzisionsmedizin und gezielte Prophylaxe	19
10 Literaturhinweise	20

Abkürzungen

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide (engl. <i>anti-citrullinated peptide antibodies</i>)	GCF	Sulkusflüssigkeit (engl. <i>gingival crevicular fluid</i>)
aMMP	aktivierte Matrixmetalloproteinase	GDM	Gestationsdiabetes mellitus
APD	aktive parodontale/periimplantäre Degeneration von Weich- und Hartgewebe	LBW	niedriges Geburtsgewicht (engl. <i>low birth weight</i>)
BOP	Blutung auf Sondierung (engl. <i>bleeding on probing</i>)	MMP	Matrixmetalloproteinase
CAGR	kumulierte jährliche Wachstumsrate (engl. <i>compound annual growth rate</i>)	PISF	periimplantäre Sulkusflüssigkeit
DPSI	Dutch Periodontal Screening Index	PoC	Point-of-Care
		RA	rheumatoide Arthritis

1 ZUSAMMENFASSUNG

Parodontale und periimplantäre Erkrankungen zählen zu den häufigsten chronischen Entzündungskrankheiten weltweit. In der Altersgruppe 35-44 Jahre leidet nahezu jeder zweite Patient an einer leichten Parodontitis, bei älteren Menschen (75-100 Jahre) leiden neun von zehn an leichter oder schwerer Parodontitis, und bei jedem dritten Patienten bzw. bei jedem fünften Implantat tritt eine Periimplantitis auf.

In einem progredienten Verlauf führen parodontale und periimplantäre Erkrankungen zur Entzündung und zum Abbau des Weich- und Hartgewebes, das den Zahn bzw. das Implantat stabilisiert. Die schlimmste Folgeerscheinung ist der Zahn- oder Implantatverlust. Die sozioökonomischen Folgen sind immens, da ein Zahnverlust eine teure Versorgung mit Zahnersatz erfordert und die Kaufunktion sowie die Lebensqualität beeinträchtigt.

Als Entzündungskrankheiten können parodontale und periimplantäre Erkrankungen die systemische Entzündungslast erhöhen und Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus sowie kardiovaskuläre und rheumatische Erkrankungen beeinflussen oder verschlechtern oder zu unerwünschten Schwangerschaftsergebnissen führen.

Die aktivierte Matrixmetalloproteinase 8 (aMMP-8) ist das maßgebliche Enzym bei der Spaltung des Kollagens I im Zahnhalteapparat. Erhöhte aMMP-8-Konzentrationen stehen mit einer aktiven parodontalen/periimplantären Degeneration (APD) des Weich- und Hartgewebes in Zusammenhang. Eine erhöhte aMMP-8-Konzentration hängt mit einem bestehenden bzw. künftigen/progredienten, häufig verborgenen und sub-klinischen parodontalen oder periimplantären Krankheitsgeschehen zusammen bzw. geht diesem voraus und ist ein Prädiktor hierfür. Es besteht eine positive Korrelation mit klinischen Parametern (BOP, Sondierungstiefe) sowie radiologischen Messungen.

Es wurden aMMP-8-Immunassays zur patientennahen (PoC-)Anwendung (PerioSafe®, ImplantSafe®) entwickelt, um die aMMP-8-Konzentration in Mundflüssigkeiten schnell und einfach sowohl qualitativ als auch quantitativ bestimmen zu können. Diese erkennen eine bestehende APD und können deren künftiges Fortschreiten mit hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität vorhersagen. Auf diese Weise lassen sich eine beginnende subklinische Parodontitis oder Periimplantitis und der damit einhergehende Kollagenabbau schon erkennen, bevor sich klinische und radiologische Symptome zeigen. Nach einer erfolgreichen parodontalen oder periimplantären Therapie und Ausschaltung der Entzündung sinken die aMMP-8-Werte.

PoC-Tests auf aMMP-8 werden als Vorhersageinstrument für Erkennung, Screening und Überwachung eingesetzt, um Erfordernis, Zeitpunkt und Ziel von präventiven Maßnahmen bei parodontalen und periimplantären Erkrankungen zu bestimmen.

Das Marktpotenzial für diese Produkte ist enorm. Zahnärzte auf der ganzen Welt können den Test bei ihren Parodontitis- und Implantatpatienten für Screening und Kontrolle sowie zur Personalisierung von prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen anwenden und dadurch die Häufigkeit der Patientenbesuche und die Patientenzufriedenheit steigern. Ärzte der Allgemeinmedizin können ihre Patienten mit dem Test auf begleitende Parodontalerkrankungen untersuchen und so die Behandlungsergebnisse bei Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen verbessern.

2 EINFÜHRUNG

2.1 Parodontitis

Zu den parodontalen Erkrankungen gehören verschiedenste Entzündungszustände, die den Zahnhalteapparat (Zahnfleisch, Knochen, Wurzelhaut, Kollagenfasern) betreffen, zu Zahnverlust führen können und zum systemischen Entzündungsgeschehen beitragen.⁵²

Die Parodontitis gehört zu den häufigsten nicht übertragbaren chronischen Krankheiten der Menschheit. In der Global Burden of Disease Study von 2016 rangieren die Parodontalerkrankungen auf Platz 11 der Erkrankungen mit der weltweit höchsten Prävalenz.²⁶

Die Parodontitis ist definiert als pathologischer Abbau der Wurzelhaut und des Alveolarknochens infolge einer komplexen, dynamischen Wechselwirkung von destruktiver Immunantwort, spezifischen bakteriellen Pathogenen und weiteren Faktoren.⁹⁹ Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Adipositas, schlechte Ernährung, Bewegungsmangel und Begleiterkrankungen wie Diabetes oder rheumatoide Arthritis.¹⁵

2.2 Periimplantitis

Mit der Einführung der Zahnimplantate haben sich für die Zahnmedizin neue Möglichkeiten eröffnet. Es stehen Implantate mit Krone als Ersatz für Einzelzähne sowie implantatgestützte feste Teilprothesen zur Verfügung. Die Implantatstabilität resultiert aus der Osseointegration des Implantats, d. h. der direkten Integration der Implantatoberfläche in den Knochen durch die Osteoblasten.³⁹

Die Periimplantitis ist eine häufige Komplikation bei der Versorgung mit Zahnimplantaten. Sie ist definiert als plaqueassoziiertes entzündliches Prozess mit nachfolgendem progredientem Verlust des Stützgewebes und -knochens.^{9,58} Die Periimplantitis schreitet schleichend voran, und die klinischen Zeichen und Symptome treten oft erst nach Jahren auf. Prädisponierende Faktoren sind unter anderem Diabetes, Osteoporose, Rauchen, Langzeitanwendung von Steroiden, Strahlung und Chemotherapie.³⁹ Eine reversible Entzündung des Weichgewebes um ein funktionales Implantat ohne Knochenverlust wird als periimplantäre Mukositis bezeichnet.²⁹

2.3 Staging und Grading der Parodontalerkrankungen

2017 schlug der World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions ein neues Klassifikationssystem für die Parodontitis vor.¹¹¹ Bis dahin wurden vier verschiedene Formen der Parodontitis unterschieden: nekrotisierende Parodontitis, chronische Parodontitis, aggressive Parodontitis und Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen. Diese Klassifikation beruhte auf der Erkennung bestimmter Bakterien, ätiologischer Faktoren, Risikofaktoren oder einer genetischen Prädisposition.

Durch neue Erkenntnisse, das Konzept der Präzisionsmedizin und die biomarkergestützte Diagnose und Prognose wurde eine neue Klassifikation etabliert, die sich auf ein Staging- und Grading-System ähnlich dem in der Onkologie stützt. Die Stadien I bis IV geben den Schweregrad, die Komplexität und die Ausdehnung der Parodontitis an (beginnend, mittelschwer, schwer, fortgeschritten) und die Grade A bis C entsprechen der Abschätzung des künftigen Progressionsrisikos (langsam, moderat, schnell) sowie der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Standardbehandlungsmaßnahmen, um die Festlegung der Behandlungs- und Kontrollintensität zu unterstützen.^{45,111}

3 RELEVANZ

3.1 Relevanz in der Zahnmedizin

Zähne sind im täglichen Leben für das Kauen, Sprechen und Lächeln unverzichtbar und spielen eine wichtige Rolle für Ästhetik und Selbstwertgefühl.¹⁶ Studien belegen, dass ein progressiver Zahnverlust mit einer Minderung der Lebensqualität einhergeht.¹⁰⁶

Die Parodontitis ist weltweit die führende Ursache für Zahnverlust bei Erwachsenen.¹¹² Bei den Betroffenen besteht somit ein Risiko von mehrfachem Zahnverlust, Zahnlosigkeit und Beeinträchtigung der Kaufunktion, unter denen Ernährung, Lebensqualität und Selbstwertgefühl leiden. Die Parodontitis erfordert eine komplexe Therapie sowie engmaschige Kontrollen und verursacht daher dem Gesundheitswesen hohe Kosten. Außerdem hat sie erhebliche sozioökonomische Auswirkungen.¹¹²

Neben den Behandlungskosten fallen bei parodontalen Erkrankungen indirekte Kosten an, hauptsächlich aufgrund von Produktivitätsverlusten infolge von Fehlzeiten am Arbeitsplatz. Die indirekten Kosten aufgrund schwerer Parodontitis belaufen sich auf 54 Milliarden US-Dollar pro Jahr.⁷⁰ Die Summe der direkten und indirekten Kosten von Zahnerkrankungen weltweit wird auf 544 Milliarden US-Dollar geschätzt. Erheblicher Zahnverlust und schwere Parodontitis sind für 67 % bzw. 21 % der globalen Produktivitätsverluste verantwortlich.⁹⁰

Weltweit verursachte die schwere chronische Parodontitis im Jahr 2015 insgesamt 3,5 Millionen DALYs (disability/disease-adjusted life years, behinderungsbereinigte Lebensjahre) oder 49 DALYs (altersstandardisiert) pro 100.000 Personenjahren.⁴⁸

Aus dem Jahresbericht der deutschen BARMER Krankenkasse von 2018 geht hervor, dass 23,2 % aller Patienten die Diagnose Parodontalerkrankung erhielten, sich jedoch nur 1,5 % einer gezielten Behandlung unterzogen.⁸⁴ Die jährlichen Kosten der Parodontalbehandlung beliefen sich im Jahr 2017 bei der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung auf 476 Millionen Euro, was dem kleinsten Anteil (3,4 %) an den zahnmedizinischen Gesamtausgaben (14,1 Milliarden Euro) entspricht. In Deutschland wurden im Jahr 2017 1,07 Millionen Parodontalbehandlungen abgerechnet.⁴⁹

3.2 Relevanz in der Implantologie

Infolge einer Parodontitis verlorene Zähne hinterlassen häufig ein Hart- und Weichgewebedefizit. Bukkaler Knochenmangel, Rezession der periimplantären Schleimhaut und ein Fehlen von keratinisiertem Gewebe können das Einsetzen eines Implantats erschweren oder verhindern. Nach dem erfolgreichen Einsetzen eines Implantats kann eine Periimplantitis zum Verlust von alveolärem Knochen und Weichgewebe führen und die Implantatstabilität gefährden. Im schlimmsten Fall kommt es zum Verlust des Implantats, ohne dass ein Ersatz möglich ist. Damit geht auch die (kostspielige) prothetische Konstruktion verloren und muss neu geplant werden.⁹

Die Kosten für nicht-chirurgische Behandlungsalternativen von Periimplantitis liegen zwischen 33 und 131 Euro pro Implantat und Sitzung.⁶⁹ Chirurgische Behandlungsoptionen sind noch teurer.

3.3 Relevanz in der Allgemeinmedizin / interdisziplinäre Relevanz

Abgesehen vom Integritäts- und Funktionsverlust des lokalen Zahnhalteapparats nimmt durch eine Parodontitis die systemische Entzündungslast zu. Pathogene Bakterien und Entzündungsvermittler gelangen in das Gefäßsystem und interagieren mit dem Endothel. Es bestehen epidemiologisch nachgewiesene Zusammenhänge zwischen Parodontitis und einem früheren oder häufigeren Auftreten von Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall), chronischen Atemwegserkrankungen, unerwünschten Schwangerschaftsergebnissen, Osteoporose und rheumatoider Arthritis.^{24,44,81}

In den letzten Jahren ist die Verbindung zwischen Parodontitis und Allgemeinerkrankungen zunehmend in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Selbst eine auf die Mundhöhle beschränkte entzündliche Erkrankung wie die Parodontitis kann den allgemeinen Gesundheitszustand oder den Verlauf systemischer Erkrankungen auf unterschiedliche Weise beeinflussen. Die Relevanz der Parodontitis für die Allgemeinmedizin wird im folgenden Teil beleuchtet, wobei insbesondere auf Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, rheumatoide Arthritis und unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse eingegangen wird.

