

STATINE UND BISPHOSPHONATE

Effekte bei parodontalen Entzündungen aus einem molekularen Blickwinkel

Daniel Diehl, Prof. Dr. med. Hagen S. Bachmann, Prof. Dr. Anton Friedmann

→ Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

In der Parodontologie sind systematische Parodontitis-therapien eine aussichtsreiche Behandlungsoption in der Praxis. Trotzdem ist der Zahnarzt immer wieder mit schwer therapierbaren Fällen konfrontiert. In den letzten Jahren stehen pharmazeutische Therapeutika mit antiinflammatorischen und antiresorptiven Wirkungen zur Unterstützung im Fokus. In diesem Beitrag erfahren Sie die wissenschaftlichen Hintergründe zu diesem Thema.

Hintergrund: Zur Unterstützung der parodontalen Wundheilung und Regeneration während der systematischen Parodontitis-therapie sind in den letzten Jahren zunehmend antiinflammatorische und antiresorptive Pharmazeutika in den wissenschaftlichen Fokus der Parodontologie gelangt. Statine und Bisphosphonate gehören zu den Wirkstoffen, die aufgrund ihrer Pharmakodynamik ein Potenzial als wirksame adjuvante Therapieoptionen zu haben scheinen. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die bisherige Literatur hinsichtlich antiinflammatorischer und regenerationsfördernder Effekte beider Wirkstoffe sowie bisheriger klinischer Beobachtungen vorzustellen.

Ergebnisse: Statine und Bisphosphonate haben signifikante antiinflammatorische und antiresorptive Effekte über ihre eigentliche Funktion hinaus, was sowohl auf molekularer Ebene als auch in klinischen Studien evident ist. Diese Effekte werden durch beide Wirkstoffgruppen über eine Hemmung der Prenylierung wichtiger Signalmoleküle ausgelöst, was sich nicht nur auf die Funktion von Osteoklasten sondern auch auf immunkompetente Zellen auswirkt. Allerdings scheinen diese Effekte zumindest in Bisphosphonaten auch

der Grund für die Entstehung Bisphosphonat-assoziiertes Kiefernekrosen zu sein.

Schlussfolgerung: Weitere Erkenntnisse über diese zellbiologischen und pharmakologischen Prozesse könnten einen wirksamen Beitrag zu parodontal-regenerativer Forschung und dem Verständnis Bisphosphonat-assoziiertes Kiefernekrosen leisten.

Schlüsselwörter: Parodontologie; Bisphosphonate; Statine; Immunologie; Osteoklast

Zitierweise: Diehl D, Bachmann HS, Friedmann A: Statine und Bisphosphonate. Effekte bei parodontalen Entzündungen aus einem molekularen Blickwinkel. Z Zahnärztl Implantol 2020; 36: 176–182. DOI.org/10.3238/ZZI.2020.0176–0182

EINLEITUNG

Parodontitis ist eine multifaktorielle, chronisch-entzündliche Erkrankung infolge dysbiotischer Plaque-Biofilme, die durch progressive Destruktion der parodontalen Gewebe gekennzeichnet ist. Es besteht auf breiter Basis wissenschaftlicher Kon-

sens darüber, dass die Ätiologie und Pathogenese auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen dem Biofilm auf der einen und dem Immunsystem des Wirts auf der anderen Seite beruhen.

In den letzten Jahren konnten tiefgreifende Erkenntnisse über die molekular-immunologischen Prozesse und den folgenden enzymatischen Abbau von zahntragendem Bindegewebe und Alveolar-knochen gewonnen werden. Mikrobiologische und immunologische Untersuchungen haben dazu beigetragen, dass heute eine genaue Beteiligung nahezu aller zellulären und humoralen Bestandteile des Immunsystems, aber auch selbst der Zellen des parodontalen Gewebes an parodontalen und periimplantären Entzündungen bekannt sind [13, 19, 43].

Obwohl die systematische Parodontistherapie eine gut dokumentierte und aussichtsreiche Behandlungsoption darstellt, sieht sich der Zahnarzt regelmäßig mit schwer therapierbaren Zuständen konfrontiert.

Zur Unterstützung der antiinfektiösen Therapie und der parodontalen Regeneration stehen deshalb vermehrt pharmazeutische Therapeutika als Adjuvans zur mechanisch-chirurgischen Behandlung im Fokus der Wissenschaft. In der Folge sind wegen ihrer pleiotropen Effekte auf das Immunsystem die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren – auch als Statine benannt – neben lokalen und systemischen Antibiotika untersucht worden [33]. Tatsächlich attestieren Metaanalysen und systematische Reviews der adjuvanten Applikation von Medikamenten dieser Gruppe einen antiinflammatorischen und regenerationsfördernden Effekt im Rahmen der Parodontistherapie [3, 20, 32].

