



# DENTALE IMPLANTOLOGIE

international

& Parodontologie

**hypo-A**

Die Gesunden Nahrungsergänzungen



**Itis-Protect**

## **PARODONTITIS – PERIIMPLANTITIS**

aMMP-8  
Studie 2011

# Adjuvante Behandlung refraktärer chronischer Parodontitis mittels Orthomolekularia – eine prospektive Pilotstudie aus der Praxis

► Heinz-Peter Olbertz, Rolf Olbertz, Lutz Netuschil, Peter-Hansen Volkmann

## Indizes: Refraktäre chronische Parodontitis, Orthomolekulare Therapie, Matrixmetalloproteinase-8

Parodontitis stellt die weltweit am meisten verbreitete chronische Entzündung dar. Epidemiologischen Studien zufolge (Micheelis und Schiffner 2006) sind alleine in Deutschland mindestens 25 Millionen Erwachsene von diesem Krankheitsbild betroffen. Die Behandlung geschieht im Normalfall durch das sogenannte „Scaling & Root Planing“ (SRP), wobei diese mechanische Maßnahme in der Mehrzahl der Behandlungsfälle zum erwünschten Erfolg, dem Abklingen der Entzündungszeichen sowie einer verringerten Progredienz der Erkrankung führt.

In diesem Kontext sind die Begriffe „therapieresistente“ oder „refraktäre Parodontitis“ umstritten. Während letztere einerseits als nicht vorhanden negiert wird, sind andererseits Studien vorhanden, welche sich speziell dieser Patientengruppe annehmen (Lee et al. 1995b, Colombo et al. 1998). Es besteht die Frage, inwieweit Patienten mit refraktärem parodontalem Entzündungsgeschehen einer erweiterten Behandlung bedürfen, welche dann jedoch nicht wieder mechanisch basiert sein sollte. Auch wenn der Einsatz von Antibiotika hier kurzfristig sinnvoll erscheinen mag, ist auf längere Sicht vor allem die Ernährung von Bedeutung. Das Ziel dieser prospektiven Studie war zu prüfen, ob eine standardisierte, auf vier Monate angelegte adjuvante Prüftherapie mit komplexen Orthomolekularia in einem Praxiskollektiv refraktärer Parodontitispatienten, welche mindestens vier Mal nicht auf Standardtherapie angesprochen hatten, eine Verbesserung der parodontologischen Situation bewirken kann. Als Prüfparameter diente die aktive Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8, Kollagenase 2).

Seit Mitte der 70er Jahre werden zunehmend die Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der Entstehung respektive dem Fortschreiten einer Parodontitis untersucht (Alvares et al. 1984, Pack 1988, Olbertz 2005). Inzwischen liegen auch zu der Frage möglicher Einflüsse bestimmter Nutrienten wie Vitamine und Spurenelemente auf den Krankheitsprozess zahlreiche experimentelle Studien vor, welche sich z. B. mit oxidativem Stress (Chapple et al. 2007), der Wirkung von Vitaminen (Staudte et al. 2005) oder der Auswirkung einer allgemeinen Ernährungsumstellung befassen (Jenzsch et al. 2009). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde ein umfassendes, abgestimmtes, standardisiertes orthomolekulares Therapieregime mit be-