3.3.1 Periodontitis and Diabetes mellitus

Als Erstes befassen wir uns im Folgenden mit dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus. Wir haben verschiedene systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen gefunden, in denen der Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen untersucht wurde.

Ausgehend von den Ergebnissen verschiedener Beobachtungsstudien zum Effekt der Parodontitis auf Diabetes kamen *Graziani et al.* zu dem Schluss, dass die Parodontitis einen signifikanten Einfluss auf die Einstellung, Inzidenz und Komplikationen des Diabetes hat. Die Autoren erklären diese ursächlichen Zusammenhänge damit, dass bei Parodontitis-Patienten eine schlechte Regulierung des Blutzuckerspiegels vorliegt und sie daher ein erhöhtes Diabetesrisiko sowie eine höhere Prävalenz von diabetesbedingten Komplikationen aufweisen.³⁶ Die Autoren weisen außerdem darauf hin, dass die Evidenz zu Gestationsdiabetes und Diabetes Typ I deutlich weniger umfangreich ist.³⁶

Nascimento et al. haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse die Daten von insgesamt 13 Studien ausgewertet. Der Datensatz umfasste Daten von 49.262 Patienten, darunter 3.197 mit Diabetes.⁸⁰ Die Autoren stellten fest, dass der Zusammenhang zwischen Diabetes und Parodontitis gut belegt ist. Die zentrale Frage ihrer systematischen Übersicht war, ob ein schlecht eingestellter Diabetes mit dem Auftreten oder Fortschreiten einer Parodontitis in Verbindung steht.⁸⁰ Die Ergebnisse der an den adjustierten Schätzwerten durchgeführten Metaanalysen zeigten, dass Diabetes das Risiko des Neuauftretens oder der Progression einer Parodontitis um 86 % erhöht (RR 1,86 [95%-KI 1,3-2,8]). Somit liefert die Studie weitere Belege dafür, dass Diabetes mit einem erhöhten Risiko des Auftretens und Fortschreitens einer Parodontitis einhergeht.⁸⁰

Abariga et al. legten in ihrer Metaanalyse eine umfassende Auswertung des Zusammenhangs zwischen Parodontitis und Gestationsdiabetes mellitus (GDM) vor.¹ Insgesamt 10 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden bei der Metaanalyse berücksichtigt. Die Auswertung von insgesamt 5.724 Teilnehmerinnen ergab, dass die Parodontitis mit einem um 66 % erhöhten GDM-Risiko in Verbindung steht (OR = 1,66, 95%-KI: 1,17-2,36; $p < 0,05$).

Vergleichbare Ergebnisse wurden in Subanalysen festgestellt, die sich auf Fallkontrollstudien von hoher Qualität mit insgesamt 1.176 Teilnehmerinnen beschränkten (OR = 1,85, 95%-KI: 1,03-3,32; $p < 0,05$).¹ Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Parodontitis mit einem erhöhten GDM-Risiko im Vergleich zu Schwangeren ohne Parodontitis in Zusammenhang steht.¹

In weiteren Metaanalysen wurde wiederholt nachgewiesen, dass die Parodontitisbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer durchschnittlichen Senkung des HbA1c um 0,27-0,65 % führte.^{28,74,98}

Ein wichtiges Thema in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Diabetes ist die kausale Richtung dieser Beziehung. *Agarwal et al.* stellen den aktuellen Kenntnisstand zu den Wechselwirkungen und Interaktionsprozessen zwischen beiden Erkrankungen dar.² Den Autoren zufolge ist der Zusammenhang zwischen Diabetes und entzündlichen Parodontalerkrankungen nicht nur bidirektional, sondern zyklisch, da nicht nur der Diabetes den Betroffenen anfälliger für orale Erkrankungen macht, sondern die Parodontitis, wenn sie erst einmal aufgetreten ist, den Diabetes verschärft und die Outcomes der metabolischen Einstellung verschlechtert.²

Auf der Grundlage des großen Evidenzbestands und eines Konsenspapiers von Diabetologen und Parodontologen²³ erarbeiten die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO), die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) derzeit eine Leitlinie namens „Diabetes und Parodontitis“, um die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Allgemeinärzten/Internisten, Diabetologen und Parodontologen bei der Versorgung von Patienten mit Diabetes und/oder Parodontitis zu verbessern.^{25,27}

*De Moraes et al.*¹⁹ untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und den MMP-8-Werten bei Patienten mit Parodontalerkrankung und Diabetes. Sie stellten fest, dass der Blutzuckerspiegel die aMMP-8-Konzentration bei Diabetespatienten moduliert, der Einfluss des (Prä-)Diabetes als aMMP-8-erhöhender Faktor allerdings umstritten ist.¹⁹

3.3.2 Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen

Neben dem Zusammenhang mit Diabetes gibt es auch Belege für eine Korrelation der Parodontitis mit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. In diesem Kontext waren mehrere systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu finden. Generell wurde der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontitis in epidemiologischen, In-vitro- und In-vivo-Studien nachgewiesen.¹¹⁰ Darüber hinaus gibt es Belege, dass beide Erkrankungen maßgebliche genetische Risikofaktoren gemeinsam haben, unter anderem Rauchen, Alter und Diabetes mellitus.^{11,71,93,94}

Stewart et al. legen dar, dass zahlreiche Kohorten- und Fallkontrollstudien Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen liefern, unter anderem Schlaganfall, Myokardinfarkt, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, abdominellem Aortenaneurysma, koronarer Herzkrankheit und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache.¹⁰⁷

In einer systematischen Übersichtsarbeit analysierten *Berlin-Broner et al.*¹⁰ den Zusammenhang zwischen apikaler Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen anhand von insgesamt 19 relevanten Studien (zehn Fallkontrollstudien, fünf Querschnittstudien und vier Kohortenstudien). In 13 dieser Studien wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt.¹⁰

Leng et al. werteten im Zuge einer sehr umfangreichen Metaanalyse Patientendaten von 230.406 Teilnehmern aus insgesamt 15 prospektiven Kohortenstudien aus, um den Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit zu quantifizieren.⁶³ Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Parodontalerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne Parodontitis ein signifikant erhöhtes Risiko aufwiesen, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken (RR: 1,19, 95%-KI: 1,13-1,26; $p < 0,001$).⁶³

Eine ältere systematische Übersichtsarbeit von *Humphrey et al.* zeigt vergleichbare Ergebnisse auf Grundlage von sieben prospektiven Kohortenstudien.⁴³ Die Schätzungen des relativen Risikos einer Parodontalerkrankung (einschließlich Parodontitis, Zahnverlust, Gingivitis und Knochenabbau) im Vergleich zu Patienten ohne Parodontalerkrankung lagen zwischen 1,24 (95%-KI 1,01-1,51) und 1,34 (95%-KI 1,10-1,63).⁴³

In einer jüngeren Analyse verglichen *Yu et al.* die Effekte der inzidenten und der prävalenten Parodontalerkrankung bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen anhand einer prospektiven Kohorte mit 29.863 Frauen.¹¹⁶ Die Inzidenzraten aller Outcomes von kardiovaskulären Erkrankungen waren bei Frauen mit Parodontalerkrankung höher. Bei Patientinnen mit parodontaler Erkrankung betragen die für Risikofaktoren adjustierten Hazard Ratios (HRs) 1,42 (95%-KI 1,14-1,77) für schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, 1,72 (1,25-2,38) für Myokardinfarkte, 1,41 (1,02-1,95) für ischämische Schlaganfälle und 1,27 (1,06-1,52) für kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt.¹¹⁶

Vedin et al. analysierten den Zusammenhang zwischen vom Patienten berichteten Zahnverlust und kardiovaskulären Outcomes in einer globalen Kohorte zu stabiler koronarer Herzkrankheit und stellten fest, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zahnverlust und Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache und Gesamtmortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit besteht.¹¹⁵

3.3.3 Parodontitis und rheumatische Erkrankungen

Parodontitis und rheumatische Erkrankungen sind beide durch eine chronische Entzündung des Knochens gekennzeichnet, die sich im Fall von Parodontitis lokal und im Fall von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen systemisch manifestiert. Zahlreiche Fallkontrollstudien zeigen, dass eine beidseitige Korrelation zwischen Parodontalerkrankungen und rheumatoider Arthritis besteht, sowohl was die Inzidenz als auch den Schweregrad betrifft.⁸

Fuggle et al. versuchten in ihrer Metaanalyse, den Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis (RA) und Parodontitis zu ermitteln.³⁰ Insgesamt 21 Arbeiten erfüllten die Einschlusskriterien und flossen in die Metaanalyse ein; in 17 davon (mit insgesamt 153.492 Teilnehmern) wurden Patienten mit RA mit gesunden Kontrollgruppen verglichen, während in vier Publikationen (mit insgesamt 1.378 Teilnehmern) Patienten mit RA und Arthrose betrachtet wurden. Die Ergebnisse zeigen ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko bei RA-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf (RR: 1,13; 95%-KI: 1,04-1,23; $p = 0,006$; N: 153.277).³⁰

Die systematische Übersichtsarbeit von *Kaur et al.*⁵⁰ belegte eine starke Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen. Die Verfasser kommen außerdem zu dem Schluss, dass gemeinsame Risikofaktoren oder gemeinsame pathologische Vorgänge für diesen Zusammenhang verantwortlich sein könnten. Im Hinblick auf die Qualität der Studien ist anzumerken, dass die meisten der einbezogenen Studien eine geringe Fallzahl von maximal 100 RA-Patienten betrachteten.⁵⁰ In einer jüngeren Studie wurde der Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und RA an 287 RA-Fällen und 330 Arthrose-Kontrollen untersucht.⁷⁸ Die Ergebnisse zeigen, dass RA-Patienten mit Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA) mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit an einer Parodontalerkrankung erkranken, und dass anderer-

seits bei Patienten mit einer Parodontalerkrankung ein höheres Risiko einer RA-Erkrankung besteht und diese Patienten zudem höhere ACPA- und Rheumafaktor-Titer aufweisen.⁷⁸

3.3.4 Parodontitis und unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse

Die letzte im Kontext der Parodontitis relevante allgemeinmedizinische Indikation ist die Parodontitis in der Schwangerschaft, die schwerwiegende Folgen für die Mutter und das Ungeborene haben kann. Dieser Zusammenhang lässt sich in erster Linie durch die Annahme erklären, dass die Parodontitis häufig als potenzieller Risikofaktor für negative Schwangerschaftsergebnisse wie niedriges Geburtsgewicht (LBW), Frühgeburt und Präeklampsie angeführt wird.¹²

Die umfassendste und relevanteste Arbeit auf diesem Gebiet ist eine Metaanalyse von *Daalderop et al.*,¹⁸ in der die Ergebnisse von 23 systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst sind, in denen die Schwangerschaftsergebnisse von Frauen mit und ohne Parodontalerkrankung verglichen wurden. Die gepoolten Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten mit dem geringsten Bias-Risiko zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und Frühgeburt (relatives Risiko [RR] 1,6; 95%-Konfidenzintervall 1,3-2,0; 17 Studien, 6.741 Teilnehmerinnen), LBW (RR 1,7; 95%-KI 1,3-2,1; 10 Studien, 5.693 Teilnehmerinnen), Präeklampsie (OR 2,2; 95%-KI 1,4-3,4; 15 Studien, 5.111 Teilnehmerinnen) und Frühgeburt mit LBW (RR 3,4; 95%-KI 1,3-8,8; 4 Studien, 2.263 Teilnehmerinnen).¹⁸

Diese Ergebnisse können als klarer Hinweis darauf gewertet werden, dass eine unbehandelte Parodontitis ein maßgeblicher Risikofaktor für mehrere unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse ist und eine Parodontitis daher frühzeitig behandelt oder besser noch durch Prophylaxe verhindert werden sollte.