Stickstoffhaltige Bisphosphonate der 2. und der 3. Generation (N-BP) werden als Antiresorptiva hauptsächlich zur Behandlung von Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Osteoporose, Knochenmetastasen oder den multiplen Myelomen eingesetzt. Experimentelle Studien konnten in den letzten Jahren viele Informationen über die genaue Wirkungsweise auf die Knochenzellen, aber auch hemmende Effekte auf sonstige Zelltypen bereitstellen. Auch in Bezug auf parodontale Entzündungen konnten

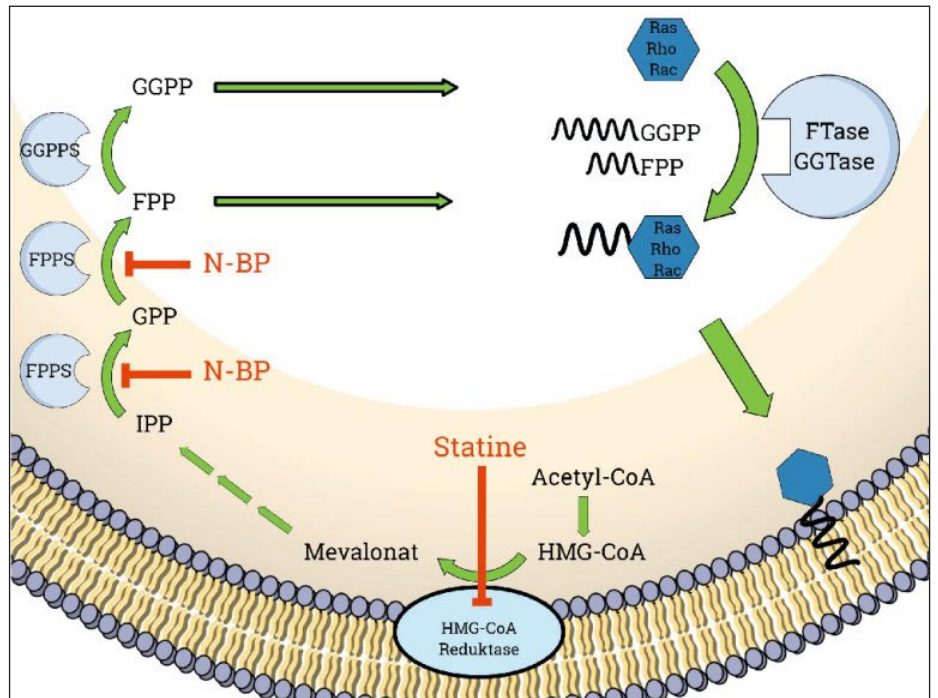


Abb. 1: Mevalonatweg und Prenylierung.

Abb. 1: Daniel Dient

für diese Wirkstoffklasse vielversprechende Ergebnisse präsentiert werden. Die positiven Effekte – bezogen auf parodontale Entzündungszustände – lassen



In Bezug auf parodontale Entzündungen konnte mit Statinen und Bisphosphonaten vielversprechende Ergebnisse präsentiert werden.



sich auf die Wirkung beider Medikamente bei der posttranslationalen Prenylierung von Proteinen zurückführen. Seit Bekanntwerden des signifikanten Einflusses, den dieser Vorgang und seine Hemmung auf unterschiedliche pathologische Prozesse hat, ist er in den vergangenen Jahren zum Ziel zahlreicher Untersuchungen der Grundlagenforschung avanciert. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über die pharmakodynamischen Grundlagen beider Medikamente in Bezug auf eine mögliche Parodontistherapie.

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Der Mevalonatweg stellt einen lebensnotwendigen Stoffwechselvorgang dar, aus dem diverse, für Zellen essenzielle, Moleküle hervorgehen. Aus Mevalonsäure werden dabei über mehrere enzymatische Reaktionen Isoprenoide hergestellt. Das primäre Endprodukt dieses Stoffwechselwegs ist Cholesterin und wird benötigt für die Herstellung von Gallensäuren und Steroidhormonen [10]. Ausgangspunkt dieses Vorgangs ist HMG-CoA, welches durch die HMG-CoA-Reduktase enzymatisch zu Mevalonsäure umgewandelt wird. Das zweite essenzielle Enzym, die Mevalonat-Kinase (MK), wandelt die Mevalonsäure direkt in Mevalonsäurephosphat um.

Einige enzymatische Reaktionen später entsteht das Produkt Geranyl-Pyrophosphat (GPP), welches mithilfe der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase in Farnesyl-Pyrophosphat (FPP) umgewandelt wird. FPP ist ein wichtiges Zwischenprodukt, da es nicht nur für die Cholesterinsynthese relevant ist, sondern auch an der sogenannten Prenylierung von Proteinen beteiligt ist.