sonders reinen Nahrungsergänzungs-Präparaten ohne E-Stoffe und Fertigungshilfsmittel als sogenannte hypoallergene orthomolekulare Therapie – hoT angewendet. Methodisch besteht die Frage, wie der Prozess der parodontalen Gewebeerstörung möglichst objektiv ermittelt werden kann. Die Feststellung der Taschentiefen resp. des Attachmentlevels wie auch Röntgenaufnahmen zeigen alle bisherigen, in der Patientenhistorie möglicherweise weit zurückliegenden Abbauvorgänge auf – völlig unabhängig vom im Moment gegebenen Status. Bleeding on Probing (BOP) kann nur im Falle mehrfacher Messungen mit negativem Ergebnis nachträglich eine Aussage über nicht vorhandenen Gewebeverlust geben (Lang et al. 1986, Lang et al. 1990). Seit kurzem steht ein Test zur quantitativen Erfassung der aktiven Form der Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8; synonym Kollagenase 2) zur Verfügung. Diese das Kollagenetzwerk des Parodonts zerstörende Kollagenase wird bei Parodontitis und Periimplantitis in erhöhten Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit (GCF: Gingival Crevicular Fluid) resp. periimplantärer Flüssigkeit (PISF) ausgeschieden (Sorsa et al. 2004, Prescher et al. 2007, Xu et al. 2008). Nach erfolgreicher Therapie gehen die hohen Werte an aMMP-8 in GCF folgerichtig zurück (Kinane et al. 2003). Die Kollagenaseaktivität bzw. die Konzentration von aMMP-8 in GCF besitzen eine prospektive Aussagekraft (Lee et al. 1995a, Reinhardt et al. 2010). Es war Anliegen der vorliegenden prospektiven Pilotstudie, refraktäre Parodontitispatienten über einen längeren Zeitraum einer adjuvanten Therapie mit besonders reinen, hypoallergen verkapselten orthomolekularen Substanzen in Form von Nahrungsergänzungen zu unterziehen. Sowohl zur Auswahl für die Studie geeigneter Patienten als auch zur Erfolgskontrolle wurde die quantitative Bestimmung von aMMP-8 in der Sulkusflüssigkeit herangezogen.