4 INZIDENZ UND PRÄVALENZ

Generell hat sich die Mundgesundheit in Deutschland in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Dennoch leidet jeder zweite Deutsche an einer parodontalen Erkrankung. Die 2014 durchgeführte fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V)⁴⁷ ergab, dass 43,4 % der Deutschen in der Altersgruppe 35 bis 44 Jahre an leichter Parodontitis leiden, während 8,2 % eine schwere Parodontitis aufweisen. Diese chronische, entzündliche Erkrankung schreitet mit dem Alter fort: In der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre hat jeder Fünfte eine schwere Parodontitis, und unter den älteren Senioren (75 bis 100 Jahre) leiden neun von zehn an mittelschwerer oder schwerer Parodontitis.⁴⁷ 2015 gab es weltweit 6 Millionen neue Fälle von schwerer Parodontitis.⁴⁸ Die altersstandardisierte weltweite Prävalenzrate der schweren chronischen Parodontitis wurde mit 7,4 % (538 Millionen) beziffert.⁴⁸

Als Vorstufe der Periimplantitis tritt häufig die periimplantäre Mukositis auf, deren Prävalenzraten nach fünf oder mehr Jahren mit bis zu 80 % der Patienten und bis zu 60 % der Implantate angegeben werden.²⁹

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus der jüngeren Zeit wurden für die Periimplantitis Prävalenzraten von 34 % auf Patientenebene und 21 % auf Implantatebene über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren ermittelt. Die entsprechenden Inzidenzraten für Periimplantitis lagen bei 0,16 pro Patientenjahr und 0,10 pro Implantatjahr.⁵⁸ Bei längerer Nachbeobachtungsdauer in den Studien war die Prävalenz der Periimplantitis sogar noch höher, wie Derks gezeigt hat.²² Er beobachtete 427 Personen mit 1578 Implantaten über 9 Jahre und stellte fest, dass nach dieser Zeit nur 23,0 % der Patienten und 39,3 % der Implantate gesund waren. Die Prävalenz der (Prä-)Periimplantitis lag somit bei 77,0 % auf Patienten- und 60,7 % auf Implantatebene.²²

5 AKTIVIERTE MATRIXMETALLOPROTEINASE-8

5.1 aMMP-8 im Überblick

Matrixmetalloproteinasen (MMP) sind eine Familie von zinkabhängigen, proteolytischen Enzymen, die eine zentrale Rolle beim katabolen Umsatz und Abbau der extrazellulären Matrix spielen.^{3,73} Die MMP werden in sechs Proteasegruppen eingeteilt, von denen insbesondere die Kollagenasen für die Spaltung des Kollagens bei Parodontalerkrankungen relevant sind. Für die aktive parodontale/periimplantäre Degeneration (APD) des Weich- und Hartgewebes ist hauptsäch-

lich die MMP 8, auch als Kollagenase 2 bezeichnet, verantwortlich.³ In hohen Konzentrationen spaltet MMP 8 bevorzugt und effizient das Kollagen des Typs I, die interstitiellen Fasern des parodontalen Weich- und Hartgewebes. In physiologischen Konzentrationen besitzt MMP 8 schützende und entzündungshemmende Eigenschaften.^{4,102}

Im vergangenen Jahrzehnt wurde nachgewiesen, dass erhöhte Konzentrationen der aktivierten MMP 8 (aMMP-8), nicht der latenten oder Gesamt-MMP 8, mit aktiven oder progressiven Phasen einer parodontalen oder periimplantären Entzündung in Verbindung stehen oder ein Prädiktor hierfür sind.^{31,101,103-105} Die Entzündung der parodontalen Taschen führt zu einer verstärkten Sekretion von Sulkusflüssigkeit (GCF) und der Migration von neutrophilen Granulozyten. Die Neutrophilen werden durch pathogene Bakterien und Entzündungsvermittler dazu angeregt, aMMP-8 auszuschütten.^{101,105} Auch gingivale Fibroblasten bilden aMMP-8, wenn sie von entzündungsfördernden Mediatoren stimuliert werden.¹⁷

5.2 aMMP-8 bei der parodontalen Progression

Eine erhöhte aMMP-8-Konzentration hängt mit einem bestehenden bzw. künftigen/progredienten, häufig verborgenen und subklinischen parodontalen oder periimplantären Krankheitsgeschehen zusammen bzw. geht diesem voraus und ist ein Prädiktor hierfür.^{3,51,62,100,101,103,105} Unabhängige Immun- und Katalyse-Assays haben bestätigt, dass sich die aMMP-8-Konzentrationen bei Patienten mit stabiler Parodontitis von den Konzentrationen bei Personen mit progressiver Parodontitis unterscheiden.^{75,103,104} Erhöhte aMMP-8-Konzentrationen in Mundflüssigkeiten korrelieren mit den klinischen parodontalen Parametern, d. h. Sondierungstiefe, Blutung auf Sondierung (BOP) und klinischem/radiologischem Attachmentverlust.⁷⁷

Nwhator et al. haben gezeigt, dass die mit PerioSafe® gemessenen aMMP-8-Konzentrationen direkt proportional zum Mundhygienestatus sind (96 % Sensitivität).⁸³ Des Weiteren weisen die aMMP-8-Konzentrationen bei Vorliegen von zwei oder mehr Stellen mit einer Sondierungstiefe von > 5 mm (Sensitivität 95 %) oder BOP (Sensitivität 82,6 %) eine positive Korrelation mit chronischer Parodontitis und BOP auf. Bei von APD betroffenen Einzelstellen war die Korrelation schwächer.⁸³

Mehrere Autoren konnten belegen, dass eine Korrelation zwischen aMMP-8 in Mundflüssigkeiten und Sondierungstiefen oder BOP besteht.^{3,38,59,77,91} Die aMMP-8-Konzentration steht außerdem mit radiologischen Parametern in Zusammenhang, denn in Studien wurde gezeigt, dass sich anhand von aMMP-8 Personen mit starkem Knochenverlust von solchen mit geringem Knochenverlust unterscheiden ließen.^{38,64,91} Auf ähnliche Weise besteht bei der periimplantären Sulkusflüssigkeit ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der aMMP-8-Konzentration und dem Plaque-Index sowie der BOP.^{4,87} Erhöhte aMMP-8-Konzentrationen standen zudem in einem signifikanten Zusammenhang mit Osteolyse/Knochenverlust bei Periimplantitis.^{54,55} Es wurde nachgewiesen, dass niedrige aMMP-8-Konzentrationen (< 20 ng/ml) gesunde Implantate oder die erfolgreiche Behandlung periimplantärer Erkrankungen anzeigen.⁴

Nach erfolgreicher parodontaler oder periimplantärer Behandlung sind die aMMP-8-Konzentrationen in Mundflüssigkeiten signifikant niedriger (< 20 ng/ml).^{3,4,57,66,100,101,105} *Konopka et al.* haben gezeigt, dass Scaling und Wurzelglättung die Konzentration der aMMP-8 in Mundflüssigkeiten signifikant reduzierten, insbesondere vier Wochen nach der Behandlung.⁵⁷ Dies konnte von *Gonçalves et al.* bestätigt werden, die nachwies, dass eine nicht-chirurgische Parodontalbehandlung die aMMP-8-Konzentrationen, insbesondere in den ersten drei bis sechs Monaten nach der Behandlung, wirksam verringert.³³ Wenn nach der Behandlung weiterhin aktive Stellen vorhanden sind, sinkt die aMMP-8-Konzentration dort nicht signifikant ab und zeigt weiterhin eine kollagenolytische Progression an.⁴²

Da es sich bei den meisten Studien, in denen der Effekt von aMMP-8-Tests auf die Progression der Parodontitis und die Outcome-Parameter untersucht wurde, um Beobachtungs- oder retrospektive Kohortenstudien handelt, wären randomisierte, kontrollierte Studien wünschenswert, um den Nutzen von aMMP-8-Tests weitergehend zu attestieren.

5.3 Vorhersagekraft der aMMP-8

Die Diagnose Parodontitis oder Periimplantitis wird klinisch anhand von Sondierungstiefe, Attachmentverlust, BOP und radiologischem Knochenverlust gestellt.^{4,9,99} Parodontalerkrankungen müssen weit fortgeschritten sein, bevor sie anhand von klinischen Messungen erkannt werden können, und die episodische Progression der Erkrankung erschwert die genaue Messung. Zudem kann die klinische Diagnostik lediglich eine bereits stattgefundenen Zerstörung von Weich- und Hartgewebe erkennen, jedoch keinen Aufschluss über das aktuelle Krankheitsgeschehen oder dessen künftige Progression geben, da die klinischen und radiologischen Messungen wenig sensitiv sind und einen geringen Vorhersagewert besitzen.^{4,52,100}

Da die aMMP-8-Konzentration in Mundflüssigkeiten bereits in den subklinischen Phasen der Parodontalerkrankungen bestimmt wird, liegt der Vorhersagewert des aMMP-8-Tests in seinem Vermögen, eine APD zu erkennen, bevor sich klinische oder radiologische Manifestationen zeigen.^{62,66,67,75,100,105}

Izadi Boroujeni et al. belegten eine hohe Sensitivität und Spezifität der aMMP-8 beim PoC-Nachweis der generalisierten chronischen Parodontitis.⁴⁴ Die höchste Sensitivität wurde bei Speichel/Mundflüssigkeit belegt, während bei Sulkusflüssigkeit die höchste Spezifität nachgewiesen wurde.^{53,65,67,82}

6 DIE PRODUKTE

PerioSafe® und ImplantSafe® sind im Handel erhältliche Lateral-Flow-Immunassays für die patientennahe/Chairside-Anwendung zum Nachweis von aMMP-8 in Mundflüssigkeiten mit einer Nachweisgrenze von 10 ng/ml im Fall von PerioSafe® und 20 ng/ml im Fall von ImplantSafe®.^{4,100} Sie wurden in Finnland entwickelt und in Deutschland weiterentwickelt und basieren auf monoklonalen Antikörpern gegen aMMP-8.^{4,83,100}

Zum reinen Nachweis werden die Produkte wie Heim-Schwangerschaftstests eingesetzt. Der Antikörper gegen aMMP-8 ist an blaue Latexpartikel gebunden. Wenn das Enzym vorhanden ist, bindet der Antikörper (zusammen mit den blauen Latexpartikeln) an dieses und sammelt sich an der Testlinie. An einer Kontrolllinie sammeln sich die blauen Partikel immer, also auch dann, wenn kein Enzym vorhanden ist. Wenn nur eine Linie erscheint, ist das Testergebnis negativ, d. h. die aMMP-8-Konzentration beträgt < 20 ng/ml und es liegt ein gesunder Oralstatus vor. Das Erscheinen von zwei Linien zeigt ein erhöhtes Risiko für parodontale/periimplantäre Erkrankungen an, die bei aMMP-8-Konzentrationen von > 20 ng/ml entweder bereits bestehen oder im Entstehen begriffen sind.^{3,100}

In Verbindung mit dem quantitativen Lateral-Flow-Reader ORALyzer® sind die Tests zur quantitativen Bestimmung der aMMP-8-Konzentration (ng/ml) in Mundflüssigkeiten wie Speichel, Mundspülflüssigkeit, GCF oder periimplantärer Sulkusflüssigkeit (PISF) vorgesehen.^{3,100,101} Sie zeigen eine vorhandene APD an und sind in der Lage, eine künftige APD mit einer diagnostischen Sensitivität von 76–83 % und einer diagnostischen Spezifität von 96 % vorherzusagen.^{76,88,100-103} Auf diese Weise lassen sich eine beginnende subklinische Parodontitis oder Periimplantitis und der damit einhergehende Kollagenabbau schon erkennen, bevor sich klinische und radiologische Symptome und Zeichen zeigen.^{100,109} Der Nachweis erfolgt mittels Echtzeitmessung innerhalb von 5–7 Minuten.¹⁰⁰

Die Tests wurden mehrfach und unabhängig voneinander in Finnland, Deutschland, Nigeria, der Türkei, den Niederlanden und den USA validiert.^{40,41,44,46,72,83,100} In den USA und Finnland wurden Patente erteilt, in der EU, China, Japan, Korea, Brasilien und Kanada sind Patente angemeldet.

Somit eignen sich die Tests zur quantitativen Beurteilung der parodontalen Progression (d. h. für das parodontale Grading von A bis C). Zur Beurteilung der Progression sind zwei Analysen erforderlich, um die Differenz der aMMP-8-Werte zu berechnen. Zur Beurteilung des episodischen Kollagenabbaus kann der aMMP-8-Test Bestandteil von Prophylaxe- und Kontrollbesuchen werden.⁹⁶

Da die aMMP-8-Konzentration in Mundflüssigkeiten nach einer erfolgreichen Parodontalbehandlung sinkt, kann der aMMP-8-Test auch zur Dokumentation und Kontrolle von Therapieergebnissen genutzt werden.^{100,101}

Laut Hersteller wird bei allen Patienten ab einem Alter von 25 Jahren sowie bei prädisponierten Jugendlichen ab 17 Jahren ein jährlicher aMMP-8-Test empfohlen. Risikopatienten (Raucher, Diabetiker) sollten mindestens zweimal jährlich getestet werden. Nach erfolgreicher Parodontalbehandlung sollte 6–8 Wochen nach der Behandlung sowie bei den regelmäßigen, dreimonatlichen Kontrollterminen ein aMMP-8-Test durchgeführt werden. Der aMMP-8-Test wird darüber hinaus vor orthopädischen und kardiologischen Eingriffen sowie zweimal während der Schwangerschaft (15.–18. und 25.–30. Woche) empfohlen.

