Zahnärzteblatt BRANDENBURG

OFFIZIELLES MITTEILUNGSBLATT FÜR DIE ZAHNÄRZTE IM LAND BRANDENBURG

Früherkenner

Zahnärztliche Praxisprofile vor dem demografisch bedingten Wandel S. 6

Veränderer

Tetracyclinunterstützte Parodontaltherapie als neuer Denkansatz S. 20

Aufsteiger

Fortbildungskurse am Pfaff-Institut erfolgreich beendet S. 26

Mobile Praxis

Behandlungswege auf dem flachen Land S. 14

Parodontaler Knochenabbau (Teil 2)

Im ersten Teil seiner Serie ging es um den neuartigen Denkansatz der tetracylinunterstützten Parodontaltherapie. Thema dieses Beitrages: Regelmäßige lokale Doxycyclinapplikation unterstützt die Parodontaltherapie und hemmt den Knochenabbau.

Dr. Ronald Möbius
MSc Parodontologie,
niedergelassener
Zahnarzt

Autor: Dr. Ronald Möbius M.Sc., Brüel

Einleitung

Mikroorganismen sind die Ursache für Entzündungen des Parodontiums. Sie sind nicht die Ursache für den parodontalen Knochenabbau. Dieser erfolgt fast ausschließlich durch körpereigene Prozesse. Nach der professionellen Taschenreinigung, lokal in die Tasche appliziertes Doxycyclin, reduziert die kollagenolytische Aktivität. Durch eine einmalige Doxycyclinapplikation erhöht sich die Anzahl der Osteoblasten. Bei einer längeren Applikation von Doxycyclin ändert sich der Aktivierungsstand der Osteoblasten. Es kommt zu einer beschleunigten Regeneration des Kieferknochens, einem Stopp des weiteren Fortschreitens der Taschentiefen und des Alveolarknochenabbaus.

Bone-Modelling und Bone-Remodelling in der Parodontaltherapie

Das gesamte erwachsene Skelett befindet sich in einem dynamischen Zustand. Es wird fortwährend durch die koordinierten Aktionen von Osteoklasten und Osteoblasten abgebaut, aufgebaut und neu formiert (Bonewald & Mundy 1990, Grassi et al. 2006).