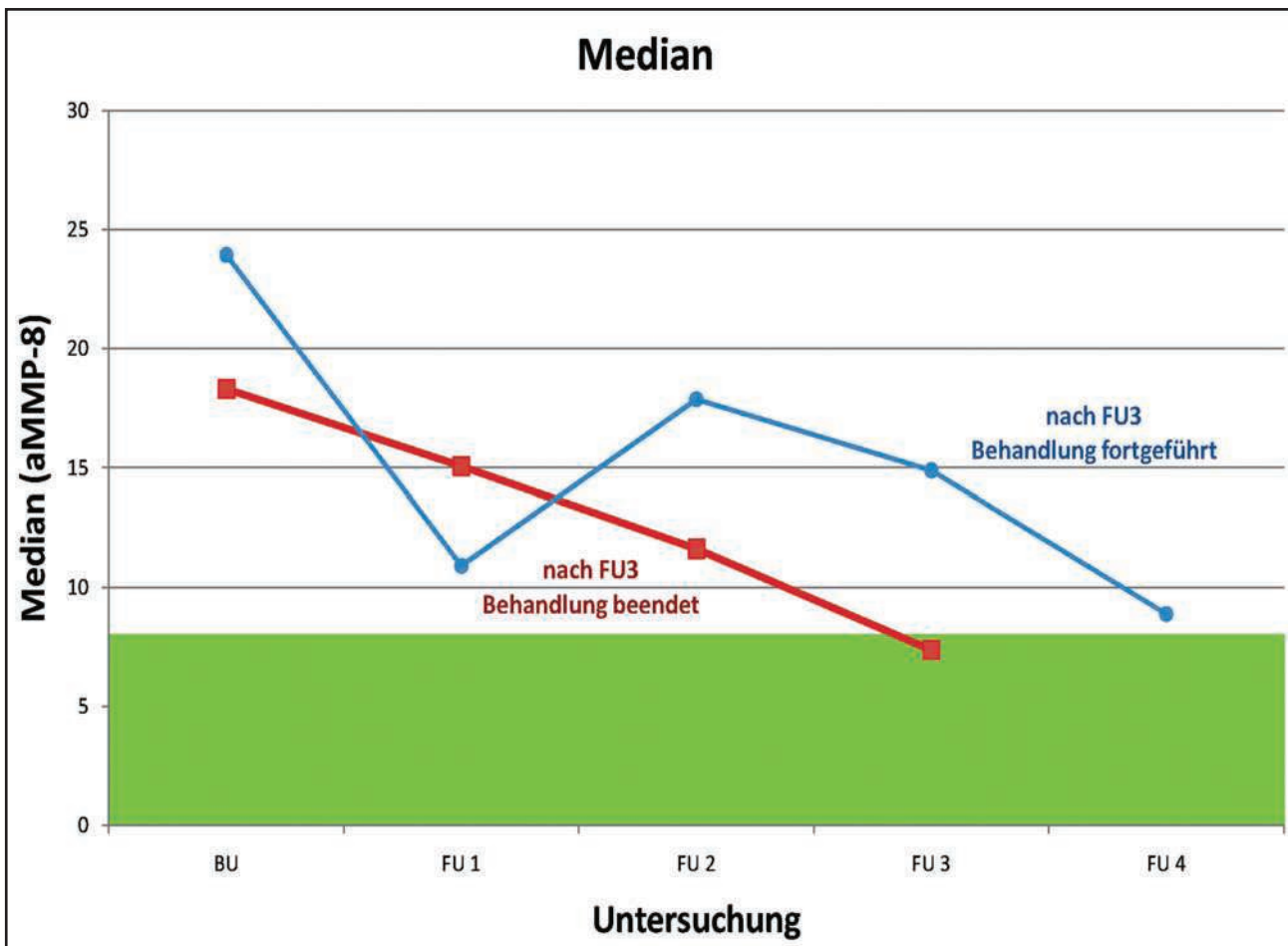


Abb. 1: Verlauf der Mediane der aMMP-8-Poolwerte aus GCF im Kollektiv (n = 20) refraktärer Parodontitispatienten unter adjuvanter Therapie. Rot: Subgruppe A bis FU3; blau: Subgruppe B bis FU4; grün hinterlegt: auf Basis der aMMP-8-Werte als gesund zu definierender Bereich.

## Material und Methoden

### Patienten und klinische Parameter:

Die Studienteilnehmer wurden aus dem Patientengut einer Gemeinschaftspraxis rekrutiert. Sie wurden von einer unabhängigen, an der Studie nicht beteiligten Person sukzessive ausgewählt. Alle Probanden befanden sich seit mindestens zwei Jahren im kontrollierten Recall. Im Rahmen der unterstützenden Parodontitistherapie (UPT) war mindestens viermal ein Biofilmmangement (Initialtherapie) durchgeführt worden, ohne dass die klinische Einschätzung eine Verbesserung des Status resp. des visuell und via BOP eingeschätzten entzündlichen Zustandes im zu erwartenden Maße erbrachte. Einschlusskriterien: Trotz erfolgter Lokaltherapie mindestens immer noch ein aMMP-8-Wert aus GCF-Probe > 20 ng aMMP-8/ml Eluat (in Anlehnung an Prescher et al. 2007), positiver BOP > 30 %, Plaque-Index nach dem „Plaque Assessment Scoring System“, PASS (Butler et al. 1996) < 20 % bei in der Praxis vorher bereits via BOP „dokumentiertem Vorliegen einer refraktären Parodontitis“.

### Klinische Parameter:

Plaque nach Butler et al. (1996); Bleeding on Probing (BOP; Ainamo und Bay 1975); Ermittlung der Sondierungstiefe standardisiert mit WHO-Sonde.

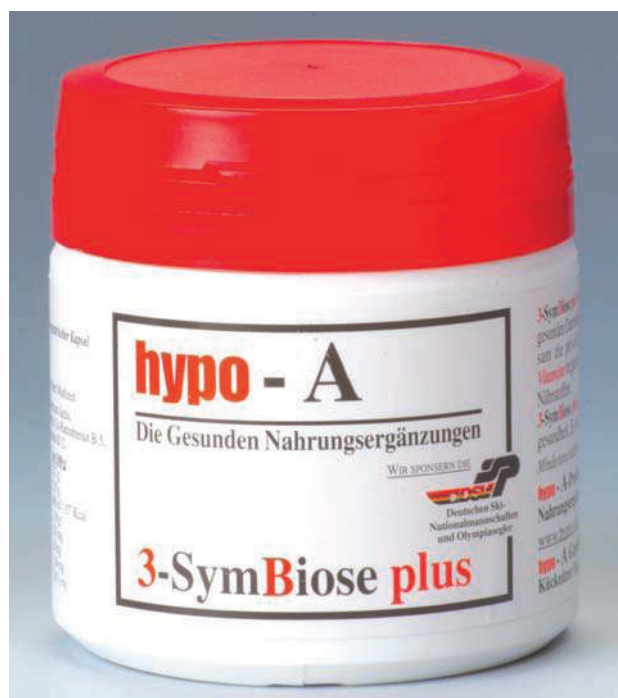


Abb. 2: Präparat 3-SymBiose plus.