6.1 PerioSafe®

PerioSafe® PRO DRS ist ein qualitativer und quantitativer aMMP-8-Immunassay in Form eines Lateral-Flow-Tests. Es handelt sich um einen Speicheltest des gesamten Munds, bei dem aMMP-8 durch eine 30-sekündige Mundspülung mit

destilliertem Wasser aus der Sulkusflüssigkeit aller Zähne gespült wird. Die Probennahme dauert ca. 2 bis 3 Minuten und die automatisierte quantitative Analyse weitere 5 Minuten. Das Ergebnis ist eine von allen Zähnen gepoolte aMMP-8-Konzentration ab 10 ng/ml. Der PerioSafe® PRO DRS wird zum Screening sowie zur Früherkennung des Kollagenabbaus bei Parodontalerkrankungen eingesetzt. In der Allgemein-/inneren Medizin kann der Test bei Patienten mit Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, rheumatoider Arthritis oder Osteoporose angewendet werden, um auf begleitende Parodontalerkrankungen zu screenen. Der PerioSafe® DRS ist nicht zur Implantatdiagnostik, nicht als Test bei offensichtlicher Parodontitis und nicht zum selektiven Testen bestimmter Stellen geeignet.^{100,102} Aufgrund der schnellen und einfachen Probennahme per Mundspülung eignet sich der Test auch zur Heimanwendung, bei der bislang nur ein qualitativer Nachweis möglich war.

6.2 ImplantSafe®

ImplantSafe® DR ist ein qualitativer und quantitativer aMMP-8-Immunoassay in Form eines Streifentests. PISF oder GCF von einer Stelle wird mit einem Teststreifen aufgenommen. Die Probennahme dauert ca. 2 Minuten, dann wird der Streifen 5 Minuten eluiert und kann danach innerhalb von 5 Minuten quantitativ analysiert werden. Das Ergebnis ist die aMMP-8-Konzentration ab 20 ng/ml eines Implantats oder Zahns.

Der ImplantSafe® DR wird zum Screening und zur Früherkennung eines Kollagenabbaus bei Periimplantitis und Parodontitis sowie zur Verlaufskontrolle bei Parodontitis- und Implantatpatienten eingesetzt, um den Therapiefortschritt zu beurteilen oder Non-Responder zu erkennen.^{100,102}

6.3 PerioSafe® ImplantSafe® POOL DR

PerioSafe® ImplantSafe® Pool DR ist ein qualitativer und quantitativer aMMP-8-Immunoassay in Form eines Streifentests. PISF oder GCF von bis zu vier Stellen wird mit einem Teststreifen aufgenommen. Die Probennahme dauert ca. 2 Minuten, dann wird der Streifen 5 Minuten eluiert und kann danach innerhalb von 5 Minuten quantitativ analysiert werden. Das Ergebnis ist die gepoolte aMMP-8-Konzentration ab 20 ng/ml von vier Stellen in der Mundhöhle. Der PerioSafe® ImplantSafe® Pool DR wird zum Screening und zur Verlaufskontrolle bei Parodontitis- und Implantatpatienten eingesetzt.

7 UNERFÜLLTER BEDARF, NUTZEN UND WIRTSCHAFTLICHKEIT

7.1 Unerfüllter Bedarf

Wie in der Allgemeinmedizin hält auch in der Zahnmedizin die Ära der prädiktiven, präventiven und personalisierten Medizin rasant Einzug. Die „reaktive“ therapeutische Perspektive, die heute noch gang und gäbe ist, muss sich zu einer zukunftsgerichteten „prädiktiven“ Perspektive wandeln.¹³ Cafiero und Matarasso beschreiben dies als die „5P: prädiktive, präventive, personalisierte und partizipatorische Parodontologie“.¹³ Der Patient spielt als sein eigener Gesundheitsverantwortlicher eine wichtige Rolle bei diesem Konzept und wirkt aktiv an Behandlungs- und Prophylaxemaßnahmen mit.¹³

Sensitivität und Vorhersagewert der klinischen und radiologischen Diagnostik sind bei parodontalen und periimplantären Erkrankungen gering. Deshalb werden diese Erkrankungen häufig erst spät erkannt, wenn sie bereits fortgeschritten sind und Weich- und Hartgewebe des Zahnhalteapparats verlorengegangen sind. Die korrekte klinische Messung wird zudem durch die episodische Progression der Erkrankung mit aktiven und stagnierenden Phasen erschwert. Die klinische Messung beschreibt lediglich den aktuellen Zustand der Erkrankung, gibt jedoch keinen Aufschluss über das Krankheitsgeschehen oder eine künftige Progression.^{4,52,100} Die klinische Sondierung des Attachments unterliegt weiteren Einschränkungen, da die Messung durch die Größe der Sondenspitze, die Sondierkraft, die Zahnstellung und die Erfahrung des Untersuchers beeinflusst wird.⁶⁸ Deshalb werden diagnostische Tests benötigt, um die frühen, subklinischen Stadien der parodontalen und periimplantären Erkrankungen zu erkennen und einer Progression und APD vorzubeugen. Diese Tests müssen schnell, sensitiv, spezifisch und kostengünstig sein.

Die Zahnmedizin ist bei Weitem nicht die einzige Disziplin, die von einem solchen Test profitieren würde. Das Wissen über die Wechselwirkungen zwischen Parodontalerkrankungen und Allgemeinerkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, rheumatoider Arthritis und unerwünschten Schwangerschaftsergebnissen

wächst stetig (siehe auch Kapitel 3.3).^{44,61} Mit einem schnellen und leicht anzuwendenden Test können Ärzte (auch ohne Erfahrung in der Parodontaldiagnostik) bei ihren Patienten eine Früherkennung auf beginnende Parodontalerkrankungen durchführen und auf diese Weise die klinischen Ergebnisse, die Morbidität und die Mortalität verbessern oder vor größeren Operationen die Mundhöhle als Entzündungsherd ausschließen.

7.2 Nutzen

PerioSafe® und ImplantSafe® mit dem ORALyzer®-Digitalreader sind moderne, schnelle und benutzerfreundliche In-vitro-Immunologietests für die Diagnostik und die Präventionsbedarfsanalyse, um den parodontalen bzw. periimplantären Status von Zähnen und Zahnimplantaten zu untersuchen und so einen akuten oder drohenden Abbau von Parodontalgewebe und Verlust von Weich- und Hartgewebe zu erkennen, bevor ein klinischer oder radiologischer Nachweis möglich ist.^{3,100,102} Die Tests werden als zuverlässige, nicht-invasive, sichere und preiswerte Hilfsmittel für Diagnostik, Früherkennung, Verlaufskontrolle und Prävention von parodontalen und periimplantären Erkrankungen beschrieben.⁴

Ihr Vorhersagewert ist äußerst hoch, da sie eine vorhandene APD anzeigen und in der Lage sind, eine künftige APD mit einer diagnostischen Sensitivität von 76-83 % und einer diagnostischen Spezifität von 96 % vorherzusagen.^{76,88,100-103} BOP dagegen erreicht nur eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 29 %.⁶¹

Die aMMP-8-Konzentration in Mundflüssigkeiten kann als Vorhersageinstrument dienen, um Erfordernis, Zeitpunkt und Ziel von präventiven Interventionen (Sekundärprophylaxe oder unterstützende parodontale/periimplantäre Behandlung) zu bestimmen und das Fortschreiten einer subklinischen Prä-Parodontitis oder -Periimplantitis aufzuhalten. Somit wäre eine bessere parodontale Risikobewertung möglich und Patienten mit hohem APD-Risiko und Behandlungsbedarf würden zuverlässig erkannt.^{4,20,62,85,100,102} Die Tests können auch zur Sicherstellung der Gewebestabilität vor dem Einsetzen von Implantaten oder der Vorbereitung von Restaurationen herangezogen werden.

Die Mitwirkung des Patienten und wirksame prophylaktische Maßnahmen können Zahnverlust und teure prothetische Rekonstruktionen verhindern. *Axelsson et al.*⁶ untersuchten die langfristigen Effekte eines gezielt gesteuerten Plaque-Kontrollprogramms auf Zahnmortalität, Karies und Parodontalerkrankungen bei Über-30-Jährigen. Sie konnten zeigen, dass bei effizienter Plaquekontrolle nur 0,4-1,8 Zähne pro Person während 30 Jahren Pflege verloren gingen. In diesem Zeitraum gingen bei 375 Teilnehmern nur 21 Zähne aufgrund von Parodontitis oder Karies verloren. Die Autoren konnten außerdem zeigen, dass die meisten Zahnlokalisationen keine Anzeichen von Attachmentverlust aufwiesen und die Approximalfächen im Verlauf der Behandlung sogar ein gewisses Maß an Attachment gewannen.⁶ *Räisänen et al.* wiesen nach, dass sich die Patientenergebnisse verbesserten und eine Übertherapie vermieden wurde.⁸⁵ Insgesamt würde dies zu einem enormen Gewinn an Lebensqualität und erheblichen Kosteneinsparungen für den Patienten und das Gesundheitswesen führen.

Die Tests eignen sich zudem, um die Entwicklung und Progression der Erkrankung sowie das Ergebnis von Behandlungsmaßnahmen zu überwachen.^{3,4,33,42,57,66,97,100,101,105} *Sexton et al.* gelang es, Responder und Non-Responder bei Parodontalbehandlungen mithilfe der aMMP-8 zu unterscheiden.⁹⁷ In einer niederländischen Studie mit 219 Patienten entschieden sich 58 % der auf aMMP-8 getesteten Patienten (mit positivem oder negativem Testergebnis) dafür, den Empfehlungen zur Intensivierung der Behandlung zu folgen.¹¹³ Patienten-Compliance und Besuchsfrequenz lassen sich somit steigern, was zu besseren Ergebnissen führt.

Ein großer Vorteil des Tests, insbesondere auf dem Gebiet der Allgemeinmedizin, liegt darin, dass er nicht-invasiv ist und anders als BOP nicht zu einer Bakteriämie führt.⁴ *Räisänen et al.* konnten kürzlich belegen, dass der aMMP-8-PoC-Test eine 2,8-5,3-mal stärkere Korrelation zu beginnender oder subklinischer Parodontitis aufweist als BOP.⁸⁶

7.3 Wirtschaftlichkeit

Wir konnten keine Studien finden, die sich mit der Wirtschaftlichkeit, dem Nutzwert oder dem Kosten-Nutzen-Verhältnis des aMMP-8-PoC-Tests bei parodontalen und periimplantären Erkrankungen befassen. Da Wirtschaftlichkeitsanalysen ein aussagekräftiges Instrument für Marketing und Kostenerstattung sind, muss die Wirtschaftlichkeit in den Ländern, in denen die Produkte verkauft werden, bewertet und entsprechend angepasst werden.

Studien von *Räisänen et al.* ergaben einen deutlichen Zusammenhang zwischen aMMP-8-Testergebnissen und dem parodontalen Behandlungsbedarf des Patienten.^{85,86} In beiden Studien führten die aMMP-8-Tests nicht zu einer Übertherapie von Patienten. Deshalb gehen die Autoren davon aus, dass der aMMP-8-PoC-Test eine wirtschaftliche Methode für die Prä-Parodontitis-Diagnostik sein könnte. Dennoch ist weitere Forschungsarbeit erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen.^{85,86}

8 MARKETING

Im Folgenden werden die wichtigsten Märkte für die patentierte aMMP-8-Biosensor-Technologie zur Kontrolle und Prophylaxe von parodontalen und periimplantären Erkrankungen definiert und beschrieben. Dadurch wird eine umfassende Bewertung des internationalen Marktpotenzials für die gesamte Produktpalette möglich. Wir konzentrieren uns auf den Markt für Implantatgesundheit und gehen nur kurz auf den allgemeinen Zahnmedizin- und Humanmedizinmarkt ein.