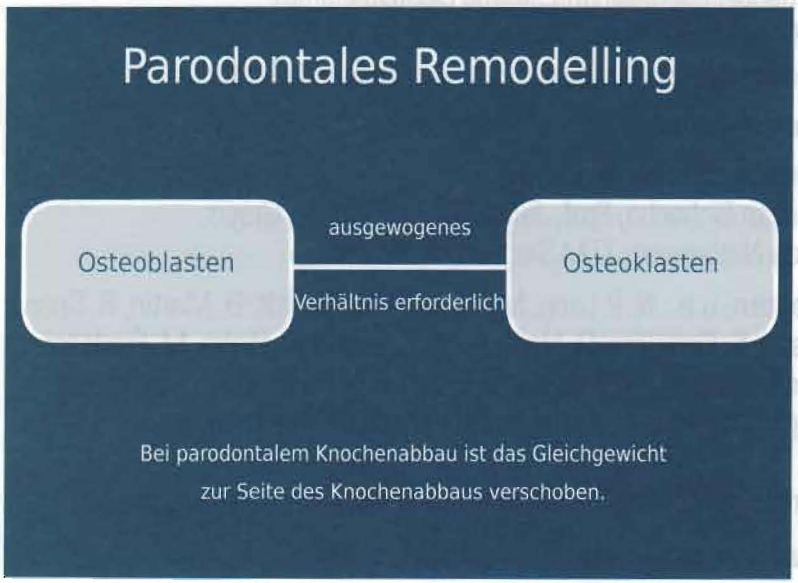


Abb. 1: Verhältnis Osteoklasten zu Osteoblasten

Normalerweise werden 0,7 Prozent des menschlichen Skeletts täglich resorbiert und durch neuen gesunden Knochen ersetzt. Das gesamte Skelett wird durchschnittlich alle 142 Tage erneuert (Marx et al. 1996). Bei Erwachsenen wird ein kleiner Teil des Knochens ständig durch Osteoblasten aufgebaut. Wir unterscheiden dabei Knochenmodelling und Knochenremodelling. Die Kontrolle und Regulation von Modelling und Remodelling werden von genetischen und metabolischen Faktoren gesteuert (Burr & Martin 1989, Rammelt et al. 2005).

Knochenmodelling bezeichnet die Konturierung und Formung des Knochens, nachdem er in seiner Länge gewachsen ist (Erben 1996). Beim Modelling sind die Osteoblasten- und Osteoklastenaktionen nicht miteinander verbunden. Modelling wird zum Beispiel in der kieferorthopädischen Behandlung ausgelöst. Durch die Kraftanwendung einer Multibandapparatur wird auf der Druckseite Knochen abgebaut, während auf der Zugseite neuer Knochen wächst (King et al 1995). Knochenmodelling kann sowohl die Größe, als auch die Form des Knochens verändern.

Knochenremodelling dagegen bezeichnet die miteinander verbundene Aktion der beiden Zelltypen. Es ist ein zyklischer Prozess, der üblicherweise den Status quo aufrecht erhält und nicht die Größe und Form des Knochens verändert. Knochenremodelling entfernt alten Knochen und ersetzt ihn durch neuen über ein streng kontrolliertes Überwachungssystem (Hedgecock et al 2006).

