

Die nichtchirurgische Parodontaltherapie – ein neuer Einsatzbereich für Statine?

Statine erlangen auch im Bereich der Parodontologie immer mehr Aufmerksamkeit. Von Priv.-Doz. Dr. Kristina Bertl, PhD, MSc, Malmö/Schweden und Wien/Österreich, Dr. Ilse Steiner, MSc, Taiskirchen/Österreich und Prof. Dr. Andreas Stavropoulos, PhD, Dr. odont., Malmö/Schweden.

Parodontitis wird mit rund 750 Millionen Betroffenen als die sechsthäufigste Erkrankung weltweit angesehen¹ und gilt neben Karies als die häufigste Ursache für Zahnverlust. Aktuelle Daten der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie belegen zwar einen positiven Trend und damit einen leichten Rückgang der Prävalenz – vor allem in Bezug auf schwere parodontale Erkrankungen – nichtsdestotrotz sind 50 Prozent der 35- bis 44-Jährigen und 65 Prozent der 65- bis 74-Jährigen zumindest von einem moderaten Erkrankungsgrad betroffen.² Dementsprechend hoch ist auch der Therapiebedarf parodontaler Erkrankungen, und neue Therapieansätze zur Unterstützung der etablierten Methoden werden laufend getestet.

Parodontale Erkrankungen wie Gingivitis oder Parodontitis gelten als multibakteriell bedingte entzündliche Erkrankungen des Zahn-

führt. Diese Antwort des Immunsystems, um den bakteriellen Angriff zu stoppen, ist somit hauptverantwortlich für die destruktive Komponente im Rahmen einer Parodontitis.⁵⁻⁷ Als Risikofaktoren für schwere und/oder progressive Parodontitis werden unter anderem Rauchen, mittlerer oder geringer Bildungsgrad, ledig oder geschieden lebend, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht und fehlende Zahnzwischenraumreinigung diskutiert.⁸

Parodontaltherapie

Zu Beginn jeder Parodontaltherapie erfolgt stets eine antiinfektiöse, konservative (nichtchirurgische) Behandlung. Diese umfasst die globale Reinigung aller bakteriell infizierten Zahn- und Wurzeloberflächen im supra- und subgingivalen Bereich mittels Handinstrumenten und/oder maschinellen Verfahren (z.B. [ultra]schallbe-

parodontal abgebauten Knochens oder aber auch die Regeneration parodontaler Gewebe. Um den Therapieerfolg nach Abschluss der aktiven konservativen und gegebenenfalls parodontalchirurgischen Behandlungsphase aufrechtzuerhalten, ist aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung eine lebenslange, unterstützende und individuell auf den Patienten abgestimmte Erhaltungstherapie erforderlich.^{9,10}

Speziell im Rahmen der initialen, nichtchirurgischen Therapie werden vermehrt lokale und/oder systemische Adjuvantien (z.B. Chlorhexidin, Hyaluronsäure, Probiotika, Antibiotika u.Ä.) zur Unterstützung des mechanischen Debridements eingesetzt¹¹⁻¹⁵; mit dem Ziel einer verbesserten Infektionskontrolle, einer reduzierten Gewebeerstörung durch die Immunantwort und/oder einer verbesserten Heilungstendenz. Die adju-

Statine – Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer

Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktaseinhibitoren; Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer) gehören zur Arzneimittelgruppe der Lipidsenker und gelten als potenteste sowie weltweit am häufigsten rezeptierte Medikamente zur Senkung der Serumlipide bei diätresistenter, primärer Hypercholesterinämie und kombinierter Hyperlipidämie. Eine breite Anwendung finden sie auch in der Primär- und Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit.¹⁶⁻²⁰

Unabhängig von ihrer lipidsenkenden Wirkung können Statine zahlreiche therapeutisch relevante, indirekte, sogenannte „pleiotrope“ Effekte auslösen. Zu den wichtigsten pleiotropen Wirkungen von Statinen in Bezug auf parodontale Gewebe zählen unter anderem antiinflammatorische, immu-