Prenylierung beschreibt einen Vorgang, bei dem eine hydrophobe Prenylgruppe enzymatisch an ein hydrophiles Protein angehängt wird, um eine adäquate Interaktion mit der Zellmembran zu ge-

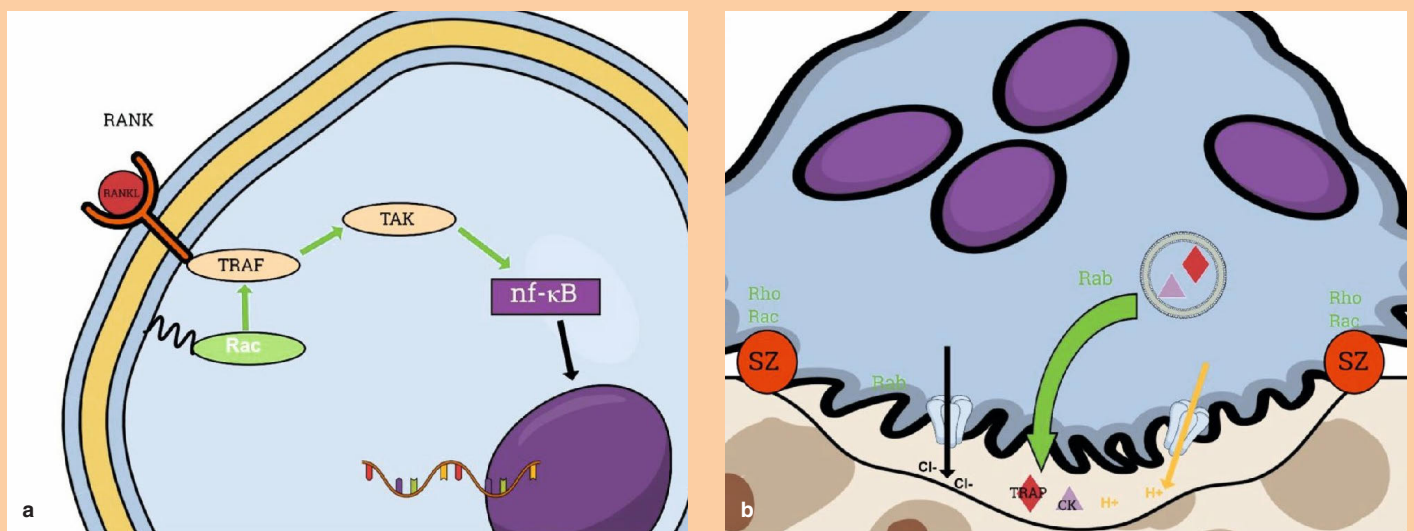


Abb. 2 a/b: Daniel Diehl

Abb. 2: Einfluss kleinerer GTPasen auf Differenzierung und Funktion von Osteoklasten. **a** Die RANKL-Bindung führt zur Aktivierung eines Rac1-abhängigen Signalwegs, der eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors $\text{nf-}\kappa\text{B}$ und die Transkription Osteoklasten spezifischer Gene zur Folge hat [37]. **b** Die Formation der „sealing zone“ (SZ) wird maßgeblich durch Rho und Rac beeinflusst. Rab-Proteine sind an der Bildung der ruffled border (RB) und am intrazellulären lysosomalen Transport von TRAP und von Kathepsin K (CK) beteiligt.

währleisten. Abhängig davon, welche Art von Prenylgruppe (Farnesyl oder Geranylgeranyl) angehängt wird, unterscheidet man zwischen der Farnesyltransferase (FTase) und einer der Geranylgeranyltransferasen (GGTase-I-III). Beispiele für die auf diese Weise modifizierten Proteine sind unter anderem, die γ -Untereinheiten der G-Protein-gekoppelten Chemokinrezeptoren, die Prostaglandinrezeptoren oder der Komplementrezeptor C5aR. Eine weitere Gruppe prenylierter Proteine stellen die kleinen GTPasen Rho, Rac, Rab und Ras dar, die essenzielle Schlüsselfunktionen für die intrazellulären Signalketten, die Proliferation und die zytoskelettale Organisation einnehmen (Abb. 1).

Prenylierung bei Entzündungen

Bakterielle Bestandteile und Toxine werden in parodontalen Geweben zunächst von „Pattern Recognition Rezeptoren“ (PRR), den Toll-like-Rezeptoren (TLR), erkannt. Bindung an diese Rezeptoren löst die Expression von proinflammatorischen Zytokinen aus, um eine adäquate Immunantwort zu etablieren [38]. Bekanntermaßen befördern indessen einige dieser Zytokine – wie IL-1 β oder TNF- α – die enzymatische Degradation des Alveolarknochens und des bindegewebigen Attachments. Die intrazelluläre Prozessie-

rung der TLR-Aktivierung ist in Monozyten und Epithelzellen abhängig von der Schalterfunktion der kleinen GTPase RhoA. Verschiedene Experimente konnten mittlerweile belegen, dass eine Blockade dieses Proteins mit einer verminderten Zytokinproduktion einhergeht [7, 36]. Doch nicht nur die Signaltransduktion der PRR ist an die Funktion kleinerer prenylierter Proteine gebunden. Auch der IL-1 Rezeptor bindet nach der Interaktion mit IL-1 β an die GTPase RhoA, um proinflammatorische Signalwege zu aktivieren und entsprechende zytoskelettale Änderungen hervorzurufen [31].