8.1 Anzahl der Zahnärzte in Europa und weltweit

Zur Abschätzung des Gesamtmarktpotenzials der Produkte muss man u. a. wissen, wie viele Zahnärzte, Fachzahnärzte und Praxen es gibt und wie hoch die Besuchsfrequenz ist. Wir konzentrieren uns auf die wichtigsten Länder/Märkte und untersuchen die Zahlen für die Europäische Union, die USA, Kanada, Brasilien, China und Japan.

Der Council of European Dentists veröffentlicht regelmäßig das EU Manual of Dental Practice, das umfassende und ausführliche Informationen zur zahnmedizinischen Praxis und Regulierung in der EU enthält.⁶⁰ Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug die vom Manual erfasste Bevölkerung 519 Millionen. Der Anteil der Ausgaben für Mundgesundheit am BIP betrug in den unterschiedlichen Ländern zwischen 0,06 und 3,0 % (Abb. 1). Die zahnmedizinischen Verbände meldeten rund 361.000 aktive Zahnärzte (d. h. ohne Zahnärzte in Rente oder Mutterschutz/Elternzeit). Das durchschnittliche Verhältnis von Zahnärzten zu Einwohnern betrug 1:1.433.⁶⁰ Das Verhältnis der Zahl der zugelassenen und aktiven Zahnärzte zur Einwohnerzahl für die einzelnen Länder ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

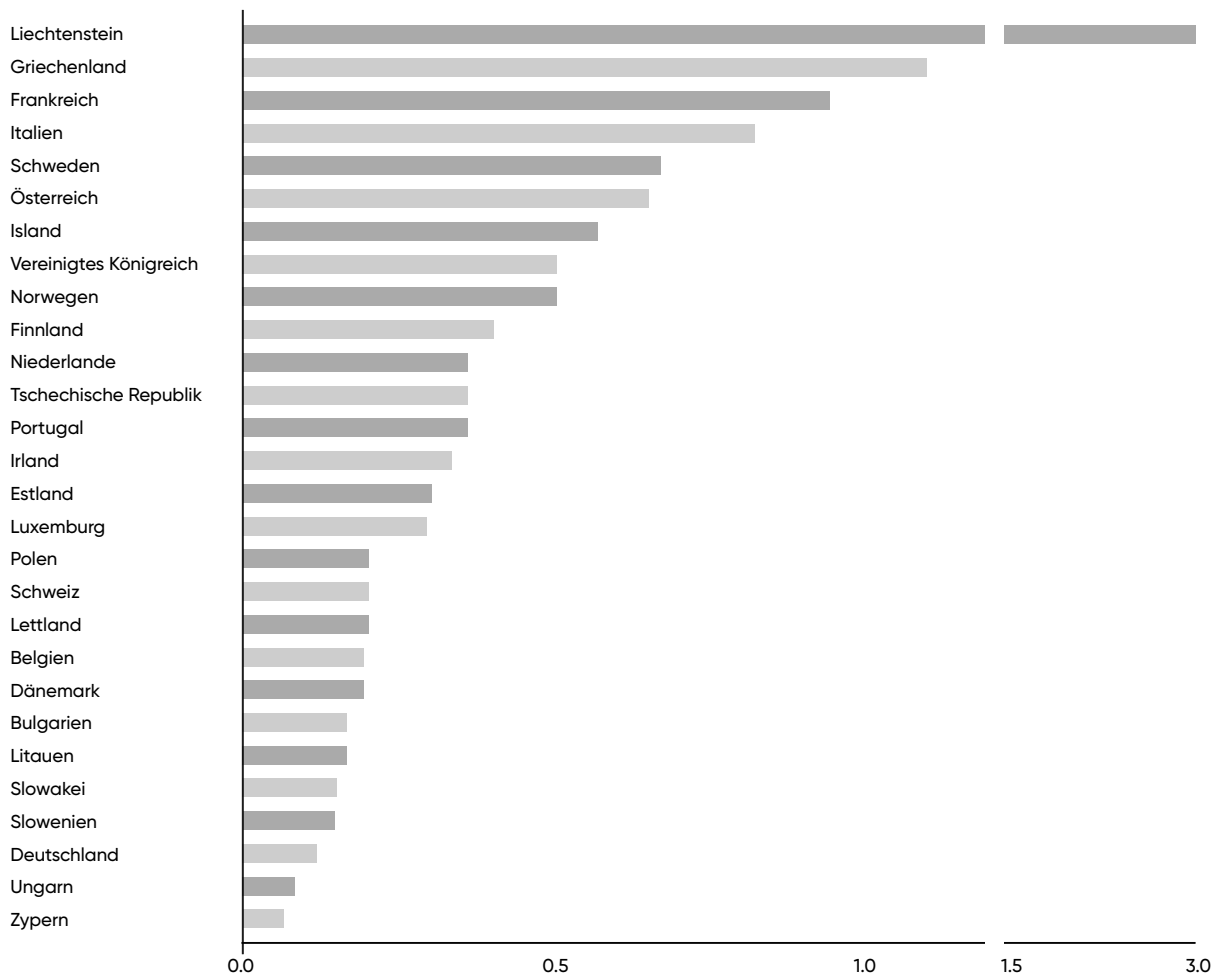
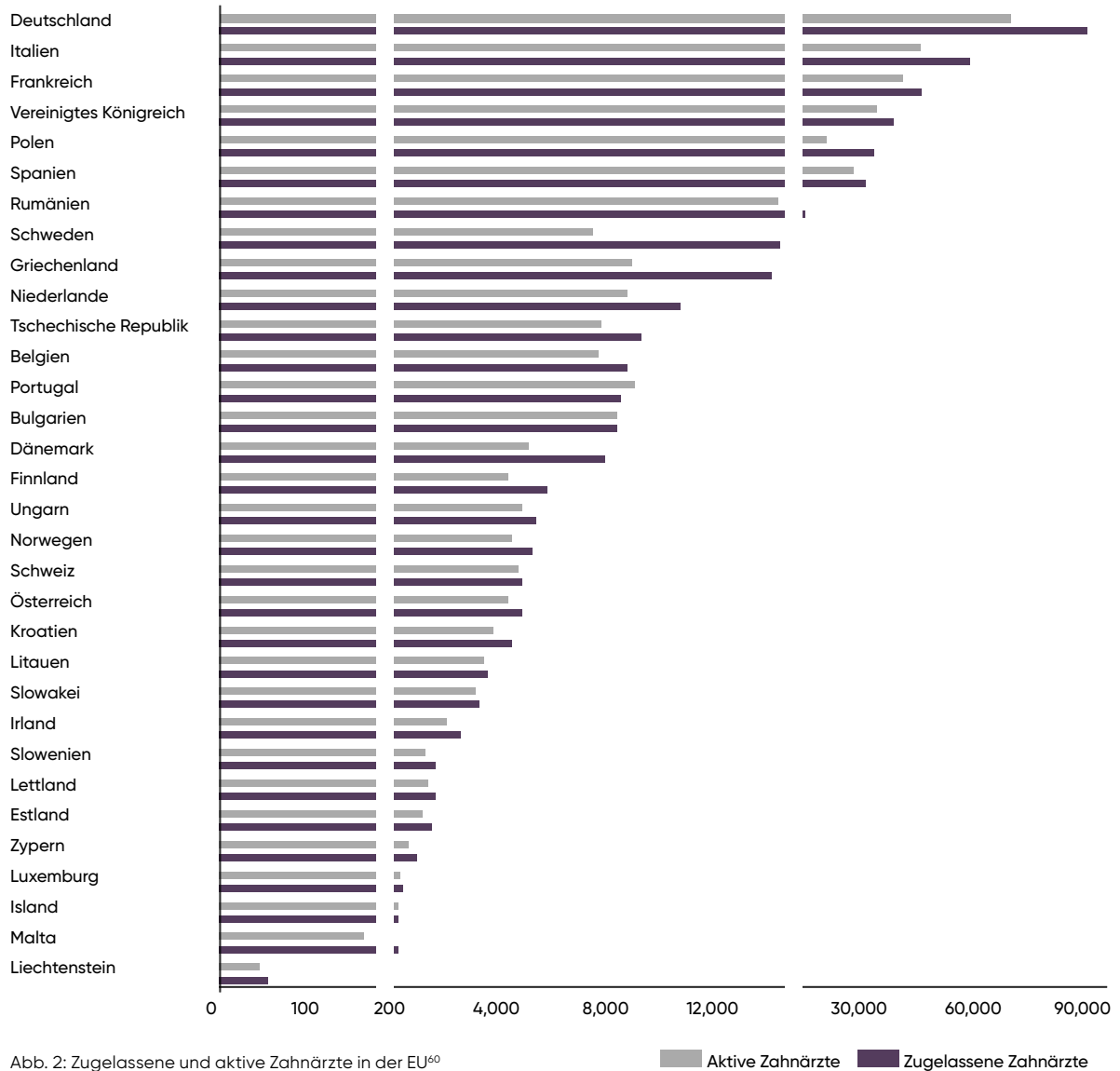


Abb. 1: Anteil der Ausgaben für Mundgesundheit am BIP in der EU⁶⁰

Abb. 2: Zugelassene und aktive Zahnärzte in der EU⁶⁰

■ Aktive Zahnärzte ■ Zugelassene Zahnärzte

Soweit zahnmedizinische Spezialisierungen ausgewiesen wurden und Zahlen verfügbar sind, konnte der Council of European Dentists mehr als 8.600 auf Oralchirurgie oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie spezialisierte Zahnärzte identifizieren. Wenn zahnmedizinische Fachangestellte, z. B. die rund 44.600 Dentalhygienefachkräfte, berücksichtigt werden, ergibt sich eine Gesamtzahl von 1,12 Millionen zahnmedizinischer Arbeitskräfte. Der Anteil der Zahnärzte, die in einer regulären Praxis (niedergelassen oder angestellt) arbeiten, liegt zwischen 44 % in Finnland und 100 % in Island und den Niederlanden. Die übrigen arbeiten in kommunalen Einrichtungen, Krankenhäusern, Hochschulen oder bei den Streitkräften. Angaben zum Patientenbestand der Praxen, d. h. der Zahl der regelmäßig vorstelligen Patienten, lagen nicht zu allen Ländern vor und betragen zwischen 650 und 4.000 je Praxis.⁶⁰

Die **American** Dental Association gibt für das Jahr 2018 die Zahl von 199.486 in der Zahnmedizin tätigen Zahnärzten in den USA an. Dies entspricht einem Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis von 1:1.640 und 60,97 Zahnärzten pro 100.000 Einwohnern. 79,0 % arbeiten in einer regulären Praxis, 3,8 % sind auf Oral-/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie spezialisiert und 2,9 % sind auf Parodontologie spezialisiert.⁵