Statine in der nichtchirurgischen Parodontaltherapie

Statine können im Rahmen der nichtchirurgischen Parodontaltherapie sowohl lokal als auch systemisch verabreicht werden. Eine kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeit³² fasste die Ergebnisse von 15 Studien (13 mit lokaler³³⁻⁴⁵ und zwei mit systemischer Applikation^{46,47}) zusammen, die den Einsatz von Statinen im Rahmen der nichtchirurgischen Parodontaltherapie getestet hatten (für Studiendetails und -ergebnisse siehe **Tabelle 1**). Bis auf eine⁴⁵ zeigten alle Studien, die den Effekt eines lokal applizierten Statingels als Adjuvans zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie untersucht hatten, einen statistisch signifikant positiven Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe (= ohne Statin-Applikation) in Bezug auf relevante klinische Parameter (Sondierungstiefe, Attachmentlevel und/oder Blutungsindex). Zusätzlich wiesen jene Studien, die gezielt vertikale Knochendefekte therapierten (ebenfalls nichtchirurgisch mittels subgingivaler Statingel-Applikation), eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf die radiologische Defekttiefe auf. Auch jene Studien mit Statin-Applikation in Furkationsdefekte zeigten verbesserte klinische und radiologische Parameter.

Die systemische Gabe von Statinen als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie konnte die positiven Ergebnisse der lokalen Anwendung jedoch nicht bestätigen; hier zeigte sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe.

Lokal verabreichte Produkte im Rahmen der nichtchirurgischen Parodontaltherapie zielen auf eine bessere Infektionskontrolle, reduzierten Gewebeerstörung und/oder eine verbesserte Wundheilung ab. Dies sollte klinisch in einer größeren Reduktion der Sondierungstiefe, in einem zusätzlichen Gewinn an Attachment sowie in einer verbesserten radiologischen Knochendefektheilung resultieren. Beispielsweise wies die lokale Applikation von Hyaluronsäure als Ergänzung zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie zwar einen zusätzlichen Effekt bei der Sondierungstiefenreduktion von 0,2 bis 0,9 mm auf, aber nur einen begrenzten zusätzlichen Effekt im Hinblick auf Attachmentlevel-Gewinn.¹¹ Betrachtet man die Ergebnisse diverser Übersichtsarbeiten, zeigt sich generell für nichtantibiotische Zusätze im Rahmen der nichtchirurgischen Parodontaltherapie ein zusätzlicher Effekt von 0,2 bis 0,9 mm und 0,1 bis 0,9 mm in Bezug auf Sondierungstiefenreduktion beziehungsweise Attachmentlevel-Gewinn (Chlorhexidin^{12,14}, Povidon-Iod⁴⁸, niedrig dosiertes Doxycyclin⁴⁹, Probiotika¹⁵, diverse Produkte⁵⁰). Der zusätzliche Effekt nach Statin-Applikation in Bezug auf Sondierungstiefenreduktion, Attachmentlevel-Gewinn



Abb. 1: 47-jährige Patientin mit generalisierter chronischer Parodontitis gravis et complicata. Plaque-, Zahnstein- und Konkrementablagerungen im supra- und subgingivalen Bereich sind auf den klinischen und radiologischen Bildern deutlich erkennbar und als ätiologischer Faktor für das Entstehen der Parodontitis anzusehen.

halteapparates (Parodont).^{3,4} Die entzündliche Reaktion bedingt durch den bakteriellen Trigger ist zunächst auf die Gingiva beschränkt (Gingivitis), kann sich jedoch bei anfälligen Individuen weiter auf den Alveolarknochen ausbreiten (Parodontitis) (**Abb. 1**). Die bakterielle Infektion in Form des Biofilms gilt als Hauptinitiator der Erkrankung und ruft eine entzündliche Immunantwort mit Expression großer Mengen an proinflammatorischen Zytokinen hervor, was in weiterer Folge wiederum zu einer Hochregulierung der Osteoklastogenese sowie destruktiver Enzyme und somit zum Verlust des parodontalen Weich- und Hartgewebes

triebene Instrumente) („Scaling and Root Planing“) und gilt als Goldstandard der nichtchirurgischen Therapie. Ein weiteres Hauptaugenmerk richtet sich auf die Etablierung einer sehr guten häuslichen Mundhygiene mit dem Ziel einer langfristigen, effizienten Biofilmkontrolle. Können die Therapieziele mithilfe der nichtchirurgischen Therapie nicht erreicht werden, bestehen weiterführende chirurgische Therapiemöglichkeiten. Verschiedene Verfahren ermöglichen, je nach Indikation, den Zugang zu residualen parodontalen Läsionen zur effizienten Wurzeloberflächenreinigung, die Rekonturierung eines unregelmäßig

