

# Anwendung von lokal applizierter Hyaluronsäure während einer dreimonatigen Initialbehandlung

Pia-Merete Jervøe-Storm, Xu Yi, Irina Kostjoutchenko, Rolf Fimmers, Rolf Nolden, Matthias Frentzen

In dieser Studie sollte die Wirkung von Hyaluronsäure als Adjuvans zu Scaling und Wurzelglättung untersucht werden. Zwanzig Patienten mit einer chronischen Parodontitis wurden in die Untersuchung einbezogen. Als Kontrollgruppe (KG) dienen die Zähne des ersten und dritten Quadranten, als Testgruppe (TG) die Zähne des zweiten und vierten Quadranten. Alle Zähne wurden viermal mit Handinstrumenten im Abstand von 14 Tagen instrumentiert. In der TG wurde zusätzlich subgingival Hyaluronsäure als Gel injiziert. Es wurden Plaqueindex (PII), die Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR) und der Sulkusblutungsindex (SBI) sowie Sondierungstiefen (ST), Rezessionen, der Attachmentverlust und Lockerungsgrade ermittelt. Zu Versuchsbeginn konnte kein Unterschied hinsichtlich PII, SBI, SFFR, ST und Attachmentverlust zwischen TG und KG festgestellt werden. Im Rahmen der Behandlung wurde eine Verbesserung aller klinischen Parameter in den Versuchs- und Kontrollbereichen beobachtet ( $p < 0,001$ ). Die TG zeigte aufgrund der Veränderung der SFFR-Werte eine Tendenz zu einer schnelleren Reduktion des Entzündungsgrades ( $p < 0,001$ ). In der TG konnte weniger Blutung bei Sondierung als in der KG festgestellt werden. Weitere Studien müssen abklären, ob diese Tendenz bestätigt werden kann.

**Indizes** Parodontitis, Initialbehandlung, Hyaluronsäure, Entzündung, komplementäre Therapie, Wundheilung

## Einleitung

Bezüglich Ätiologie und Pathogenese wird die chronische Parodontitis als infektiöse Erkrankung definiert. Im Fokus einer kausalen Therapie steht daher die Beeinflussung der mikrobiellen Komponente. Wenn die Aktivität der subgingivalen parodontopathogenen Mikroorganismen von der Abwehr des Wirtes nicht wirksam kontrolliert werden kann, kommt es zu qualitativen und quantitativen Veränderungen im subgingivalen Biofilm, die den Abbau parodontaler Strukturen direkt durch verschiedene bakterielle Stoffwechselprodukte und/oder indirekt

durch überschießende Abwehrreaktionen des Körpers verursachen<sup>1</sup>.

Eine systematische Parodontitisbehandlung beinhaltet unter anderem eine effektive supra- und subgingivale Plaqueentfernung. Bei den meisten Patienten kann die Parodontitis ausschließlich durch eine Plaquereduktion erfolgreich behandelt werden. Allerdings wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt, dass eine Elimination parodontopathogener Mikroorganismen mit rein mechanischen Methoden nicht möglich ist<sup>2,3</sup>.

Daher werden – sofern die klinischen Symptome das erfordern – komplementäre Mittel eingesetzt. Das

Spektrum reicht von desinfizierenden Agenzien und Antiseptika bis hin zur systemischen Gabe von Antibiotika und Chemotherapeutika<sup>4-6</sup>. Außerdem werden zur Modulation der Entzündungsreaktion u. a. nichtsteroidale Antiphlogistika bzw. lokale Glukokortikosteroide eingesetzt<sup>7</sup>.

Hyaluronsäure ist ein natürliches Polysaccharid, das zur Gruppe der Glykosaminoglykane gehört<sup>8</sup>. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der bindegewebigen Matrix der Gingiva. In Verbindung mit anderen Proteoglykanen und Kollagen trägt sie zur Stabilität und Elastizität der extrazellulären Matrix im Bindegewebe bei<sup>9,10</sup>. Ihre Hauptfunktion besteht darin, den Wassergehalt der extrazellulären Matrix im Bindegewebe und die Passage von Substanzen in das Interstitium zu regulieren<sup>11</sup>. Dieser Effekt verhindert Ödeme, die leicht bei Entzündungen und Verletzungen entstehen. Außerdem hat Hyaluronsäure geweberegenerierende, heilungsfördernde und entzündungshemmende Funktionen. Eine antiinfektiöse Funktion wird der Hyaluronsäure ebenfalls zugesprochen<sup>12</sup>. Hyaluronsäure stimuliert Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen, um eine Destruktion der extrazellulären Matrix der Gingiva zu vermindern. Außerdem hemmt Hyaluronsäure den TNF- $\alpha$  und seine Rezeptoren<sup>13</sup>. Bei einer supragingivalen Applikation von Hyaluronsäure als Ergänzung zur supragingivalen Plaqueentfernung konnte eine signifikante Reduktion des Sulkusblutungsindex sowie eine Rötung und Schwellung der Gingiva gefunden werden<sup>14</sup>.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung einer subgingivalen Applikation von Hyaluronsäure als Adjuvans zu Scaling und Wurzelglättung zu untersuchen.