Infolge der TLR-Aktivierung werden zusätzlich große Mengen verschiedener Chemokine wie IL-8 freigesetzt, welche die Liganden für den CXCR2-Rezeptor auf der Oberfläche von polymorphkernigen Granulozyten (PMN) darstellen. Die Bindung von IL-8 führt in den PMN zur chemotaktisch gesteuerten Diapedese entlang eines Chemokingradienten. Für die nachfolgende transendotheliale Migration ins entzündete Gewebe ist ein komplexes Zusammenwirken von Adhäsionsproteinen und zytoskelettaler Reorganisation der Zellen erforderlich, welches wiederum auf eine abgestimmte, regulierende Funktion der Rho-GTPasen Rac1 und Rac2 angewiesen zu sein scheint [4].

Prenylierung und Osteoklastenfunktion

Die Rolle der prenylierten GTPasen in der Differenzierung und der Funktion von Osteoklasten ist wegen ihrer Relevanz für zahlreiche Erkrankungen sehr gut dokumentiert. Osteoklasten sind multinukleare Zellen, die aus hämatopoietischen Stammzellen im Knochenmark gebildet werden. Unter dem Einfluss von M-CSF und RANKL differenzieren die einzelligen Vorläuferzellen zu mehrkernigen Osteoklasten aus. Die proinflammatorischen Zytokine wie IL-1, TNF α und IL-17 potenzieren diesen Prozess, der bei den chronischen Entzündungsvorgängen wie einer Parodontitis den Verlust des Alveolarknochens verursacht. Auf der zellbiologischen Ebene ist erkennbar, dass bereits bei der Signaltransduktion der RANKL-RANK-Bindung die prenylierten GTPasen essenzielle Signalproteine darstellen. Beispielsweise ist Rac1, ein geranylgeranyliertes Protein, in erheblichem Maße an der Regulation des Transkriptionsfaktors $\text{nf-}\kappa\text{B}$, welcher die Expression der osteoklastenspezifischen Gene induziert, beteiligt (Abb. 2a) [37].

Um die Resorption des ortsständigen Knochens einzuleiten, reorganisieren die Osteoklasten zunächst die zytoskelettalen Actinfilamente zu einem dichten Ring, der sogenannten „sealing zone“,

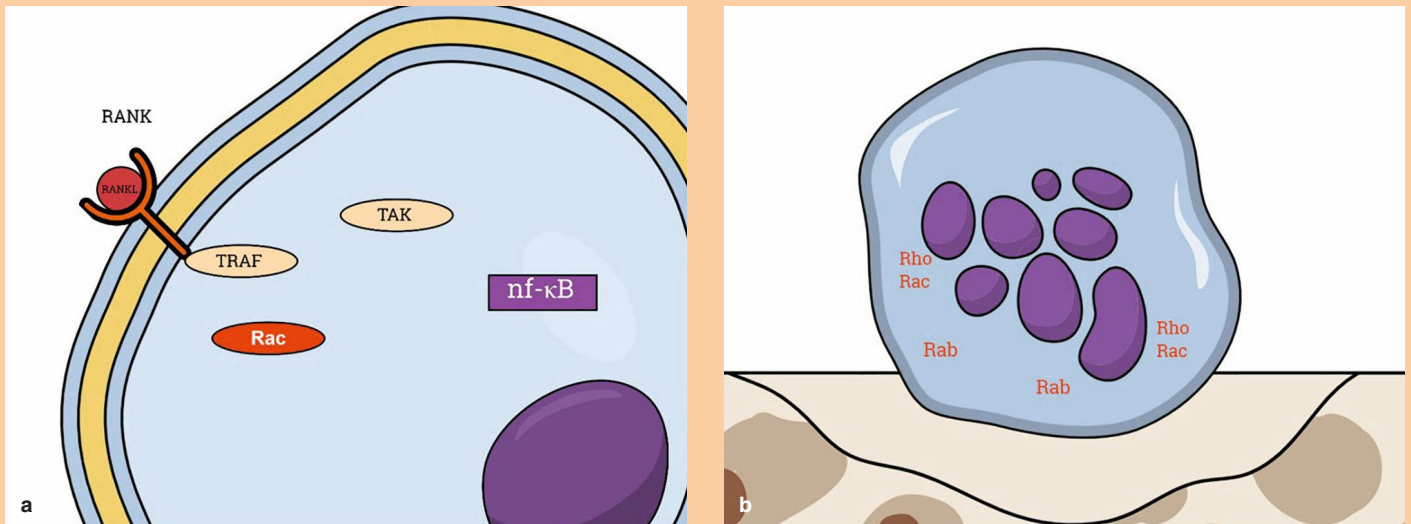


Abb. 3: Mögliche Effekte von Statinen und Bisphosphonaten auf die Differenzierung und Funktion von Osteoklasten. **a** Nicht pränylierte GTPasen können nicht mit der Zellmembran in Kontakt treten und sind somit außer Funktion, eine Signalweiterleitung der RANKL-Bindung findet nicht statt. **b** Unpränylierte GTPasen liegen im Zytosol vor. In der Folge kann keine Polarisation des Osteoklasten und keine Actinpolymerisierung zur Ausbildung der SZ erfolgen.