Knochenmodelling ist nach Abschluss des Wachstums stark verlangsamt. Knochenre-

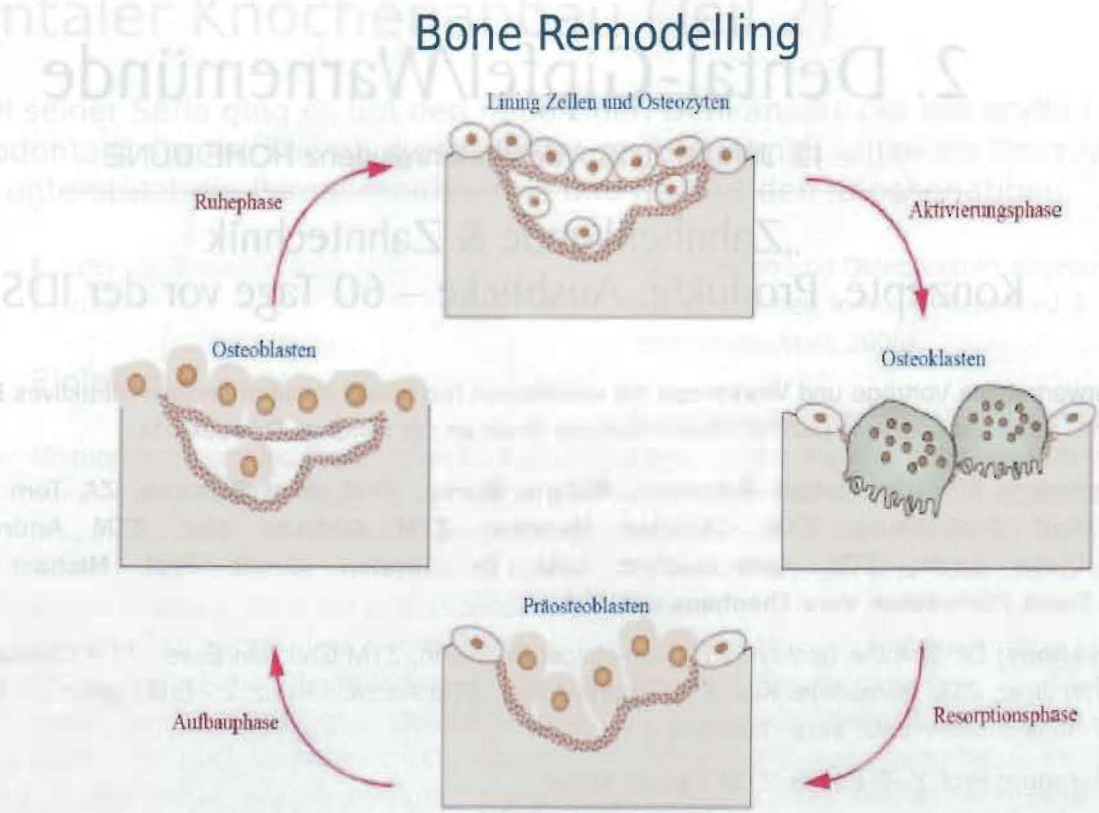


Abb.2: Bone Remodelling Zyklus

modelling tritt im ganzen Lebenszeitraum auf. Knochenmodelling tritt auch während der parodontalen Wundheilung und der Einheilphase von Implantaten auf. Anders als beim Remodelling muss dem Modelling keine Resorption vorangehen (Garg 2006). Parodontales Remodelling muss in einem ausgewogenen Verhältnis von Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität erfolgen. Die Aktivierung der Osteoblasten und Osteoklasten erfolgt vornehmlich durch Matrix Metalloproteinasen (Bord et al. 1996).

Matrix – Metalloproteinasen und ihre Inhibitoren

Matrix – Metalloproteinasen (MMP) bezeichnen eine Familie substratspezifischer Endopeptidasen unterschiedlicher Struktur, denen ein ionisiertes Zinkatom im aktiven Zentrum gemeinsam ist. Durch Spaltung von Peptidbindungen zur Proteindegeneration fähig, sind sie in der Lage, verschiedene Faserstrukturen wie Kollagene und Elastase abzubauen (Falkenberg 2004, Parsons et al. 1997). Mittlerweile sind ca. 30 unterschiedliche MMPs bekannt (Illman et al. 2003). Physiologische Antagonisten der MMPs sind die Tissue Inhibitors of matrix metalloproteinases TIMPs. 1985 wurde der erste Metalloproteinaseinhibitor von Mercer et al. 1985 entdeckt. Inzwischen sind vier verschiedene TIMPs bekannt, die in verschiedensten Geweben und Körperflüssigkeiten nachzuweisen sind und allesamt MMP – inhibitorische Aktivität besitzen (Mylona et al. 2006). Mit ihrer Fähigkeit zum Abbau unterschiedlicher extrazellulärer Faserstrukturen nehmen Matrix Metalloproteinasen an den verschiedensten Umbauprozessen des Gewebes teil. Zum einen kann es sich dabei um physiologische Vorgänge handeln, wie z.B. embryonale Entwicklung, altersbedingte Involutionsprozesse, Wundheilungen. Aber auch bei chronischen Entzündungen, Parodontitis sind MMPs vermehrt nachzuweisen (Falkenberg 2004). Gehemmt werden die MMPs durch die TIMPs (Cawston et al. 1990).

Zur Aufrechterhaltung des notwendigen Gleichgewichts zwischen MMPs und TIMPs wird die Expression eng kontrolliert. Die Aktivierung von MMPs und TIMPs wird von einer Reihe verschiedener Substanzen reguliert. Dabei ist die

Aktivierung so komplex, dass sie zurzeit noch nicht vollständig aufgeklärt ist. So kann derselbe Faktor, der eine Aktivierung bewirkt, an anderer Stelle eine Deaktivierung bewirken (Falkenberg 2004). MMPs und TIMPs sind in der Sulkusflüssigkeit und im Parodontalgewebe nachweisbar. Tetracycline haben einen multiplen, nicht antimikrobiellen Mechanismus zur Hemmung des Bindegewebsabbau durch die reversible Hemmung der MMPs (Golub et al. 1998).