## Material und Methode

In die Studie wurden 20 Patienten im Alter von 28 bis 70 Jahren mit einer chronischen Parodontitis einbezogen. Die Diagnose „chronische Parodontitis“ wurde anhand von vorhandenen Röntgenaufnahmen gestellt. In jedem Quadranten sollten mindestens zwei Sondierungstiefen größer oder gleich 5 mm vorliegen. Patienten mit bekannten Allergien, Diabetes mellitus, Schwangerschaft oder systemischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Patienten, die sechs Monate zuvor Antibiotika eingenommen hatten, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Bei jedem Patienten wurden

die Prämolaren und Molaren des ersten und dritten Quadranten der Kontrollgruppe und die Prämolaren und Molaren des zweiten und vierten Quadranten der Testgruppe zugeordnet. Inzisivi und Canini wurden aufgrund einer möglichen überlappenden Einwirkung der Hyaluronsäure zwischen den Quadranten nicht bewertet. Die Ausgangswerte der klinischen Indizes unterschieden sich zwischen Kontroll- und Testseite nur in der Größenordnung der anzunehmenden Messfehler. Eine „Rechts-/links“-Asymmetrie der Ausgangsbefunde konnte nicht beobachtet werden (Tab. 1).

In der ersten Sitzung wurden an je sechs Punkten pro Zahn die Sondierungstiefen gemessen. Dann wurde in jedem Quadranten je Zahn die Fläche mit der höchsten Sondierungstiefe an je zwei Prämolaren und Molaren als Untersuchungsfläche ausgewählt. Am ersten, 42. und 84. Tag wurden Sondierungstiefen (ST), Rezessionen, Attachmentverlust und Lockerungsgrade ermittelt. Der Plaqueindex (PII) nach *Silness und Loe*<sup>15</sup>, die Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR) und der Sulkusblutungsindex (SBI) nach *Mühlemann*<sup>16</sup> wurden am ersten, siebenten, 14., 21., 28., 35., 42. und 84. Tag erhoben. Die SFFR wurde mit dem Periotron<sup>®</sup>-Verfahren bestimmt<sup>17</sup>. Zur Reduktion möglicher Messfehler bei dieser empfindlichen Messtechnik wurden Mittelwerte von je acht Testflächen der Test- bzw. Kontrollseite gebildet<sup>18</sup>. Alle Patienten wurden in vier Sitzungen (Tag 1, 14, 28 und 42) mit supra- und subgingivalem Scaling und einer Wurzelglättung aller Zähne mit Handinstrumenten im Sinne einer systematischen Parodontaltherapie behandelt. Somit wurden alle Zähne viermal im Abstand von 14 Tagen instrumentiert. In der Testgruppe wurde am ersten, siebenten, 14., 21., 28., 35. und 42. Tag zusätzlich subgingival ein kommerziell erhältliches 0,2%iges Hyaluronsäurepräparat (Gengigel<sup>®</sup>, Merz Dental, Lütjenburg) in Gelform instilliert. Der zeitliche Ablauf der Behandlung kann aus Tabelle 2 entnommen werden.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte auf SAS-Basis. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde für alle Parameter vorgenommen; das Signifikanzniveau für nichtparametrische Tests lag bei  $p < 0,05$ . Die statistische Einheit war der Patient mit je einem zum Teil gemittelten Datensatz für die Test- und Kontrollseite.

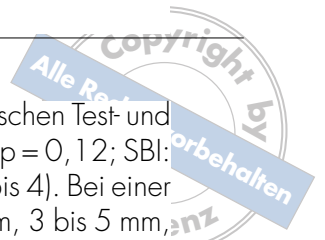


**Tabelle 1**      Daten der Test- und Kontrollgruppe am ersten Tag

|                | PII  | SBI | SFFR [U] | ST [mm] | CAL [mm] |
|----------------|------|-----|----------|---------|----------|
| Testgruppe     | 1,75 | 3,2 | 49,83    | 3,8     | 3,9      |
| Kontrollgruppe | 1,5  | 3,1 | 43,02    | 3,7     | 3,8      |