vante Gabe systemischer Antibiotika wird aufgrund der Bedenken hinsichtlich zunehmender bakterieller Resistenzen immer kritischer angesehen, und deren Einsatz sollte auf ausgewählte Fälle beschränkt bleiben.¹³ Dementsprechend werden vermehrt nichtantibiotische Zusätze zur konservativen Parodontaltherapie getestet. Einen neuen Ansatz könnte hier die lokale und/oder systemische Applikation von Statinen darstellen. Im Folgenden wird ein Überblick über den Wirkmechanismus von Statinen sowie die derzeitige Datenlage zu deren Einsatz im Rahmen der nichtchirurgischen Parodontaltherapie gegeben.

modulierende, antioxidative, antimikrobielle und knochenanabole beziehungsweise knochenmodulierende Effekte.²¹⁻²⁸ Aufgrund dessen erlangten Statine auch in der Forschung diverser zahnmedizinischer Fachdisziplinen und im Speziellen im Bereich der Parodontologie immer mehr Aufmerksamkeit. Querschnittsstudien wiesen auf eine mögliche protektive Wirkung von Statinen auf das Parodont hin^{29,30}, und dementsprechend wurde in den letzten rund zehn Jahren gezielt die lokale und systemische Applikation von Statinen in zahlreichen präklinischen und klinischen Studien untersucht.^{31,32}