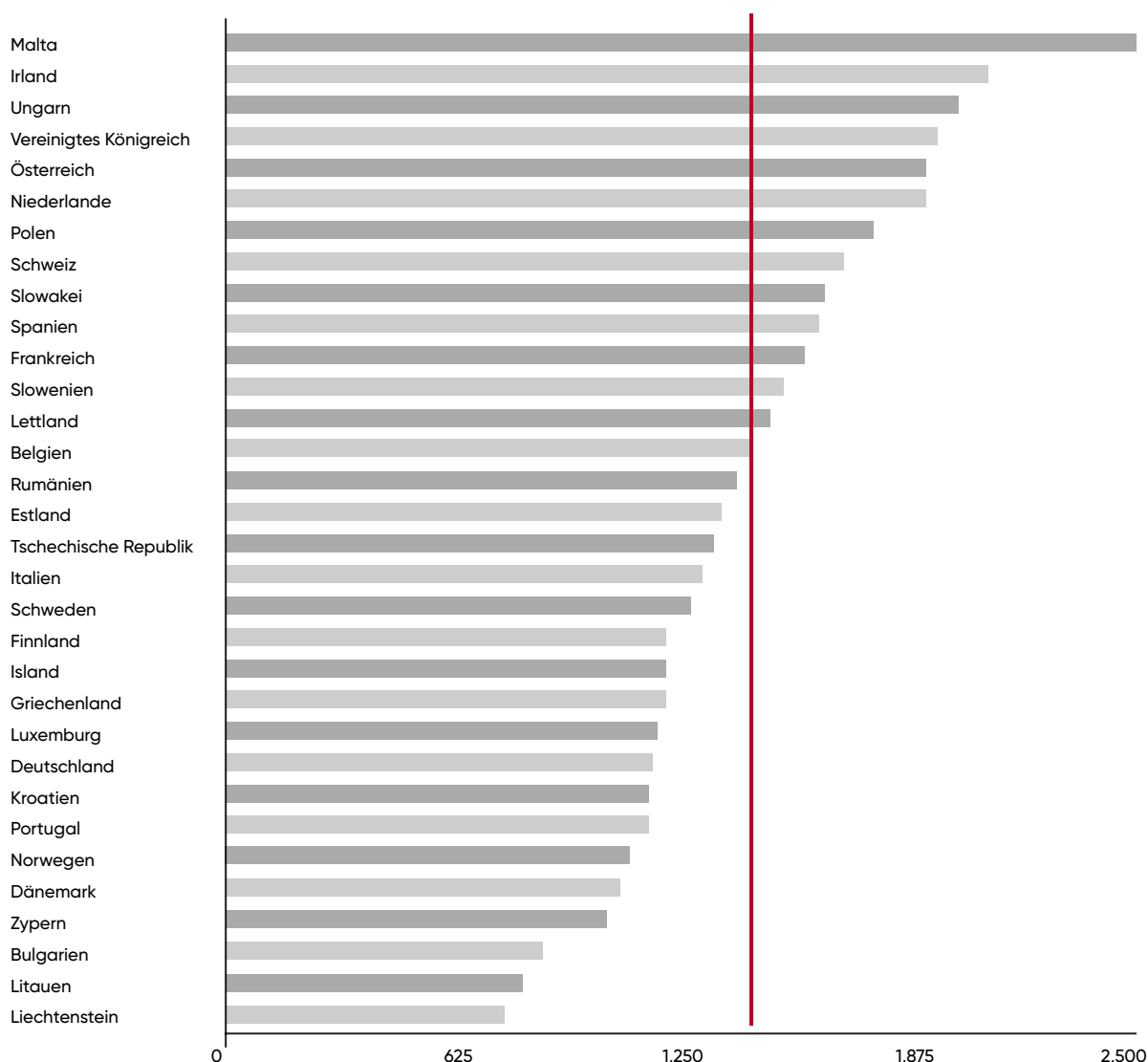


Abb. 3: Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis und EU-Durchschnitt (rote Linie)⁶⁰

In **Kanada** gab es 2016 rund 21.600 zugelassene Zahnärzte, was einem Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis von 1:1.622 bzw. 61,6 Zahnärzten pro 100.000 Einwohnern entspricht. Die Zahnärzte sind jedoch je nach Provinz sehr unterschiedlich verteilt.¹⁴ 92 % der kanadischen Zahnärzte sind allgemein zahnmedizinisch tätig, 8 % haben sich spezialisiert. Ein kanadischer Zahnarzt behandelt im Schnitt 11,3 Patienten pro Tag.²¹

In **Brasilien** gibt es rund 274.000 zugelassene Zahnärzte, wobei die Dichte in der Region um die Hauptstadt am höchsten ist. Dies entspricht einem Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis von 1:735 bzw. 136 Zahnärzten pro 100.000 Einwohnern.⁹⁵

Die Recherche in **China** ergab für das Jahr 2018 15 Zahnärzte pro 100.000 Einwohner, was 209.300 Zahnärzten im Land und einem Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis von 1:6.666 entspricht. Rund 20.000 Zahnärzte arbeiten in 750 stomatologischen Kliniken.⁸⁹

In **Japan** gab es 2016 insgesamt 104.533 Zahnärzte. Die Zahl der Zahnärzte je 100.000 Einwohner betrug 82,4. Das durchschnittliche Zahnarzt-Bevölkerungsverhältnis lag bei 1:1.210, in Tokio allerdings 1:118. 85,3 % der japanischen Zahnärzte arbeiten in Privatpraxen (als Angestellte oder Inhaber) und 2016 gab es in Japan insgesamt 68.730 zahnmedizinische Einrichtungen (überwiegend Privatkliniken). Rund 90 % der 123.831 Dentalhygieniker arbeiten in privaten Einrichtungen.¹¹⁷

8.2 Implantatgesundheit – der Markt für Zahnimplantate

Im Mittelpunkt des Konzepts für den Implantatmarkt stehen Implantatgesundheit, Implantatnachsorge sowie Implantatkontrollen und entsprechende Services. Die Hauptkunden im Implantatmarkt sind Implantologen, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Oralchirurgen, Parodontologen und Fachärzte für zahnärztliche Prothetik. Das Produktflaggschiff für diesen Markt ist ImplantSafe® DR mit dem automatischen Lateral-Flow-Reader ORALyzer®.

In den Worten der Straumann AG bietet der Markt für Zahnimplantate ein beträchtliches Potenzial mit unter anderem folgenden maßgeblichen Wachstumstreibern:¹⁰⁸

- Demographie (steigender Bedarf an Zahnersatz in einer alternden Bevölkerung)
- Bezahlbarkeit (wachsende Mittelklasse in den meisten Ländern)
- Behandlungsverfügbarkeit (mehr Zahnärzte, die im Einsetzen von Implantaten ausgebildet sind und über die notwendige Sicherheit/Erfahrung verfügen)
- Aufklärung (Patienten sind sich der negativen Folgen schlechter Mundgesundheit bewusst)
- Ästhetik (immer mehr Menschen entscheiden sich für kosmetische Behandlungen und ästhetischen Zahnersatz)

Weltweit werden jährlich ca. 12-18 Millionen Zahnimplantate verkauft. Das globale Marktvolumen beträgt rund 100 Millionen eingesetzte Implantate, die regelmäßiger Kontrollen und Behandlungen bedürfen, um eine nachhaltige Implantatgesundheit zu erreichen.³⁷

Allein der **europäische** Markt für Zahnimplantate beläuft sich pro Jahr auf geschätzte 5,5-6 Millionen Implantate. Es sind keine genauen Zahlen öffentlich verfügbar, doch Klinge et al. geben einen möglichen Trend für den Implantatmarkt an (Abb. 4).⁵⁶

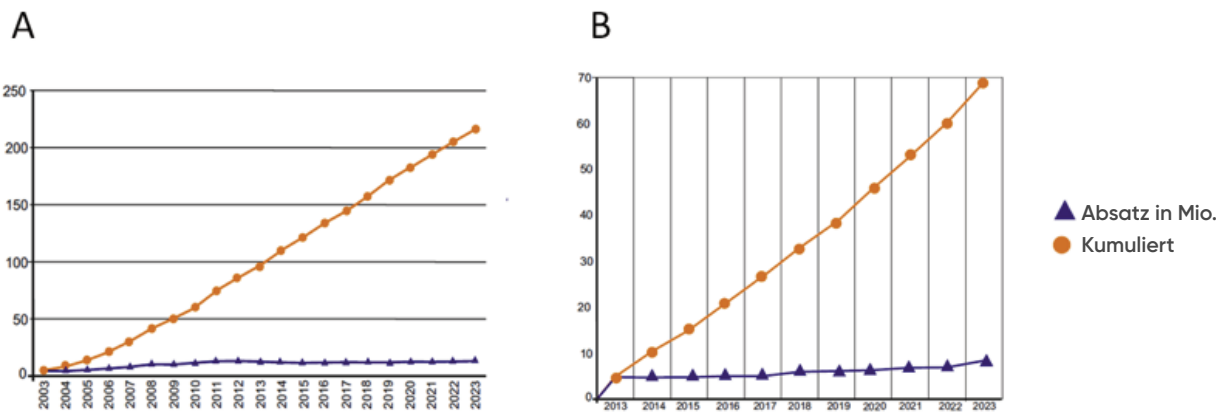


Abb. 4: Geschätzte Zahlen für den jährlichen Absatz (blaue Dreiecke) von Zahnimplantaten weltweit (A) und in Europa (B) sowie kumulierte Gesamtzahl (orangefarbene Punkte) der weltweit verkauften Implantate nach Klinge et al.⁵⁶

Implantatmarkt im Jahr 2016 einen Wert von 3,77 Milliarden US-Dollar bei einer prognostizierten kumulierten jährlichen Wachstumsrate (CAGR) von 7,7 %. Der größte Marktanteil entfällt auf Europa, gefolgt von Nordamerika und der asiatisch-pazifischen Region.³⁴

Drei Viertel des Markts für Zahnimplantate werden von nur sechs führenden Unternehmen kontrolliert. Straumann ist mit einem Marktanteil von 25 % die Nummer eins. Im Jahresbericht des Unternehmens wird der weltweite Implantatmarkt auf 4 Milliarden Schweizer Franken beziffert.¹⁰⁸

Graphical Research bewertet den **europäischen** Implantatmarkt im Jahr 2017 mit 1.576,3 Millionen US-Dollar und erwartet für den Zeitraum 2018 bis 2024 eine kumulierte jährliche Wachstumsrate von 4,1 %.³⁵ Der **deutsche** Implantatmarkt war mit 289,6 Millionen US-Dollar der größte Markt.³⁵ Die Straumann AG schätzt die Implantatmarktpenetration in Deutschland auf 30 %.¹⁰⁸

In den **USA** tragen mehr als drei Millionen Menschen Zahnimplantate, und jedes Jahr werden dort etwa 5 Millionen Implantate eingesetzt.^{7,34} Die American Academy of Implant Dentistry schätzte, dass der amerikanische Markt für Zahnimplantate und -prothesen 2018 einen Wert von 6,4 Milliarden US-Dollar erreiche und der Markt allein für Implantate bis 2022 auf 4,2 Milliarden US-Dollar anwachsen werde.⁷ Laut der Straumann AG fehlt mehr als 120 Millionen Amerikanern mindestens ein Zahn, doch pro Jahr werden nur 0,5 Millionen behandelt und nur jeder vierte Einwohner mit Krankenversicherung, der aufgrund von Zahnverlust einen Behandler aufsucht, wird mit einem Implantat versorgt (was 2,7 Millionen Implantaten entspricht).¹⁰⁸

Derzeit ist **Brasilien** der zweitgrößte Zahnimplantatmarkt der Welt. Dem brasilianischen Verband der Medizin- und Dentaltechnikbranche (ABIMO) zufolge werden jedes Jahr 2,5 Millionen Implantate eingesetzt und bis 2020 wird ein Anstieg auf 5 Millionen erwartet.³²

In **Japan** trugen 2,4 Millionen Menschen im Jahr 2011 ein Zahnimplantat.⁹² 2002 wurde der japanische Implantatmarkt auf fast 50 Millionen US-Dollar bei einer CAGR von 10 % geschätzt. Mehr als 20 % der japanischen Zahnärzte führten 2002 mindestens eine Implantation oder Restauration durch.⁷⁹

Die jährliche Umfrage der Dental Industry Association of Canada ermittelte für **Kanada**, dass implantatgestützte Kronen, Brücken und Prothesen zu den fünf Produkten zählen, deren Häufigkeit in den kommenden Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit zunehmen wird. Die Umfrageergebnisse besagen weiter, dass 44 % der kanadischen Zahnärzte selbst Implantate einsetzen oder dies künftig vorhaben und 56 % ihre Implantate von einem Spezialisten einsetzen lassen.²¹

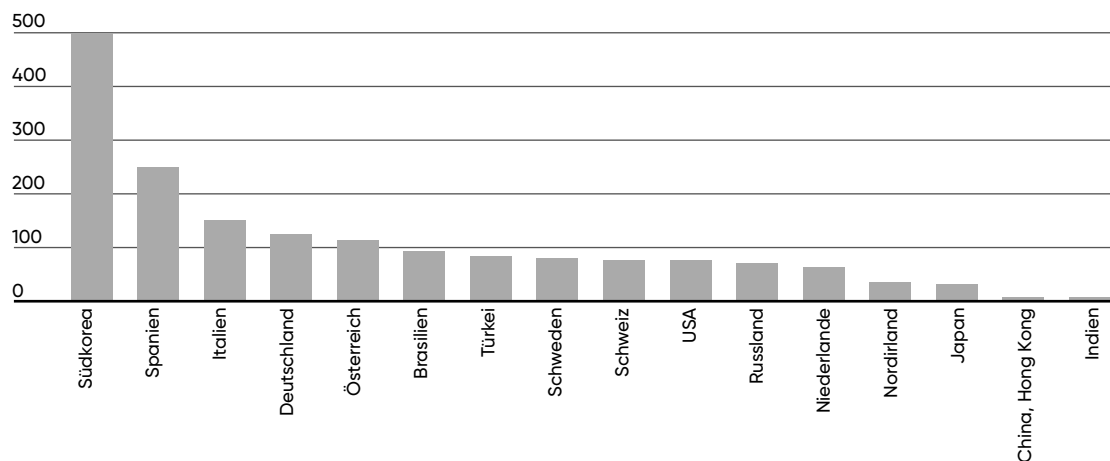


Abb. 5: Implantatmarktpenetration: Jährlich behandelte Patienten (pro 10.000 erwachsenen Einwohnern) gemäß Jahresbericht 2018 der Straumann AG¹⁰⁸

Aus dem Diagramm von Straumann ist ersichtlich, dass Spanien und Italien die größten Märkte in Europa sind. Die Zahnimplantat-Marktpenetration in bevölkerungsstarken Ländern wie den USA, Großbritannien, China, Japan und Indien liegt unter dem europäischen Durchschnitt und bietet ein erhebliches Wachstumspotenzial in den kommenden Jahren. In Südkorea ist die Marktpenetration außergewöhnlich hoch, da 2014 die Erstattung von Zahnersatz für Senioren eingeführt wurde. In den meisten anderen Ländern müssen die Patienten ihren Zahnersatz selbst bezahlen.¹⁰⁸

Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere hundert Millionen Patienten weltweit mit Zahnimplantaten versorgt (kumulierte Zahlen). All diese Implantate müssen regelmäßig kontrolliert werden, um einer Periimplantitis vorzubeugen.