Vorteile der Tetracycline in der adjunktiven Therapie

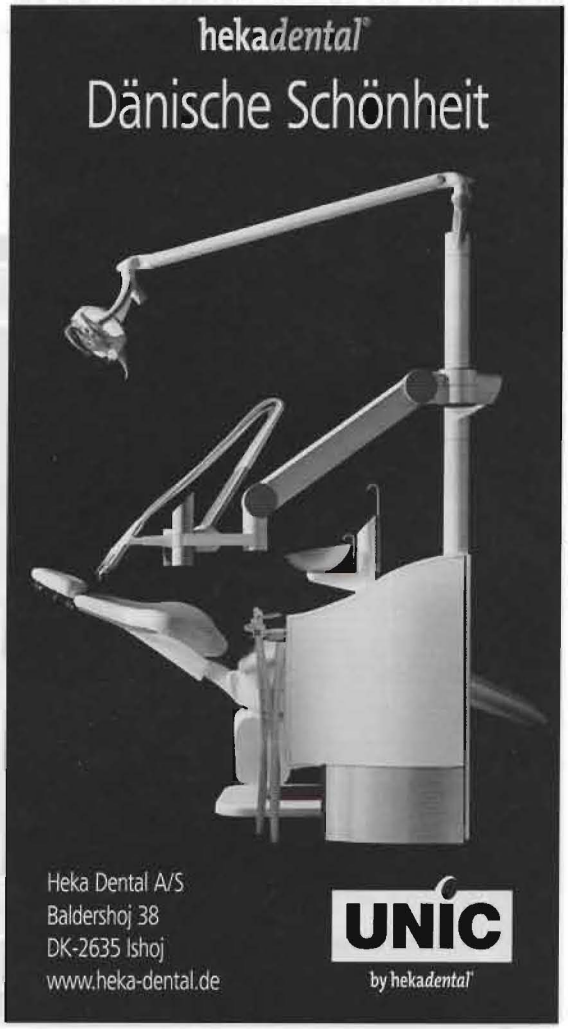
Von den Tetracyclinen ist besonderst Doxycyclin, mit seiner 70-prozentigen kollagenolytischen Aktivität für die direkte Therapie des aus dem Gleichgewicht geratenen Boneremodellingprozesses geeignet. Bei allen anderen Tetracyclinen steht die antibiotische Aktivität im Vordergrund. Doxycyclin ist ein Mitglied der Tetracyclingruppe und hat pharmakokinetisch eine Plasmahalbwertzeit von 18 bis 22 Stunden, und somit die längste Halbwertzeit der Tetracycline. Doxycyclin wirkt bakteriostatisch, vermehrungshemmend. Die Wirkung ist reversibel und in die Immunabwehr eingreifend. Der Wirkmechanismus erfolgt mit direktem Eingriff in die Proteinsynthese, durch Hemmung der t – RNA – Bindung. Es erfolgt eine Bindung an der 30S–Untereinheit. Dieses führt zur reversiblen Blockade der Akzeptorstelle (Naber 2004). Aufgrund der hohen Lipophilie penetriert Doxycyclin in das parodontale Gewebe sehr gut und wird außerdem aktiv von Wirtszellen aufgenommen. Deshalb wirkt es auch auf im Intrazellularraum von Wirtzellen befindliche Bakterien wie A. actinomycetemcomitans und P. gingivalis (Wachter 2005). Doxycyclin hat eine sehr hohe Affinität zum Bindegewebe. Vor allem in der lokalen Anwendung stellt es das Mittel der Wahl dar (Puschmann 2003).