### Quantifizierung der aktiven Matrix-Metalloproteinase-8 aus Sulkusfluid:

Zu jedem Untersuchungszeitraum wurden von vier Parodontitis-Taschen mit den höchsten Sondierungstiefen mittels spezifischer Entnahmestreifen GCF-Proben entnommen (Prescher et al. 2007). Die Streifen wurden maximal 2 bis 3 mm in die sulkuläre Vertiefung der Tasche eingeführt und dort 30 Sekunden zum Aufsaugen von Sulkusfluid belassen. Die Streifen sind sofort versandfertig und wurden im Labor der dentogistics GmbH (Jena) mit etablierten Methoden auf ihren Gehalt an aktiver MMP-8 überprüft (quantitative Angabe in ng aMMP-8 pro ml Eluat). Aus der Literatur (Prescher et al. 2007) wurden weiterhin 8 ng aMMP-8/ml Eluat als Cut-Off-Grenze zwischen gesunden Verhältnissen und beginnendem kollagenolytischem Gewebeabbau übernommen.

### Genereller Ablauf und Prüftherapie:

Nach Selektion der Probanden wurde erneut eine Lokaltherapie durchgeführt. 7 bis 14 Tage danach erfolgte eine aMMP-8-Bestimmung (Basisuntersuchung BU), um das Einschlusskriterium  $>20$  ng aMMP-8/ml Eluat an mindestens einer Entnahmestelle nochmals zu überprüfen. Danach begann die adjuvante Prüftherapie (Ablauf siehe Tabelle 1) nach Herstellerangaben (hypo-A GmbH, Lübeck). Jeweils am Ende der Behandlungsschritte (Folgeuntersuchungen FU1, FU2, FU3 und FU4) wurden die Erhebungen obiger klinischer Parameter sowie die aMMP-8-Quantifizierungen erneut durchgeführt.

### Ergebnisse

Zur Erstuntersuchung wurden 42 Patienten ausgewählt. Leider musste ein erheblicher Teil der Praxispatienten aus ver-

schiedenen Gründen aus der Auswertung der Studie genommen werden. Neun der 42 (21 %) zeigten zur Anfangsuntersuchung keinen aMMP-8-Einzelwert über 20 ng/ml Eluat und wurden wegen Nichterfüllung des Einschlusskriteriums nicht in die Studie aufgenommen. Von 11 Patienten (26 %) standen zum Ende der Untersuchungen entweder nur die Daten für die Basisuntersuchung (BU) und für FU1 zur Verfügung oder sie hatten mehrere der Untersuchungstermine nicht wahrgenommen. Wegen Nicht-Compliance mit der Medikation wurden 2 (5 %) Patienten nachträglich ausgeschlossen.

Zu den Untersuchungszeitpunkten FU2 und FU3 hatten von den 20 auszuwertenden Patienten 10 mit wesentlichen Verbesserungen reagiert. Sie wurden nicht mehr in Stufe IV (itis-Protect IV) weitergeführt und deshalb statistisch als eigene Gruppe (A) geführt. Weitere 10 zeigten bei FU3 noch keinen Erfolg der adjuvanten Therapie. Sie wurden weitergeführt und nach Abschluss ebenfalls als statistisch eigene Gruppe (B) behandelt (Tabelle 2).