Abb. 3 a/b: Daniel Diehl

die der Adhäsion des Osteoklasten am Knochen dient. Nach der Ausbildung der „sealing zone“ organisiert sich der Osteoklast in 3 Bereiche: die ruffled border (RB) an der Resorptionslakune, die basolaterale Domäne und die funktionell-sekretorische Domäne. Die „sealing zone“ begrenzt somit den Umfang der Resorptionslakune.

Die RB stellt eine stark eingefaltete Region der Zellmembran dar, an der durch aktiven Transport von Ionen der pH-Wert in der Resorptionslakune abgesenkt wird, um die mineralisierten Knochenanteile aufzulösen. Organische Bestandteile werden durch Proteasen wie das Katalase K und die TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) abgebaut und über den endosomalen Transport zur funktionell-sekretorischen Domäne transportiert [16]. Da die starke Polarisierung des Osteoklasten ausschlaggebend für seine Funktion ist, bietet sich die Hemmung der Transmitter als eine Strategie gegen einen verstärkten Knochenabbau an. Tatsächlich wirkt sich eine Blockade pränylierter GTPasen der Rab-Familie inhibitorisch auf die Knochenresorption aus. Auch diese Transportprozesse unterliegen auf signifikante Art und Weise der Steuerungsfunktion kleinerer GTPasen [44].

EINFLUSS VON STATINEN

Statine sind selektive Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase. Da die HMG-CoA-Reduktase das Ausgangssubstrat für die Cholesterinsynthese bildet (Abb. 1), werden sie heute hauptsächlich bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Atheroskle-

rosenpatienten unter Statintherapie weniger Progression und klinische Entzündungszeichen als Patienten ohne Statintherapie [35]. Dies wurde anhand von Sulcusfluid beobachtet, wobei signifikant geringere IL-1 β und weit weniger Matrix-Metalloprotease-1 (MMP-1) bei Probanden unter Statintherapie gemessen wurde [2, 26]. Auch die Differenzierung hämatopoietischer Stammzellen zu Osteoklasten lässt sich den Untersuchungen zufolge durch verschiedene Statine inhibieren, wobei der Mechanismus hier auch eine ineffektive Geranylgeranylierung wichtiger Signalproteine darstellt (Abb. 3) [11, 34]. In verschiedenen in vitro und tierexperimentellen Parodontitismodellen konnte gezeigt werden, dass Simvastatin, Fluvastatin und Atorvastatin eine effektive Inhibition der RANK/RANKL-gesteuerten Osteoklastendifferenzierung bewirkten [1, 15, 25].

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen aus den randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von lokal oder systemisch angewandten Statinen als Adjuvans zur geschlossenen oder offenen Parodontistherapie. Die meisten Statine zeigten signifikant positive Effekte in Bezug auf klinische Entzündungsparameter und Knochenresorption, eine Beobachtung, die inzwischen durch zahlreiche

„
Antiinflammatorische und antiresorptive Effekte machen Statine in der Parodontologie zu einem vielversprechenden Untersuchungsziel.
 “

rose eingesetzt. Darüber hinaus wurden den Statinen von verschiedenen medizinischen Fachrichtungen weitere positive Effekte attestiert. Diese Effekte werden als pleiotrope Effekte bezeichnet [33]. Vor allem die konstatierten antiinflammatorischen und antiresorptiven Effekte machen Statine in der Parodontologie und Implantologie zu einem vielversprechenden Untersuchungsziel. Tatsächlich zeigen Paro-

Reviews und Metaanalysen positiv reevaluiert worden ist [3, 20, 24].

Obwohl es an molekularbiologischer Evidenz für die genaue Wirkung von Statinen in parodontalen Geweben mangelt, liegt die Annahme nahe, dass eine Verringerung der Verfügbarkeit der für die Prenylierung verschiedenen Signalmoleküle notwendigen Substrate FPP und GGPP für die antiinflammatorischen Effekte dieser Medikamente verantwortlich ist.

EINFLUSS VON BISPHTHOSPHONATEN

Die Bisphosphonate werden gegen ein breites Spektrum an Erkrankungen eingesetzt, die alle mit einer erhöhten Knochenresorption einhergehen, wie die Osteoporose, der Morbus Paget, das Multiple Myelom sowie die Knochenmetastasen anderer Tumorerkrankungen.