Studie	Anzahl Patienten (m/w, Alter) Raucherstatus/Zusatzinfo Defektart/Follow-up (Monate)	Testgruppe Kontrollgruppe	ST (mm)		AL-Gewinn (mm)	RDT (mm)	
			Baseline	Outcome		Baseline	Outcome
Nichtchirurgische Parodontaltherapie – Lokale Applikation							
Pradeep & Thorat (2010) ³⁶	60 (33/31, 0-31) NR/- Vertikaler KD/6	SRP + SMV	7,4±1,6	3,2±1,6	4,4±1,9	4,4±1,1	2,9±1,1
		SRP + Placebo	6,9±1,6	5,7±2,1	1,6±2,0	4,4±1,2	4,3±1,3
Pradeep et al. (2012) ³⁷	72 (38/34, 30-50) NR/- Furkationsdefekt/6	SRP + SMV	7,3±1,5	3,3±0,8	v: 4,6±1,0 h: 4,3±1,2	4,6±1,1	3,4±1,0
		SRP + Placebo	6,8±1,3	5,5±1,3	v: 2,5±1,5 h: 2,4±1,3	4,3±1,0	4,3±0,9
Rath et al. (2012) ⁴⁴	60 (33/27, 25-45) NR/- Vertikaler KD/6	SRP + SMV	6,3±1,7	2,3±0,6	4,7±1,4	7,2±1,2	6,6±1,3
		SRP + Placebo	6,6±1,5	4,5±1,7	2,3±1,1	7,3±1,1	7,2±1,0
Pradeep et al. (2013) ³⁹	38 (20/18, 30-50) NR/DMT2 Vertikaler KD/9	SRP + SMV	8,3±1,0	4,3±1,0	4,0±1,2	4,9±0,5	3,3±0,6
		SRP + Placebo	7,9±1,1	6,3±0,9	1,1±0,8	4,9±0,6	4,7±0,6
Pradeep et al. (2013) ³⁸	67 (35/32, 30-50) NR/- Vertikaler KD/9	SRP + ATV	7,8±1,3	4,1±1,0	4,5±0,6	4,8±0,5	3,1±0,4
		SRP + Placebo	7,7±1,1	6,3±1,1	2,3±0,5	4,8±0,5	4,7±0,5
Rao et al. (2013) ⁴³	40 (40/0, 30-50) R/- Vertikaler KD/9	SRP + SMV	7,9±0,9	4,0±0,9	3,6±1,1	4,8±0,9	3,2±0,9
		SRP + Placebo	7,9±1,1	6,4±1,0	1,5±1,4	4,9±0,5	4,7±0,5
Pradeep et al. (2015) ⁴⁰	70 (33/37, 25-55) NR/- Vertikaler KD/6	SRP + RSV	7,1±0,7	3,0±0,4	4,2±0,2	4,6±0,6	2,4±0,3
		SRP + Placebo	7,1±0,7	5,7±0,9	1,4±0,2	4,6±0,7	4,1±0,7
Surve et al. (2015) ⁴⁵	45 (NB, 35-55) NR/- -/6	SRP + SMV	v	3,3±0,6	1,1±1,6	2,5±0,9	1,8±0,8
		SRP + ATV	5,7±0,7	3,4±0,8	0,9±1,3	3,0±0,8	2,4±0,7
		SRP	5,5±0,7	3,2±0,6	0,7±1,3	2,8±0,9	2,7±0,8
Kumari et al. (2016) ³⁵	71 (NB, 30-50) R/- Vertikaler KD/9	SRP + ATV	7,0±1,4	3,8±0,8	4,1±1,6	4,7±0,5	3,2±0,4
		SRP + Placebo	7,0±1,4	6,1±1,1	1,9±1,3	4,7±0,5	4,6±0,5
Kumari et al. (2016) ³⁴	75 (38/37, 40-50) NR/DMT2 Vertikaler KD/9	SRP + ATV	8,2±1,1	4,4±1,0	3,8±1,4	4,8±0,5	3,3±0,5
		SRP + Placebo	8,0±1,2	6,5±1,3	1,4±1,5	4,8±0,5	4,7±0,5
Pradeep et al. (2016) ⁴²	99 (53/51, 30-50) NR/- Vertikaler KD/9	SRP + ATV	6,6±1,4	3,0±0,7	4,3±1,1	5,5±0,8	3,5±0,7
		SRP + Placebo	6,8±1,2	5,3±0,6	1,5±1,1	5,2±0,4	5,0±0,4
Pradeep et al. (2016) ⁴¹	90 (45/45, 25-45) NR/- Vertikaler KD/6	SRP + ATV	7,3±0,7	5,0±1,0	2,3±0,5	6,0±0,2	3,7±0,1
		SRP + RSV	7,4±0,6	4,3±0,8	2,9±0,4	6,0±0,4	3,1±0,7
		SRP + Placebo	7,3±0,6	5,9±0,6	1,4±0,5	5,9±0,3	5,9±0,5
Garg & Pradeep (2017) ³³	90 (NB, 30-50) NR/- Furkationsdefekt/6	SRP + ATV	7,2±1,3	4,8±0,9	v: 3,0±1,2 h: 2,7±1,2	4,1±0,3	3,0±0,1
		SRP + RSV	7,4±1,1	4,1±0,9	v: 3,6±1,2 h: 3,2±1,2	4,2±0,2	2,9±0,2
		SRP + Placebo	7,6±1,1	6,0±1,1	v: 1,8±1,0 h: 1,9±1,2	4,1±0,4	3,9±0,3
		SRP + Placebo	7,6±1,1	6,0±1,1	v: 1,8±1,0 h: 1,9±1,2	4,1±0,4	3,9±0,3
Nichtchirurgische Parodontaltherapie – Systemische Gabe							
Fajardo et al. (2010) ⁴⁶	38 (6/32, 40-60) NR/- -/3	SRP + ATV	3,5±0,6	1,7±0,2	-	-	-
		SRP + Placebo	3,4±0,4	1,9±0,5	-	-	-
Fentoglu et al. (2012) ⁴⁷	80 (40/40, 30-57) NR/HL -/3	HL: SRP + ATV	2,7 (1,1-4,1)	2,4 (2,0-3,5)	0,1	-	-
		HL: SRP + Diät	3,1 (1,2-7,1)	2,3 (1,8-3,8)	0,1	-	-
		Gesund: SRP	2,9 (1,8-3,9)	2,3 (1,8-2,7)	0,4	-	-

Tabelle 1: Übersicht zu den Charakteristika und Ergebnissen der (randomisierten) kontrollierten Studien zur lokalen und systemischen Gabe von Statinen als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie. – **Legende:** AL - Attachmentlevel, ATV - Atorvastatin, DMT2 - Diabetes mellitus Typ 2, HL - Hyperlipidämie, h - horizontal, KD - Knochendefekt, m - Monate, NB - nicht beschrieben, NR - Nichtraucher, R - Raucher, RDT - radiologische Defekttiefe, RSV - Rosuvastatin, SRP - Scaling & Root Planing/nichtchirurgische Parodontaltherapie, SMV - Simvastatin, ST - Sondierungstiefe, v - vertikal.