Die Mittelwerte der Sondierungstiefen zeigten eine nur sehr geringe, nicht signifikante Veränderung durch die Prüftherapie. Bei allen Patienten verbesserten sich die aMMP-8-Werte im Sulkusfluid im Verlauf der Studie. Bei Subgruppe A, deren adjuvante Therapie nach FU3 eingestellt werden konnte, geschah dies kontinuierlich, bei FU3 war der aMMP-8-Ausgangswert (aus BU) um 60 % statistisch signifikant ( $p = 0,0002$ ) gesunken. In Subgruppe B fiel der Medianwert des Pool-aMMP-8 von der Basisuntersuchung zu FU4 ebenfalls statistisch signifikant ( $p = 0,0005$ ) um 63 % ab. Der Verlauf der Medianwerte beider Subgruppen ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Präparate-Kombination <sup>1</sup>	Therapiezeitraum	Kurze Inhaltsangabe <sup>2</sup>	Zugehörige FU <sup>3</sup>
itis-Protect I	4 Wochen	Vitamin ADEK in Omega-3-Fs. AZn (natürliches Vitamin C, Zink) Mineral plus (Ca, Mg, Cr, Se, Vit.B5, Folsäure)	FU 1
itis-Protect II	4 Wochen	Schwarzkümmelöl 3-SymBiose (Probiotika und Vitamine) Kalium spe (K, Molybdän, Jod) ADEK, AZN, Mineral plus	FU 2
itis-Protect III	4 Wochen	Lachsöl, Schwarzkümmelöl 3-SymBiose plus (Probiotika und Vitamine) Magnesium-Calcium ADEK, AZN, Mineral plus	FU 3
itis-Protect IV	4 Wochen	3-SymBiose plus Q10 plus Vit. C, Magnesium-Calcium ADEK, AZN, Mineral plus	FU 4

<sup>1</sup> hypo-A GmbH, Lübeck / <sup>2</sup> Präparate der hypo-A GmbH, nur Angabe der Hauptbestandteile / <sup>3</sup> Folgeuntersuchungen nach jeweils 4 Wochen Therapiezeitraum

Tabelle 1: Ablauf der adjuvanten Parodontitis-Therapie.

Der durch den Cut-Off-Wert aus der Literatur (Prescher et al. 2007) als gesund zu definierende Bereich ist in der Grafik farblich hinterlegt. Bei der Basisuntersuchung (7 bis 14 Tage nach mechanischer Therapie) liegen sämtliche aMMP-8-Poolwerte immer noch (weil Einschlusskriterium) auf hohem Niveau. Demgegenüber liegen bei Studienabschluss (FU3 bzw. FU4 je nach Subgruppe) ungefähr 50 % der aMMP-8-Werte im gesunden, grün markierten Bereich. Darüber hinaus sind die aMMP-8-Werte aller weiteren Patienten deutlich gesunken.

**Diskussion**

In einer parodontologisch-implantologischen Gemeinschaftspraxis waren Patienten auffällig geworden, welche mehrfach nicht auf die Standardtherapie (z. B. SRP) ansprechen und somit als refraktär eingestuft wurden. Ihnen sollte eine erst seit kurzer Zeit zur Verfügung stehende adjuvante Therapie (itis-protect) zuteil werden.

Um den in der Fachwelt umstrittenen Terminus „refraktäre Parodontitis“ zu objektivieren, wurde als Messparameter Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8; synonym Kollagenase 2) aus Sulkusfluid-Proben gewählt. Über MMP-8 liegen zahlreiche, widerspruchsfreie internationale Publikationen vor (Prescher et al. 2007; Reinhardt et al. 2010; Sorsa et al. 2004, Xu et al. 2008). Hiermit kann der kollagenolytische Gewebeabbau stellenspezifisch quantifiziert werden. Nach erfolgreicher Therapie nimmt aMMP-8 in Sulkusfluid signifikant ab, wie durch mehrere Literaturstellen belegt wird (als Beispiel Kinane et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde die Diagnostik von aMMP-8 eingesetzt

- um als Eingangskriterium für die Studie refraktäre Parodontitis zu objektivieren, d. h. Stellen mit hoher kollagenolytischer Gewebedestruktion nachzuweisen, die trotz vorhergehender mechanischer Therapie bestehen geblieben waren. In Anlehnung an Prescher et al. (2007) wurde ein Wert von >20 ng aMMP-8 pro ml Eluat als negativ (refraktär) und somit behandlungsbedürftig eingestuft.