Die Stickstoffhaltigen Bisphosphonate (N-BP) verhindern durch eine selektive Inhibition der Farnesylpyrophosphatsynthese die Produktion von Farnesylpyrophosphat (FPP) auf dem Mevalonatweg. Da FPP das Substrat der Farnesylierung von Proteinen und die Vorstufe des GGPP für die Geranylgeranylierung von Proteinen darstellt, werden auf diese Weise sehr effektiv alle prenylierten Proteine in ihrer Funktion eingeschränkt. Die Folge für den Osteoklasten ist ein Zerfall der RB und der SZ, da die für die Polarisierung notwendigen GTPasen keine Interaktion mit der Zellmembran eingehen – die Knochenresorption wird unterbunden.

Vor allem wegen ihrer antiresorptiven Eigenschaften sind Bisphosphonate und die ihnen zugrundeliegende Pharmakologie auch in der Parodontologie Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die ersten Ergebnisse konnten zeigen, dass die Bisphosphonate signifikante Reduktion der Knochenresorption in vivo herbeiführen, wobei in einigen Untersuchungen auch über antiinflammatorische Effekte, wie die Reduktion proinflammatorischer Zytokine und neutrophiler Granulozyten, berichtet worden ist [5, 6, 9, 18, 30, 42]. Bisherige randomisierte, klinische Studien zur adjuvanten Wirkung von Bisphosphonaten in der Parodontitistherapie konnten diese Ergebnisse in weiten Teilen reproduzieren [17, 27–29].

Obwohl Bisphosphonate ein großes pharmakologisches Potenzial für die Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen zu haben scheinen, haben sie sich in der Praxis eher als Risikofaktor für die Entstehung von Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen (BPONJ) herausgestellt [21].

Die Diagnose BPONJ liegt gemäß der aktuellen Leitlinie vor, wenn freiliegende Knochenabschnitte über einen Zeitraum über mehr als 8 Wochen begleitet von einer Therapie mit Bisphosphonaten bestehen und keine Bestrahlung des nekrotischen Knochenabschnittes zuvor stattfand [12]. Das aktuelle pathogenetische Erklärungsmodell dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung geht von einem multifak-



Erste Studien zeigen, dass Bisphosphonate die Knochenresorption signifikant reduzieren können.



toriellen Geschehen aus. Es weist sowohl der Pharmakodynamik der Bisphosphonate als auch den lokalen Besonderheiten der oralen Hart- und Weichgewebe eine Rolle zu. Die parodontalen bzw. die endosalen Zustände einer akuten oder chronischen Inflammation stellen einen der wichtigsten ätiologischen Risikofaktoren für die Entstehung von BPONJ dar und sind laut aktueller Handlungsempfehlung vor jeder medikamentös-antiresorptiven Therapie sanierungsbedürftig [12].

Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit von 0,5–2 % werden viele N-BP vorwiegend parenteral verabreicht. Frei verfügbare Bisphosphonate werden zügig vom Knochen aufgenommen, wo die Medikamente Chelatkomplexe mit Calciumphosphat bilden. Nicht gebundene Bisphosphonate werden unverändert ausgeschieden. Pharmakologisch wirksam werden sie somit erst im sauren Milieu der osteoklastären Resorptionslakunen, wo sie gemeinsam mit den Spaltpro-

dukten der organischen Knochenmatrix in die Zelle aufgenommen werden [8, 14].

Es wird vermutet, dass, ausgelöst durch eine pH-Wert-Verschiebung ins saure Milieu in Folge parodontaler Entzündungen oder der zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe, die Bisphosphonate aus dem ortsständigen Knochen freigesetzt werden [21, 22]. Wie bereits ausgeführt, blockieren N-BP die FPP-Synthese, was zu einer Reduktion von Substrat für die Prenylierung kleiner GTPasen führt, welche in der Folge ihre Funktionalität verlieren. Während dieser Effekt in Erkrankungen mit pathologischer Knochenresorption oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen therapeutisch ist, führt er im Rahmen lokaler Infektionen oder iatrogenen Traumata möglicherweise zu einer inadäquaten Wundheilung und Infektionsabwehr der betroffenen Gewebe. Analog zu dieser Erkenntnis konnten experimentelle Studien bereits stark hemmende Wirkungen auf Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten nachweisen [23, 39–41].

Eine abschließende evidenzbasierte Bewertung der Pathogenese der BPONJ steht derzeit aus, eine ineffiziente immunologische Reaktion als Ausdruck des adversen Effekts der fehlenden Prenylierung von Signalproteinen scheint jedoch eine naheliegende Erklärung zu bieten.

DISKUSSION

Statine und Bisphosphonate üben auf die posttranslationale Prenylierung von Proteinen in unterschiedlicher Art Einfluss aus, der in einer verminderten Funktionalität essenzieller Signalproteine resultiert. Diese Signalproteine, wie die kleineren GTPasen, sind Zelltyp-spezifisch für bestimmte Prozesse der Immunantwort verantwortlich.