Doxycyclin hat für uns in der Parodontologie zwei unterschiedliche Wirkungsrichtungen. Zum einen ist Doxycyclin ein Breitbandantibiotikum mit dem von uns benötigten Wirkungsspektrum. Zum anderen hat Doxycyclin die

Tetracycline im Vergleich

	Proteinbindung in %	HWZ in Stunden	Kollagenasewirkung in %	Ausscheidung in %
Doxycyclin	96	18	70	25
Minocyclin	75	15	50	60
Oxytetracyclin	20	10	40	90
Tetracyclin	40	10	20	90
Chlortetracyclin	50	6	20	80
Tigecyclin		40		

Abb.3: Tetracycline im Vergleich



Fähigkeit, die Kollagenaseaktivität zu hemmen (Golub et al. 1985a, Weiner et al. 1979). In-vitro– wie auch bei In-vivo–Versuchen konnte diese spezifische direkte Hemmung der Kollagenaseaktivität durch Ttetracycline bewiesen werden (Sorsa et al. 1995, Weiner et al. 1979). Diese Eigenschaft haben nur die Tetracycline und keine anderen Antibiotika.

Golub et al. (1985b) empfahlen, diese Eigenschaft der Tetracycline unbedingt in der Therapie von Parodontalerkrankungen zu nutzen. Tetracycline reduzieren in-vivo wie auch in-vitro die Aktivität der kollagenolytischen Enzyme um mehr als 70 Prozent, unabhängig von der antimikrobiellen Effektivität der Antibiotika (Golub et al. 1985b). Dieser Effekt ist besonders bei Doxycyclinapplikationen ausgeprägt. Eine einmal durchgeführte Therapie mit Tetracyclinen reduziert die kollagenolytische Aktivität bis zu fünf Wochen nach dem Abschluss der Tetracyclintherapie. Bei Doxycyclin hält dieser Effekt bis zu zwei Monaten an. Bis zur vollständigen Aktivitätsanpassung der Kollagenasen vergeht bis zu einem Jahr (Golub et al. 1985b).

Weitere Informationen rund um das Doxycyclin, einschließlich Therapie und Bezug einer lokalen Doxycyclinsalbe, können beim Autor erfragt werden.
E-Mail: info@moebius-dental.de,
Fax: 038483/31539

Ratka-Krüger et al. (2005) zeigten in einer Multicenterstudie, dass drei Monate nach einer 15 Prozent Doxycyclintherapie immer noch ein deutlicher Unterschied zur Placebogruppe besteht. Kim et al. (2004) konnten in einem klinischen Vergleich von zwei Doxycyclin-Gels feststellen, dass selbst nach Konzentrationsabfall von anfänglichen 1.400 auf 200 µg/ml der antibiotische Effekt vorhanden ist. Doxycyclin hat in der Parodontaltherapie Vorteile in der Anwendung. Es handelt sich um ein Tetracyclinderivat mit einer besonderen Affinität zur Gingivalflüssigkeit und erreicht hier eine sehr hohe Konzentration (Gordon et al. 1981, Pallenstein-Heldermann 1984). Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum, im Gegensatz zu anderen parodontal eingesetzten Antibiotika, wie z.B. Metronidazol mit einem sehr engen Wirkungsspektrum (Köhler et al. 2001). Kommt es zu einer Parodontitis, dann proliferieren die gramnegativen Keime (Newmann & Socransky 1977). Die von den gramneagativen Keimen stammenden Endotoxine stimulieren die Kollagenaseaktivität der Fibroblasten und der Makrophagen, indem sie Proteasen erzeugen, die latente Formen von Säugetierkollagenasen aktivieren. Da mit einer Verringerung der gramnegativen Keime an der gesamten Mikroflora auch eine Abnahme der Endotoxinkonzentration verbunden ist, kann die antimikrobielle Wirksamkeit der Tetracycline als ein Mechanismus bei der Hemmung der Kollagenaseaktivität angesehen werden (Sorsa et al.1992, Sorsa et al. 1995). Das Gros der Kollagenaseaktivität in der Gingivalflüssigkeit entspringt endogen aus dem erkrankten Gewebe, in den periodontalen Taschen und nur in sehr geringem Umfang exogen aus subgingivalen Mikroorganismen (Golub et al. 1985b, Puschmann 2003). Im Tierexperiment konnten Golub et al. (1983) zeigen, dass die kollagenolytische Aktivität auch unabhängig von der Endotoxinkonzentration in der Sulkusflüssigkeit durch Tetracyclinbehandlung reduziert wird. In einem Versuch mit Ratten, in denen die Kollagenolyse durch einen künstlich induzierten Diabetes mellitus ausgelöst wurde, konnte unter keimfreien Bedingungen die Aktivität der Kollagenase um zwei Drittel gesenkt werden. Ebenfalls im Tierexperiment konnten Golub et al. (1985a) zeigen, dass Tetracycline die Kollagenase–Aktivität der polymorphonuklearen Leukozyten inhibiert. Die antikollagenolytische Wirksamkeit der Tetracycline wird auf die Chelat–Wirkung dieser Antibiotika zurückgeführt.