Zeitpunkt	Gruppe A		Gruppe B	
	n	Median	n	Median
BU	10	18,3	10	23,9
FU1	10	15,1	10	10,9
FU2	10	11,6	10	17,9
FU3	10	7,4*	10	14,9**
FU4	-	-	10	8,9**

aMMP-8: aktivierte Matrix-Metalloproteinase-8, Angabe in ng/ml Eluat (Medianwerte)  
 BU: Basisuntersuchung / FU: Folgeuntersuchung  
 \* Statistisch signifikante Differenz (\*p < 0,0008; \*\* p < 0,0005) zur Basisuntersuchung (BU)

**Tabelle 2: Verlauf der aMMP-8-Poolwerte aus GCF im Kollektiv refraktärer Parodontitispatienten unter adjuvanter Therapie.**

- um als Hauptparameter den Erfolg (oder auch Misserfolg) der zu prüfenden adjuvanten Therapie mit Orthomolekularia darzustellen. Ebenfalls in Anlehnung an Prescher et al. (2007) wurden Werte von < 8 ng aMMP-8 als gesund und keinem kollagenolytischen Gewebeabbau unterworfen angesehen.

Es wurde keine Kontrollgruppe mitgeführt. Da das Einschlusskriterium „hoher aMMP-8-Wert im Sulkusfluid“ eine hohe Gefährdung durch akuten Gewebeabbau impliziert, konnte gerade dieser Patientengruppe eine erweiterte Therapie nicht verwehrt werden. Die adjuvante Therapie sollte in der vorliegenden Praxisstudie nicht durch eine Antibiose erfolgen. Wenn auch kurzfristige Erfolge erzielt werden können, steht dem die generelle Problematik einer möglichen Resistenzentwicklung entgegen. Von der Prüftherapie konnte eine Unterstützung der immunologischen Abwehrleistung des Wirtsorganismus erwartet werden (Olbertz 2005, El-Sharkawy et al. 2010).

Die in mehreren Stufen eingesetzten hypoallergenen Prüfpräparate sind sehr komplex zusammengesetzt sowie von Stufe zu Stufe unterschiedlich, weshalb in Tabelle 1 auch nur die wesentlichsten Bestandteile aufgeführt werden konnten. In der ersten, vorbereitenden Stufe sind dies vor allem Vitamine, Omega-3-Fettsäuren, Spurenelemente und Mineralien. In den weiteren Stufen umfasst die adjuvante Therapie zudem eine Darmsanierung mit probiotischen Bifidobakterien, Lactobacillus sp., Streptococcus faecalis sowie weiteren Vitaminen der B-Gruppe, Folsäure und Vitamin D3, unterstützt durch Schwarzkümmel- und Lachsöle sowie als Basentherapie Magnesium-Calcium als Karbonate.

Schon unter der vierwöchigen Initialtherapie kommt es zu einer deutlichen Reduktion der aMMP-8 Werte. Innerhalb der Folgemonate bewirkten die adjuvanten Orthomolekularia einen wesentlichen Rückgang der aMMP-8-bedingten Gewebedestruktion (Tabelle 2). Erst im weiteren Verlauf der Studie stellten sich zwei Reaktionsmuster der Teilnehmer heraus. Dies ist als Zeichen für interindividuell sehr unterschiedliche Reaktionslagen der Patienten zu werten.

Es ist davon auszugehen, dass die adjuvante Therapie eine Heilungsphase angestoßen hat (Olbertz 2005), welche sich bei den Patienten durch sehr unterschiedliche aMMP-8-Niveaus äußert. Hierdurch führt die adjuvante Therapie bei FU3 bzw. FU4 zu einer statistisch zu sichernden, signifikanten Verbesserung des kollagenolytischen Abbaus. Zum Abschluss der Prüftherapie lagen ungefähr die Hälfte der Patienten im „grünen Bereich“ mit < 8 ng aMMP-8 pro ml Eluat. Bei den übrigen Teilnehmern zeigten sich die bei BU deutlich hohen aMMP-8-Werte wesentlich reduziert, was als Hinweis auf eine verringerte Gewebedestruktion im Parodont interpretiert werden kann.