Die pharmakologische Einflussnahme auf diese Prozesse, ob durch Statine oder Bisphosphonate hat ein evidentestes therapeutisches Potenzial für die Parodontologie und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen. Tierexperimentelle wie auch klinische Studien konnten für beide Wirkstoffe positive Effekte als Adjuvantien im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie belegen. Vor allem die sogenannten pleiotropen Effekte der Statine sind sowohl molekular als auch klinisch gut dokumentiert. Allerdings fehlen bis

heute belastbare molekularbiologische Daten bezüglich der Effekte sowohl lokaler als auch systemisch angewandter Statine auf parodontale Zellen und die Knochenregeneration. Darüber hinaus sind bislang nicht alle verfügbaren Wirkstoffe klinisch getestet worden. Zukünftig sollten weitere Daten hinsichtlich der optimalen Darreichungsform und der Dosierung im Rahmen der systematischen Parodontitis-therapie erhoben werden [3, 24].

Obwohl sie eine den Statinen sehr ähnliche Pharmakodynamik aufweisen, neigen vor allem systemisch eingesetzte und hochdosierte N-BP nicht selten zu UAW in Form von Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen. Erschwerend für die translationale Forschung kommt hinzu, dass Parodontitiden das Risiko von BPNJ maßgeblich erhöhen, was einen systemischen Einsatz in der Therapie mindestens fraglich erscheinen lässt. Andererseits konnten klinische Untersuchungen mit lokalen Bisphosphonaten als Adjuvans zu Scaling und Root planing ähnlich positive Ergebnisse wie Statine erzielen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie erreichte die adjuvante Anwendung von 1%-Alendronatgel signifikante Verbesserung des parodontalen Heilungsverlaufs [27, 29]. Um die antiresorptiven Effekte von Bisphosphonaten für parodontale Defekte nutzbar zu machen, sollte das Risiko von Kiefernekrosen und die Pharmakokinetik bei lokaler Anwendung in zukünftigen Studien evaluiert werden.

FAZIT

Studien in Bezug auf resorptive oder inflammatorische Erkrankungen konnten bereits in der Vergangenheit das enorme therapeutische Potenzial von Statinen und Bisphosphonaten ergründen. Allerdings fehlen in der Parodontitistherapie die verlässlichen experimentellen Studien, die die Zusammenhänge zwischen der Proliferierung und der Parodontitis untersuchen. Weitere Erkenntnisse, nicht nur über die biologischen Grundlagen dieser Vorgänge, sondern auch über Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Statinen und Bisphosphonaten, werden in Zukunft zur Entwicklung effektiver, antiresorptiver Medikamente als Adjuvantien in der systematischen Parodontitistherapie beitragen können.

Interessenkonflikte: Der Autor Daniel Diehl gibt an, dass im Zusammenhang mit seinem Beitrag und außerhalb des eingereichten Artikels keine Interessenkonflikte bestehen. Die Co-Autoren Prof. Dr. med. Hagen S. Bachmann und Prof. Dr. Anton Friedmann geben an, dass sowohl zur eingereichten Arbeit als auch außerhalb dieser keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- 1 _ Araújo RF d J, Souza TO, Moura de LM et al.: Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PLOS ONE* 2013; 8: e75322
- 2 _ Ari VC, Ilarslan YD, Erman B et al.: Statins and IL-1, IL-10, and MPO levels in gingival crevicular fluid: preliminary results. *Inflammation* 2016; 39: 1547–1557
- 3 _ Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos et al.: Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. *J Periodontol Res* 2018; 53: 267–287
- 4 _ Bokoch GM: Regulation of innate immunity by Rho GTPases. *Trends in cell biology* 2005; 15: 163–171
- 5 _ Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R: Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J periodontol* 1992; 63: 825–830
- 6 _ Buduneli E, Vardar S, Buduneli N et al.: Effects of combined systemic administration of low dose doxycycline and alendronate on endotoxin induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2004; 75: 1516–1523
- 7 _ Chen L-Y, Zuraw BL, Liu F-T, Huang S, Pan ZK: IL-1 receptor-associated kinase and low molecular weight GTPase RhoA signal molecules are required for bacterial lipopolysaccharide-induced cytokine gene transcription. *J Immunol* 2002; 169: 3934–3939
- 8 _ Cremers S, Papapoulos S: Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 42–49
- 9 _ Duarte PM, Assis de DR, Casati MZ, Sillum AW, Sallum EA, Nociti FH J: Alendronate may protect against increased periodontitis related bone loss in estrogen deficient rats. *J Periodontol* 2004; 75: 1196–1202
- 10 _ Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430
- 11 _ Grasser WA, Baumann AP, Petras FS et al.: Regulation of osteoclast differentiation by statins. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3: 53–62
- 12 _ Grötz KA, Piesold J, Al-Nawas B: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *AWMF online* 2012; 4: www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/007-091L_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf (letzter Zugriff 28.07.2020)
- 13 _ Hajishengallis G: Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology* 2014; 35: 3–11
- 14 _ Roelofs AJ, Thompson K, Ebetina FH, Rogers MJ, Coxon FP: Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2950–2960
- 15 _ Jin J, Zhang X, Lu Z et al.: Simvastatin inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis and reduces alveolar bone loss in experimental periodontal disease. *J Periodontal Res* 2014; 49: 518–526
- 16 _ Lacombe J, Karsenty G, Ferron M: Regulation of lysosome biogenesis and functions in osteo-