9 KLINISCHE WIRKSAMKEIT UND RELEVANZ

9.1 Präzisionsmedizin und gezielte Prophylaxe

In einer aktuellen Studie von van der Schoor et al. wurde die klinische Wirksamkeit von klassischen Instrumenten der parodontalen Befunderhebung (Dutch Periodontal Screening Index, DPSI) und der aMMP-8-Chairside-Biomarkeranalyse an Mundflüssigkeit bewertet. Den Patienten, bei denen APD festgestellt wurde, wurde ein Sekundärprophylaxeprogramm empfohlen.¹¹⁴

Die Patienten im Prophylaxeprogramm suchten häufiger den Zahnarzt auf und absolvierten längere Zahnreinigungstermine als die Kontrollpatienten. Dadurch erhöhten sich die Zahnreinigungseinnahmen der Praxis um 250 %.

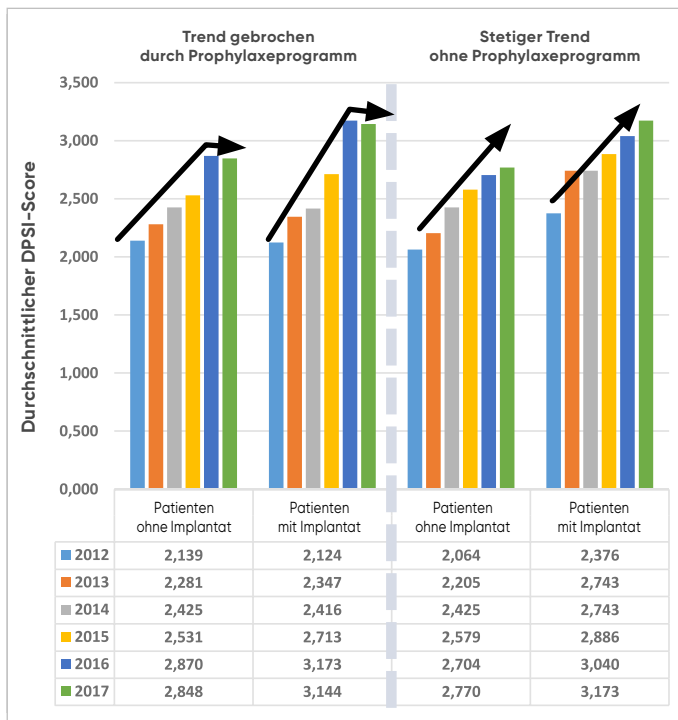


Abb. 6: Dutch Periodontal Screening Index (DPSI): Entwicklung bei Studienteilnehmern mit und ohne Zahnimplantat, die über einen Zeitraum von sechs Jahren am Sekundärprophylaxeprogramm teilnahmen bzw. nicht teilnahmen¹¹⁴

Im Studienzeitraum verglichen die Forscher die parodontalen DPSI-Scores, die gemäß den einschlägigen niederländischen Behandlungsstandards einmal jährlich erhoben wurden, aus den Jahren 2012-2015, in denen eine konventionelle Zahnreinigung erfolgte, mit den Scores aus den Jahren 2016-2017, in denen ein aMMP-8-Screening in Kombination mit einem gezielten Prophylaxeprogramm erfolgte.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung, ob die klinische Entscheidungsfindung auf eine aMMP-8-Untersuchung gestützt werden kann und ob das Fortschreiten von parodontalen und periimplantären Erkrankungen durch Aufnahme eines aMMP-8-Screenings in die üblichen Routinekontrollen aufgehalten oder verringert werden kann.

Patienten mit positivem aMMP-8-Testergebnis wurden deshalb als „Verschlechterungspatienten“ eingestuft und erhielten die Empfehlung, an einem parodontalen Prophylaxeprogramm teilzunehmen (2-4 Zahnreinigungen sowie individuelle Anweisungen für die tägliche Zahnpflege).

Die Studie betrachtete mehr als 600 Patienten über einen Zeitraum von 6 Jahren und konnte belegen, dass der Trend der parodontalen Progression, der trotz regelmäßiger DPSI-Untersuchungen bestand, durch den neuen Ansatz der Früherkennung einer aMMP-8-Aktivität in Kombination mit gezielten prophylaktischen Behandlungen über 24 Monate nach der Erstdiagnose gebrochen werden konnte.

Damit ist dokumentiert, dass die Umsetzung eines aMMP-8-Screenings bei den parodontalen und periimplantären Routinekontrollen die Wirksamkeit der Prävention von parodontalen und periimplantären Erkrankungen in hochsignifikantem Maß verbessert. Angesichts der hohen Prävalenz dieser beiden Krankheiten und der schlechten Ergebnisse bei zu später Behandlung stellt aMMP-8 einen empfehlenswerten Biomarker für die künftige Aufnahme in die EFP-/AAP-Klassifikation zur Früherkennung und Prävention von parodontalen und periimplantären Erkrankungen dar (van der Schoor et al.).

10 LITERATURHINWEISE

1. Abariga SA, Whitcomb BW (2016). Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*. 16(1): 344.
2. Agarwal R, Baid R (2017). Periodontitis and diabetes: A bidirectional, cyclical relationship-A brief review. *Acta Medica International*. 4(2): 46.
3. Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T (2018). Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Int J Dent*. 2018: 7891323.
4. Alassiri S, Parnanen P, Rathnayake N, Johannsen G, Heikkinen A-M, Lazzara R, van der Schoor P, van der Schoor JG, Tervahartiala T, Gieselmann D, Sorsa T (2018). The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Disease markers*. 2018: 1306396-1306396.
5. American Dental Association (2019). Health Policy Institute analysis of ADA masterfile.
6. Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J (2004). The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 31(9): 749-57.
7. Bansal P, Dhanya, Bansal P, Singh H, Shanta (2019). Dental Implant Maintenance- "How to Do?" & "What to Do"- A Review. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 7(3): 24-29.
8. Bartold PM, Proudman SM (2015). Is there evidence indicating a link between periodontitis and rheumatoid arthritis? *International Journal of Clinical Rheumatology*. 10(4): 215-218.
9. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hammerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 45 Suppl 20: S286-S291.
10. Berlin Broner Y, Febbraio M, Levin L (2017). Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International endodontic journal*. 50(9): 847-859.
11. Bochenek G, Häslar R, El Mokhtari N-E, König IR, Loos BG, Jepsen S, Rosenstiel P, Schreiber S, Schaefer AS (2013). The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Human molecular genetics*. 22(22): 4516-4527.
12. Brauer H, Manegold-Brauer G, Hoesli I, Beikler T (2015). Parodontitis und negative Schwangerschaftsoutcomes. *ZWR-Das Deutsche Zahnärzteblatt*. 124(04): 160-161.
13. Cafiero C, Matarasso S (2013). Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: 'the 5Ps age' has already started. *EPMA J*. 4(1): 16.
14. Canadian Dental Association (2017). The State of Oral Health in Canada.
15. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, Nibali L, Hujoel P, Laine ML, Lingstrom P, Manton DJ, Montero E, Pitts N, Range H, Schlueter N, Teughels W, Twetman S, Van Loveren C, Van der Weijden F, Vieira AR, Schulte AG (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 44 Suppl 18: S39-S51.
16. Clark D, Levin L (2019). In the Dental Implant Era - Why We Still Bother Saving Teeth? *Dent Traumatol*.
17. Cox SW, Eley BM, Kiili M, Asikainen A, Tervahartiala T, Sorsa T (2006). Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis*. 12(1): 34-40.
18. Daalderop L, Wieland B, Tomsin K, Reyes L, Kramer B, Vanterpool S, Been J (2018). Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clinical & Translational Research*. 3(1): 10-27.
19. de Moraes EF, Dantas AN, Pinheiro JC, Leite RB, Galvao Barboza CA, de Vasconcelos Gurgel BC, de Almeida Freitas R (2018). Matrix metalloproteinase-8 levels in patients with periodontal disease with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 87: 43-51.
20. de Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA (2018). Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J Periodontol Res*. 53(2): 156-163.
21. Dental Industry Association of Canada (DIAC) (2018). 22nd Annual Future of Dentistry Survey Report.
22. Derks J, Effectiveness of implant therapy in Sweden. 2015, Department of Periodontology, Institute of Odontology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg: University of Gothenburg.
23. Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, Schumm-Draeger P-M, Tschöpe D (2011). Diabetes mellitus und Parodontitis: Wechselbeziehung und klinische Implikationen. Ein Konsensuspapier (Medizin aktuell). *Der Internist*. 52(4): 466-477.
24. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO), Deutsche Gesellschaft für Zahn- M-uKD (2018). S3-Leitlinie Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie. AWMF-Registernr. 083-029. Stand 11/2018.
25. Deutsche Gesellschaft für Zahn- M-uKD, Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) (2017). Angemeldetes Leitlinienverfahren: Diabetes und Parodontitis. AWMF-Registernr. 083-015. Geplante Fertigstellung 07/2017.
26. Disease GBD, Injury I, Prevalence C (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 390(10100): 1211-1259.
27. Dommisch H, Kerschbaum M, Jepsen S (2017). Allgemeine Gesundheit und Parodontitis. *ZM*. 107: 46-54.
28. Engebretson S, Kocher T (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta analysis. *Journal of clinical periodontology*. 40: S153-S163.
29. Froum SJ, González de la Torre E, Rosen PS (2019). Peri-implant Mucositis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 39(2): e46-e57.
30. Fuggle N, Smith T, Kaul A, Sofat N, FRI0111 Dental Association or Incidental Finding? A Meta-Analysis and Systematic Review of The Relationship between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. 2016, BMJ Publishing Group Ltd.
31. Gangbar S, Overall CM, McCulloch CA, Sodek J (1990). Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *J Periodontol Res*. 25(5): 257-67.
32. Gonçalves OD, Egito M, Castro C, Groisman S, Basílio M, da Penha NL (2019). About the elemental analysis of dental implants. *Radiation Physics and Chemistry*. 154: 53-57.
33. Goncalves PF, Huang H, McAninley S, Alfant B, Harrison P, Aukhil I, Walker C, Shaddox LM (2013). Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 84(12): 1801-8.
34. Grand View Research (2018). Dental Implants Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Titanium Implants, Zirconium Implants), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA), And Segment Forecasts, 2018 - 2024. Report ID: GVR-1-68038-566-3.
35. Graphical Research (2018). Europe Dental Implants Market Size By Product (Tapered Implants, Parallel-walled Implants), By Material (Titanium, Zirconium), By End-use (Hospitals, Dental Clinics), Industry Analysis Report, Regional Outlook (Germany, UK, France, Spain, Italy, Russia, Poland, Ukraine, Switzerland, Belgium, Austria, Czech Republic, Netherlands, Sweden), Application Potential, Competitive Market Share & Forecast, 2018 - 2024 Graphical Research Report ID: GR1018.
36. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M (2018). A systematic review and meta analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP AAP review. *Journal of clinical periodontology*. 45(2): 167-187.
37. Group MS Analysis of Millenium Report Period 1999-2019; ImplantHealth 2020.
38. Gursoy UK, Kononen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, Sorsa T (2013). Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 40(1): 18-25.