**Schlussbemerkung**

In einem Praxiskollektiv therapieresistenter Parodontitispatienten, welche mehrfach auf Standardtherapie nicht ange-



sprochen hatten, hat eine langfristig angelegte adjuvante Prüftherapie mit komplexen Orthomolekularia zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der parodontalen Situation geführt. Als Prüfparameter diente aMMP-8 (aktive Kollagenase 2). Dieses das Kollagennetzwerk des Parodonts zerstörende Enzym lag in der Ausgangssituation bei 100 % der Patienten im Gefährdungsbereich, wurde im Verlauf der Therapie wesentlich vermindert und lag bei ungefähr 50 % der Patienten nach Therapie im gesunden Bereich.

Bei allen weiteren zum Zeitpunkt ihres Studienendes noch therapierefraktären Patienten waren die aMMP-8-Werte als Hinweis auf einen verringerten parodontalen Gewebeabbau deutlich gesunken. Aufgrund der auch bei diesen Patienten abfallenden

aMMP-8-Werte wäre nach einer umfassenden Erhebung der Ernährungsgewohnheiten von Beginn an eine Fortführung der Substitution im Rahmen der Studie um 2 bis 3 Monate wünschenswert gewesen.

#### PD DR. LUTZ NETUSCHIL

Tatzendpromenade 2, 07745 Jena  
Tel.: 0 36 41 / 310 58-30  
Fax: 0 36 41 / 310 58-99  
Mobil: 01 77 / 735 2929  
E-Mail: l.netuschil@dentognostics.de

### Untersuchte Einnahme-Empfehlungen

#### Itits-Protect I \*

Produkt	1.-4. Woche
ADEK	3 x 1 Kps. vor dem Essen
Acerola-Zink	3 x 1 Kps. zum Essen
Mineral plus	3 x 1 Kps. nach dem Essen

\* Erhaltungsdosis: 3 Monate je 1 Kps./Tag parallel zur Einnahme der Folgetherapien

#### Itis-Protect II

Produkt	5.-8. Woche
Schwarzkümmelöl	3 x 2 Kps. vor dem Essen
3-Symbiose	3 x 1 Kps. zum Essen
Kalium spe	3 x 1 Kps. zum Essen

#### Itis-Protect III

Produkt	9.-12. Woche
Lachsöl **	3 x 2 Kps. vor dem Essen
Schwarzkümmelöl **	3 x 2 Kps. vor dem Essen
3-Symbiose plus	3 x 1 Kps. zum Essen
Magnesium-Calcium	3 x 1 Kps. nach dem Essen

\*\* im täglichen Wechsel

#### Itis-Protect IV

Produkt	12.-16. Woche
Vitamin AE +Lycopin	3 x 1 Kps. vor dem Essen
3-Symbiose plus	3 x 1 Kps. zum Essen
Q 10 plus Vitamin C	3 x 2 Kps. zum Essen
Magnesium-Calcium	3 x 1 Kps. nach dem Essen

## Parodontitis – Periimplantitis

Ursachen und Ernährungsempfehlungen

Parodontitis ist eine zivilisatorische Erkrankung, die in der EU bei über 43-Jährigen häufiger als Karies für Zahnverluste verantwortlich ist. Moderne Ernährung mit Fast Food, E-Stoffen und Stress sind neben Umweltbelastungen die zentralen Ursachen. Durch ökologische Frischkost ohne Zusatzstoffe, ausreichende Trinkmenge von mindestens 2 Litern reinen Wassers und optimale Vitamin-Mineralstoffversorgung kann chronischen Entzündungen vorgebeugt werden. Unterstützend wirken ausreichend Schlaf, Stressmanagement, Bewegung an frischer Luft und Entspannungstechniken, wie z.B. Autogenes Training.

### Trophologische Therapeuten-Beratung

**hypo-A** GmbH, Lübeck

E-Mail: info@hypo-a.de

www.hypo-A.de

Tel: 0451/307 21 21

Claudia Reimers, Ökotrophologin

### Fachärztliche Therapeuten-Beratung

Peter-Hansen Volkmann

FA-Allgemein- und Sportmedizin, NHV

Spezielle Information für Therapeuten  
Keine Endverbraucher-Information oder zur Selbstmedikation!