und Reduktion der radiologischen Defekttiefe wies in etwa 1,0 bis 3,0 mm bei tiefen Sondierungstiefen (d.h. >6,5 mm vor Therapie) auf. Dementsprechend erscheint die Größenordnung des zusätzlichen klinischen Nutzens einer lokalen Statinapplikation als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie bemerkenswert größer zu sein als jener von bislang veröffentlichten nicht antibiotischen Zusätzen. Zusätzlich sollte erwähnt

werden, dass für tiefe Sondierungstiefen nach nichtchirurgischer Parodontaltherapie im Durchschnitt eine Sondierungstiefenreduktion und ein Attachmentlevel-Gewinn von etwa 1 bis 2 mm beziehungsweise 0,5 bis 1 mm erwartet werden kann⁵¹; da diese Werte auch in den Kontrollgruppen (ohne Statin-Applikation) erreicht wurden, können die beobachteten zusätzlichen Vorteile nicht auf ein schlechteres Therapieansprechen in der Kontroll-

gruppe zurückzuführen sein. Inwieweit die Applikation von Statinen auch zu einer parodontalen Regeneration führen können, ist bislang noch unklar und humane Histologien liegen noch nicht vor. Eine Übersicht über die vorhandenen präklinischen Studien zeigte jedoch, dass eine Heilung nach lokaler Applikation von Statinen bei akuten/chronifizierten Parodontaldefekten nicht durch eine vollständige parodontale Regene-

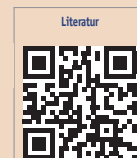
ration gekennzeichnet ist; insbesondere konnte bis dato keine neue Zementbildung beobachtet werden.³¹ Im Gegensatz zu den positiven Effekten nach lokaler Statin-Applikation scheint die systemische Statin-Gabe als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie keinen signifikanten Effekt zu haben. In beiden inkludierten Studien mit systemischer Statin-Gabe^{46,47} wurde kein signifikanter Vorteil

beobachtet, weder bei klinischen parodontalen Parametern noch bei Entzündungs- und Knochenmetabolismus-Markern. Ein Grund dafür könnte die verabreichte Statin-Dosis von 10 bis 20 mg pro Tag darstellen. In einer weiteren Studie ohne Kontrollgruppe wies die Gabe von 10 mg Atorvastatin keine signifikante Wirkung auf, aber bei einer Dosis von 80 mg pro Tag zeigte sich eine signifikante Reduktion der parodontalen Entzündung.⁵² Jedoch werden 80 mg als Tageshöchstdosis für Atorvastatin angesehen, und berücksichtigt man, dass gerade bei einer höheren Dosis häufig Muskelsymptome (ca. bei zehn bis 25 Prozent der Patienten) auftreten können sowie ein erhöhtes Risiko für Myopathie und ein leicht erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus vorliegt⁵³, sollte der lokalen Anwendung in der Parodontaltherapie der Vorzug gegeben werden; nach lokaler Applikation wurden bislang keine Nebenwirkungen beschrieben.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Großteil der Studien zur lokalen Statin-Applikation bislang von derselben Forschungsgruppe durchgeführt wurde, und jene zwei Studien, die von einer anderen Forschungsgruppe veröffentlicht wurden, konnten diesen sehr stark positiven Effekt nicht bestätigen; daher bleiben die Ergebnisse zukünftiger Studien ebenso wie ein kommerziell erhältliches Produkt noch abzuwarten.

Schlussfolgerung

- Die lokale Applikation von Statinen als Zusatz zur nichtchirurgischen Parodontaltherapie führt im Speziellen bei vertikalen Knochendefekten zu signifikanten zusätzlichen klinischen und radiologischen Verbesserungen im Vergleich zur alleinigen nichtchirurgischen Parodontaltherapie.
- Dieser Vorteil nach Statin-Gabe scheint auch bei Rauchern und gut regulierten Diabetikern sowie bei Furkationsdefekten vorzuliegen.
- Bislang wurde zumeist nur eine Statin-Konzentration (1,2% Statingel) als einmalige Applikation nach der nichtchirurgischen Parodontaltherapie getestet.
- Die systemische Statin-Gabe zeigte keine Verbesserung des Ergebnisses nach der nichtchirurgischen Parodontaltherapie. **DT**



Kontakt



Priv.-Doz. Dr. Kristina Bertl, PhD, MSc

Abteilung für Parodontologie
Universität Malmö, Schweden
kristina.bertl@mau.se