- clasts. *Cell Cycle* 2013; 12: 2744–2752
- 17 _ Lane N, Armitage GC, Loomer P et al.: Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12 month, randomized, placebo controlled study. *J Periodontol* 2005; 76: 1113–1122
- 18 _ Menezes AMA, Rocha FAC, Chaves HV, Carvalho CBM, Ribeiro RA, Brito GAC: Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005; 76: 1901–1909
- 19 _ Meyle J, Chappel: Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000, 2015; 69: 7–17
- 20 _ Meza-Mauricio J, Soto-Penalzo D, Penarrocha-Oltra D, Montiel-Company JM, Peruzzo DC: Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations* 2018; 22: 2413–2430
- 21 _ Otto S, Pautke C, Opelz C et al.: Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 2837–2845
- 22 _ Otto S, Ziebart T: Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose: Pathogenese und Prävention. *Der MKG-Chirurg* 2013; 2: 97–100
- 23 _ Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C: The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes—in vitro study. *Clin Oral Invest* 2012; 16: 87–93
- 24 _ Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinte P, Benkirane-Jessel N, Huck O: Contribution of statins towards periodontal treatment: a review. *Mediators of inflammation* 2019. www.hindawi.com/journals/mi/2019/6367402/ (letzter Zugriff am 28.07.2020)
- 25 _ Pokhrel NK, Kim Y-G, Kim J-Y, Kim H-H, Lee Y: Fluvastatin inhibits osteoclast differentiation and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced alveolar bone erosion in mice. *J Periodontol* 2017; 88: 390–398
- 26 _ Poston CJ, Pierce TC, Li Y et al.: Statin intake is associated with MMP 1 level in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Oral diseases* 2016; 22: 438–444
- 27 _ Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Naik SB: 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84: 307–315
- 28 _ Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME: Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *J Periodontol* 2004; 75: 1579–1585
- 29 _ Sharma A, Pradeep A: Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83: 11–18
- 30 _ Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, Iwayama Y, Luan Q: Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally induced peri implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 109–114
- 31 _ Singh R, Wang B, Shirvaikar A et al.: The IL-1 receptor and Rho directly associate to drive cell activation in inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 1561–1570
- 32 _ Sinjab K, Zimmo N, Lin G-H, Chung M-P, Shaikh L, Wang H-L: The effect of locally delivered statins on treating periodontal intrabony defects: a systematic review and meta analysis. *J Periodontol* 2017; 88: 357–367
- 33 _ Sirtori CR: The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3–11
- 34 _ Staal A, Frith JC, French MH et al.: The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG CoA reductase activity. *JBM* 2003; 18: 88–96

- 35 _Subramanian S, Emami H, Vucic E et al.: High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2382–2391
- 36 _Teusch N, Lombardo E, Eddleston J, Knaus UG: The low molecular weight GTPase RhoA and atypical protein kinase C are required for TLR2-mediated gene transcription. *J Immunol* 2004; 173: 507–514
- 37 _Touaitahuata H, Blangy A, Vives V: Modulation of osteoclast differentiation and bone resorption by Rho GTPases. *Small GTPases* 2014; 5: e28119
- 38 _Uehara A, Takada H: Functional TLRs and NODs in human gingival fibroblasts. *J Dental Res* 2007; 86: 249–254
- 39 _Walter C, Klein MO, Pabst A, Al-Nawas B, Duschner H, Ziebart T: Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 35–41
- 40 _Walter C, Pabst A, Ziebart T, Klein MO, Al-Nawas B: Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro. *Oral Diseases* 2011; 17: 194–199
- 41 _Walter C et al.: Influence of Different Bisphosphonates on Keratinocytes, HUVEC, Fibroblasts and Osteoblasts in-vitro. *Bone* 2010; 58
- 42 _Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG et al.: Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol Res* 1994; 29: 35–40
- 43 _Yucel-Lindberg T, Båge T: Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 2013. 15
- 44 _Zhao H, Laitala-Leinonen T, Parikka V, Väänänen HK: Downregulation of small GTPase Rab7 impairs osteoclast polarization and bone resorption. *J Biol Chem* 2001; 276: 39295–39302



Foto: Kay Gropp/UWH

→ **DANIEL DIEHL**

Doktorand (Ph.D.) und Weiterbildungsassistent, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung für Parodontologie
 Universität Witten/Herdecke
Daniel.Diehl@uni-wh.de



Foto: privat

→ **PROF. DR. ANTON FRIEDMANN**

Lehrstuhlinhaber und Abteilungsleiter
 Abteilung für Parodontologie
 Universität Witten/Herdecke
Anton.Friedmann@uni-wh.de



Foto: privat

→ **PROF. DR. MED. HAGEN S. BACHMANN**

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie,
 Universität Witten/Herdecke
Hagen.Bachmann@uni-wh.de