Kollagenase wie auch andere kollagenolytische metall-neutrale Proteasen sind kationabhängige Enzyme. Kalzium und Zink sind für die aktive Konformation und die hydrolytische Aktivität notwendig (McCartney & Tschesche 1981). Die Möglichkeit der Tetracycline, diese Metallionen reversibel zu binden, scheint die antikollagenolytische Wirkung zu erklären. Tatsächlich hebt ein Überschuss an Kalzium–Ionen, den Antikollagenase–Effekt der Tetracycline vollständig wieder auf (Golub et al. 1985a, Golub et al. 1983, Golub et al. 1985b). Durch eine einmalige Doxycyclinapplikation erhöht sich auch die Anzahl der Osteoblasten. Bei einer längeren Applikation von Doxycyclin ändert sich der Aktivierungs-

stand der Osteoblasten (Gomes & Fernandes 2006). Zetner & Stoian (2005) zeigten in ihren Tierversuchen eine beschleunigte Regeneration des Kieferknochens durch eine einmalige Doxycyclinapplikation in die Knochentaschen. Eickholz et al. (2002) führten klinische Studien mit einem 15 Prozent Doxycyclin-Gel durch und kamen zu dem Resultat, dass mit diesem Doxycyclin-Gel auch tiefe Taschen erfolgreich behandelt werden können und die Indikation für die chirurgische Parodontaltherapie in Richtung tiefer Taschen verschoben werden kann. Der positive Begleiteffekt der parallelen Tetracyclintherapie, der sich mit einem Stopp des weiteren Fortschreitens der Taschentiefen und des Alveolarknochens äußert, konnte von zahlreichen Autoren bestätigt werden. Genco et al. (1978), Lindhe et al. (1983) und Slots et al. (1983) kommen mit der Tetracyclinparalletherapie zu dem Resultat der Verringerung der Taschentiefen. Pallenstein – Heldermann (1984) kam durch seine klinische Studie zu der Schlussfolgerung, dass eine chirurgische Methode zur Ausrottung der Bakterien, die bereits die Bindegewebsschranke überschritten haben, denselben Effekt bringt wie eine konventionelle Behandlung mit Tetracyclin-Paralleltherapie.

BPE EINRICHTEN Möbel nach Maß
Praxiseinrichtung individuell
Wir planen, fertigen und montieren die maßgeschneiderte Einrichtung für Ihre Praxis.
Am Wiesengrund 12
09618 Brand-Erbisdorf
Telefon: 037322 52797 - 0
Telefax: 037322 52797-109
www.bpe-inneneinrichtung.de
mail: info@bpe-inneneinrichtung.de

Zusammenfassung

Tetracycline haben eine reversible knochenabbauhemmende Wirkung. Diese Eigenschaft der Tetracycline besteht losgelöst von der antimikrobiellen Wirksamkeit. Für die lokale Anwendung ist das Doxycyclin besonders geeignet, da es eine besonderst hohe kollagenolytische Aktivität, eine sehr hohe Affinität zum Bindegewebe und die längste Halbwertzeit der Tetracycline hat und so längere Zeit am lokalen Wirkort verbleibt. Bedingt durch die reversible Hemmung der Osteoklastenfunktion werden die destruktiven Knochenabbauprozesse unterbrochen und die Parodontose schreitet nicht weiter fort.