39. Hanif A, Qureshi S, Sheikh Z, Rashid H (2017). Complications in implant dentistry. *Eur J Dent.* 11(1): 135-140.
40. Heikkinen AM, Nwhator SO, Rathnayake N, Mantyla P, Vatanen P, Sorsa T (2016). Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents. *J Periodontol.* 87(1): 36-40.
41. Heikkinen AM, Raivisto T, Kettunen K, Kovanen L, Haukka J, Pakbaznejad Esmaeili E, Elg J, Giesemann DR, Rathnayake N, Ruokonen H, Tervahartiala T, Sorsa T (2017). Pilot Study on the Genetic Background of an Active Matrix Metalloproteinase-8 Test in Finnish Adolescents. *J Periodontol.* 88(5): 464-472.
42. Hernandez M, Gamonal J, Tervahartiala T, Mantyla P, Rivera O, Deze-rega A, Dutzan N, Sorsa T (2010). Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. *J Periodontol.* 81(11): 1644-52.
43. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M (2008). Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine.* 23(12): 2079.
44. Izadi Borujeni S, Mayer M, Eickholz P (2015). Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. *Med Microbiol Immunol.* 204(6): 665-72.
45. J GC, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, K SK, B LM, Papapanou PN, Sanz M, MST (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 45 Suppl 20: S1-S8.
46. Johnson N, Ebersole JL, Kryscio RJ, Danaher RJ, Dawson D, 3rd, Al-Sabbagh M, Miller CS (2016). Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Dis.* 22(7): 681-7.
47. Jordan AR, Micheelis W, Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), ed. I.d.D.Z. (IDZ). 2016: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.
48. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W, Collaborators GBDODH (2017). Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res.* 96(4): 380-387.
49. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV), Jahrbuch 2018 - Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung.
50. Kaur S, White S, Bartold P (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of dental research.* 92(5): 399-408.
51. Kiili M, Cox SW, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM, Salo T, Sorsa T (2002). Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol.* 29(3): 224-32.
52. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017). Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 3: 17038.
53. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Gian-nobile WV (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 41(2): 113-120.
54. Kivela-Rajamaki M, Maisi P, Srinivas R, Tervahartiala T, Teronen O, Husa V, Salo T, Sorsa T (2003). Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *J Periodontol Res.* 38(6): 583-90.
55. Kivela-Rajamaki MJ, Teronen OP, Maisi P, Husa V, Tervahartiala TI, Pirila EM, Salo TA, Mellanen L, Sorsa TA (2003). Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 14(2): 158-65.
56. Klinge B, Lundstrom M, Rosen M, Bertl K, Klinge A, Stavropoulos A (2018). Dental Implant Quality Register-A possible tool to further improve implant treatment and outcome. *Clin Oral Implants Res.* 29 Suppl 18: 145-151.
57. Konopka L, Pietrzak A, Brzezinska-Blaszczyk E (2012). Effect of scaling and root planing on interleukin-1beta, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontol Res.* 47(6): 681-8.
58. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN (2019). Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res.* 30(4): 306-314.
59. Kraft-Neumarker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mantyla P, Sorsa T, Netuschil L (2012). Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontol Res.* 47(1): 121-8.
60. Kravitz AS, Bullock A, Cowpe J, EU Manual of Dental Practice 2015 (Edition 5.1), ed. T.C.o.E. Dentists. 2015, Cardiff University, Wales, United Kingdom.
61. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S (1990). Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 17(10): 714-21.
62. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA (1995). 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.* 30(1): 23-33.
63. Leng W-D, Zeng X-T, Kwong JS, Hua X-P (2015). Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology.* 201: 469-472.
64. Leppilahti JM, Harjunmaa U, Jarnstedt J, Mangani C, Hernandez M, Tervahartiala T, Lopez R, Ashorn U, Ashorn P, Giesemann DR, Sorsa T (2018). Diagnosis of Newly Delivered Mothers for Periodontitis with a Novel Oral-Rinse aMMP-8 Point-of-Care Test in a Rural Malawian Population. *Diagnostics (Basel).* 8(3).
65. Leppilahti JM, Hernandez-Rios PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, Sorsa T, Hernandez M (2014). Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 41(4): 348-56.
66. Leppilahti JM, Kallio MA, Tervahartiala T, Sorsa T, Mantyla P (2014). Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels predict treatment outcome among smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 85(2): 250-60.
67. Leppilahti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B, Mantyla P (2015). The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol.* 86(6): 777-87.
68. Listgarten MA (1980). Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol.* 7(3): 165-76.
69. Listl S, Fruhauf N, Dannewitz B, Weis C, Tu YK, Chang HJ, Faggion CM, Jr. (2015). Cost-effectiveness of non-surgical peri-implantitis treatments. *J Clin Periodontol.* 42(5): 470-7.
70. Listl S, Galloway J, Mossey JA, Marcenes W (2015). Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res.* 94(10): 1355-61.
71. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 125(20): 2520-2544.
72. Lorenz K, Keller T, Noack B, Freitag A, Netuschil L, Hoffmann T (2017). Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *J Periodontol Res.* 52(2): 277-284.
73. Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, Knas M, Daniszewska I (2016). The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 25(2): 383-90.
74. Madianos PN, Koromantzou PA (2018). An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *Journal of clinical periodontology.* 45(2): 188-195.
75. Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA (1999). Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 70(11): 1292-302.
76. Mantyla P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T (2003). Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontol Res.* 38(4): 436-9.

77. Mauramo M, Ramseier AM, Mauramo E, Buser A, Tervahartiala T, Sorsa T, Waltimo T (2018). Associations of oral fluid MMP-8 with periodontitis in Swiss adult subjects. *Oral Dis.* 24(3): 449-455.
78. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology.* 66(5): 1090-1100.
79. Millenium Research Group (2003). Japanese Markets for Dental Implants. *Implant Dentistry.* 12(4): 272-274.
80. Nascimento GG, Leite FR, Vestergaard P, Scheutz F, Lopez R (2018). Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta diabetologica.* 55(7): 653-667.
81. Nazir MA (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 11(2): 72-80.
82. Noack B, Kipping T, Tervahartiala T, Sorsa T, Hoffmann T, Lorenz K (2017). Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *J Periodontal Res.* 52(5): 824-831.
83. Nwhator SO, Ayanbadejo PO, Umezudike KA, Opeodu OI, Agbelusi GA, Olamijulo JA, Arowojolu MO, Sorsa T, Babajide BS, Opedun DO (2014). Clinical correlates of a lateral-flow immunoassay oral risk indicator. *J Periodontol.* 85(1): 188-94.
84. Radel M, Bohm S, Priess H-W, Walter M (2018). *BARMER Zahnreport 2018 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 8.*
85. Raisanen IT, Heikkinen AM, Siren E, Tervahartiala T, Gieselmann DR, van der Schoor GJ, van der Schoor P, Sorsa T (2018). Point-of-Care/Chairside aMMP-8 Analytics of Periodontal Diseases' Activity and Episodic Progression. *Diagnostics (Basel).* 8(4).
86. Raisanen IT, Sorsa T, van der Schoor GJ, Tervahartiala T, van der Schoor P, Gieselmann DR, Heikkinen AM (2019). Active Matrix Metalloproteinase-8 Point-of-Care (PoC)/Chairside Mouthrinse Test vs. Bleeding on Probing in Diagnosing Subclinical Periodontitis in Adolescents. *Diagnostics (Basel).* 9(1).
87. Ramseier CA, Eick S, Bronnimann C, Buser D, Bragger U, Salvi GE (2016). Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 27(2): 211-7.
88. Rathnayake N, Gieselmann DR, Heikkinen AM, Tervahartiala T, Sorsa T (2017). Salivary Diagnostics-Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics (Basel).* 7(1).
89. Research in China (2019). *China Dental Industry Report, 2019-2025.*
90. Rightholt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S (2018). Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2000-2050. *J Dent Res.* 97(5): 501-507.
91. Salminen A, Gursoy UK, Paju S, Hyvarinen K, Mantyla P, Buhlin K, Kononen E, Nieminen MS, Sorsa T, Sinisalo J, Pussinen PJ (2014). Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 41(5): 442-50.
92. Sato Y, Kitagawa N, Isobe A (2018). Implant treatment in ultra-aged society. *Japanese Dental Science Review.* 54(2): 45-51.
93. Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A, Ellinghaus D, Dommisch H, Güzeldemir-Akçakanat E, Graetz C, Harks I, Jockel-Schneider Y, Weinspach K (2015). Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 8(1): 159-167.
94. Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari N-E, Loos BG, Jepsen S, Schreiber S (2009). Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS genetics.* 5(2): e1000378.
95. Schmidt San Martin A, Chisini LA, Martelli S, Morello Sartori LR, Caruccio Ramos E, Demarco FF (2018). Distribution of Dental Schools and dentists in Brazil: an overview of the labor market. *Revista da ABENO.* 18(1): 63-73.
96. Sebastian MT, Sorsa T, Gieselmann DR (2018). Früherkennung von Parodontitis und Periimplantitis durch Messung der subklinischen Kollagenzerstörung (aMMP-8). *Quintessenz.* 69(6): 638-648.
97. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol.* 38(5): 434-41.
98. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor Ejirofor Z (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews(11).*
99. Slots J (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 75(1): 7-23.
100. Sorsa T, Gieselmann D, Arweiler NB, Hernández M (2017). A quantitative point-of-care test for periodontal and dental peri-implant diseases. *Nature Reviews Disease Primers.* 3: 17069.
101. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, Gursoy M, Kononen E, Emingil G, Pussinen PJ, Mantyla P (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 70(1): 142-63.
102. Sorsa T, Heikkinen AM, Leppilahti J, Tervahartiala T, Nwhator S, Rathnayake N, Gieselmann DR, Netuschil L, Active Matrix Metalloproteinase-8: Contributor to Periodontitis and a Missing Link Between Genetics, Dentistry, and Medicine, in *Pathogenesis of Periodontal Diseases*, N. Bostanci and G. Belibasakis, Editors. 2018, Springer, Cham.
103. Sorsa T, Hernandez M, Leppilahti J, Munjal S, Netuschil L, Mantyla P (2010). Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Dis.* 16(1): 39-45.
104. Sorsa T, Mantyla P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Gamonal J, Hernandez M (2011). MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 38(9): 817-9.
105. Sorsa T, Tjaderhane L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mantyla P (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 38(5): 306-21.
106. Steele JG, Sanders AE, Slade GD, Allen PF, Lahti S, Nuttall N, Spencer AJ (2004). How do age and tooth loss affect oral health impacts and quality of life? A study comparing two national samples. *Community Dent Oral Epidemiol.* 32(2): 107-14.
107. Stewart R, West M, Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. 2016. *Am Heart Assoc.*
108. Straumann Group, *Pushing Boundaries - 2018 Annual Report B.* Institut Straumann AG, Editor. 2018.
109. Thierbach R, Maier K, Sorsa T, Mantyla P (2016). Peri-Implant Sulcus Fluid (PISF) Matrix Metalloproteinase (MMP) -8 Levels in Peri-Implantitis. *J Clin Diagn Res.* 10(5): ZC34-8.
110. Tonetti MS (2009). Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *Journal of Clinical Periodontology.* 36: 15-19.
111. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 89 Suppl 1: S159-S172.
112. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 44(5): 456-462.
113. van der Schoor P (2016). Case-study: Compliance for the aMMP-8 chairside test, PerioSafe®. Data presented at 26.10.2016; Interdisciplinary Prevention Congress, Düsseldorf, Germany.
114. van der Schoor P (2018). The Dutch PerioPrevention Concept. Oral presentation at Schloss Bensberg Symposium Nov 3, 2018.
115. Vedín O, Hagström E, Budaj A, Denchev S, Harrington RA, Koenig W, Soffer J, Sritara P, Stebbins A, Stewart RH (2016). Tooth loss is independently associated with poor outcomes in stable coronary heart disease. *European journal of preventive cardiology.* 23(8): 839-846.
116. Yu YH, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM (2015). Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *Journal of clinical periodontology.* 42(1): 21-28.
117. Zaitu T, Saito T, Kawaguchi Y (2018). The Oral Healthcare System in Japan. *Healthcare (Basel).* 6(3).

dentagnostics GmbH
Ober der Mühle 39 | 42699 Solingen | Germany
Tel +49 (0)212 645 747 9-31 | Fax +49 (0)212 645 747 9-10
info@dento.de | www.dentagnostics.de

verantwortlich für die inhaltliche Darstellung (S.3 bis 22):
Institut für Empirische Gesundheitsökonomie
Prof. Dr. Dr. Reinhard P. T. Rychlik
Am Ziegelfeld 28 | 51399 Burscheid
Tel: +49(0)2174 7151-12 | Fax: +49(0)2174 7151-98