Das Lieraturverzeichnis liegt der Redaktion vor und kann bei Bedarf angefordert werden.

Lesen Sie im Teil 3: Die parodontale Nachsorge – eine retrospektive, vergleichende klinische Fünf-Jahres-Studie

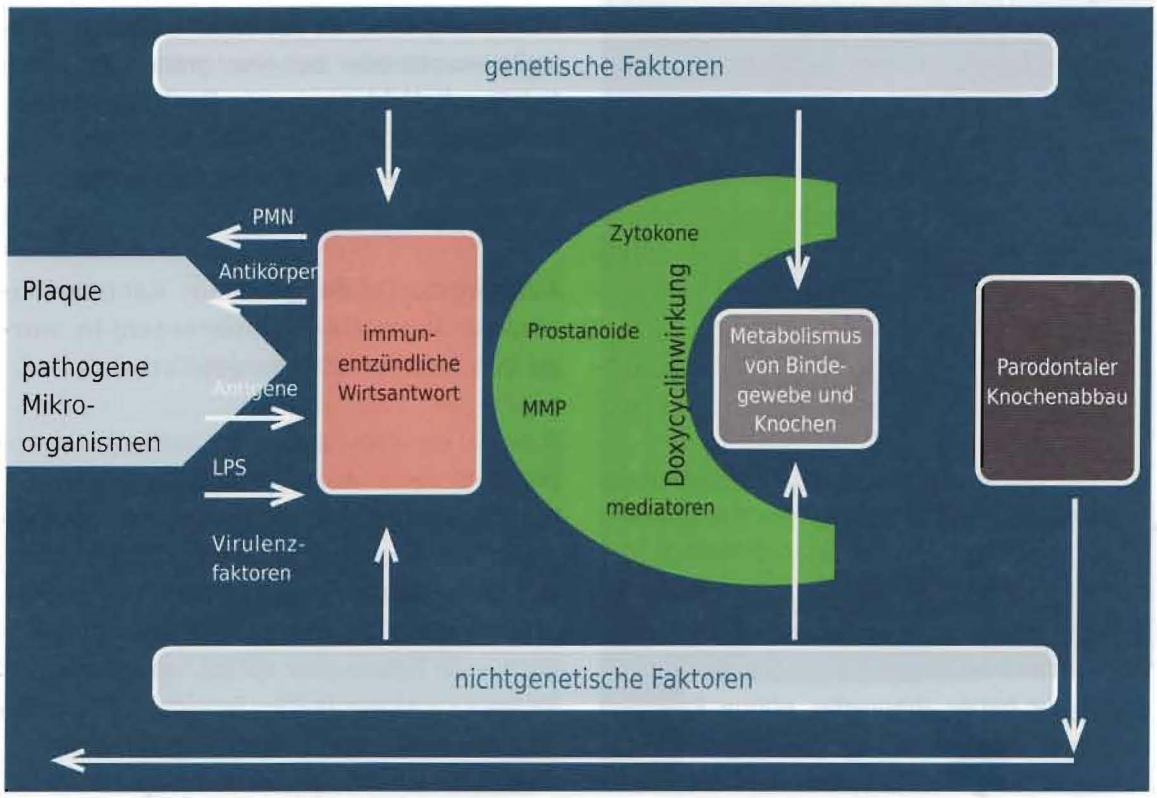


Abb.4: schematische Blockadewirkung von Doxycyclin