**Tabelle 2**      Zeitlicher Ablauf der Untersuchung

| Sitzung                        | 1 | 2 | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  |
|--------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|
| Tag                            | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 84 |
| Anamnese und Befunderhebung    | x |   |    |    |    |    |    |    |
| PII, SBI, SFFR                 | x | x | x  | x  | x  | x  | x  | x  |
| ST, AV, Rezessionen, Lockerung | x |   |    |    |    |    | x  | x  |
| Scaling/<br>Wurzelglättung     | x |   | x  |    | x  |    | x  |    |
| Hyaluronsäure-<br>applikation  | x | x | x  | x  | x  | x  | x  |    |



## Ergebnisse

Der klinische Erfolg der systematisch betriebenen Initialtherapie wurde bei allen Patienten deutlich (Abb. 1a bis g). Es traten weder objektive noch subjektive Nebenwirkungen auf.

Die Datensätze der Versuchs- und Kontrollseiten wiesen am Tag 1 vergleichbare Werte bezüglich der parodontalen Entzündungsparameter auf (Abb. 2 und 3). Im Verlauf der dreimonatigen Behandlungszeit konnte eine Verbesserung aller klinischen Parameter beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Diese Entwicklung verlief im Test- wie im Kontrollbereich fast gleichartig (Abb. 2 und 3). Es konnte kein Unter-

schied der klinischen Ergebnisse zwischen Test- und Kontrollseiten festgestellt werden (ST:  $p = 0,12$ ; SBI:  $p = 0,14$ ; SFFR:  $p = 0,39$ ) (Abb. 2 bis 4). Bei einer Einteilung der ST in Intervalle ( $< 3$  mm, 3 bis 5 mm,  $> 5$  mm) ergab sich insgesamt in beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchung eine Verschiebung der ST in Richtung niedrigerer Taschentiefen. Abbildung 4 zeigt diesen Verlauf in einer zusammenfassenden Darstellung für alle Test- und Kontrollbereiche. Es konnte jedoch ein schnellerer Rückgang der Sulcus-Fluid-Flow-Rate (s. Abb. 3) in den Testquadranten als in den Kontrollquadranten ( $p < 0,001$ ) beobachtet werden.

Abb. 1a bis g Patientinnenbeispiel (64-jährige Patientin): Chronische Parodontitis, klinischer Zustand am ersten und 84. Tag sowie initialer Röntgenbefund. Furkationsbeteiligung bei den Zähnen 16, 14, 26, 27, 36 und 37; vertikale Knochentaschen bei den Zähnen 14, 21, 25, 27, 37, 36, 35, 34, 33 und 44. Nach der Initialtherapie konnte generell eine Verbesserung des klinischen Status festgestellt werden. Eine Restentzündung ist noch am Zahn 21 zu beobachten. Der Mittelwert der Sondierungstiefen betrug zu Behandlungsbeginn 4,0 mm, am letzten Tag 3,7 mm.



Abb. 1a Initialer Röntgenbefund.



Abb. 1b bis d Fotostatus vor Behandlungsbeginn.



Abb. 1e bis g Fotostatus nach Abschluss der Behandlung.

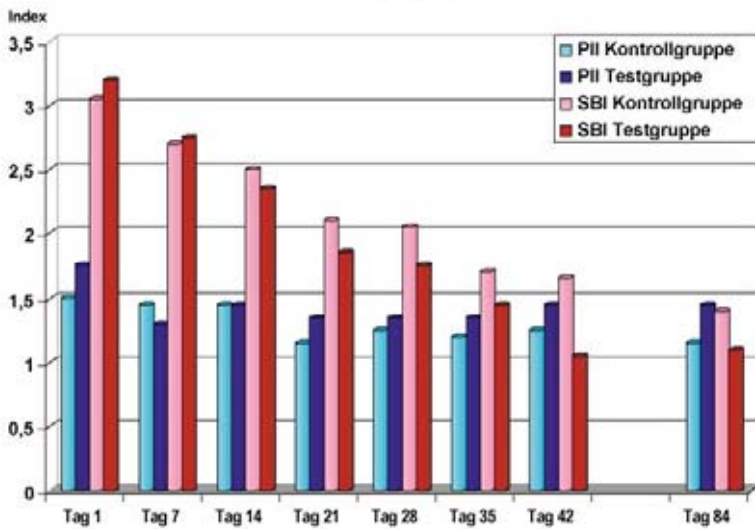


Abb. 2 Plaqueindex (PII) und Sulkusblutungsindex (SBI): Eine Verbesserung der klinischen Werte konnte sowohl bei PII als auch bei SBI beobachtet werden. In den Testquadranten zeigte sich eine Tendenz zu einer reduzierten Blutungsneigung (n = 20).

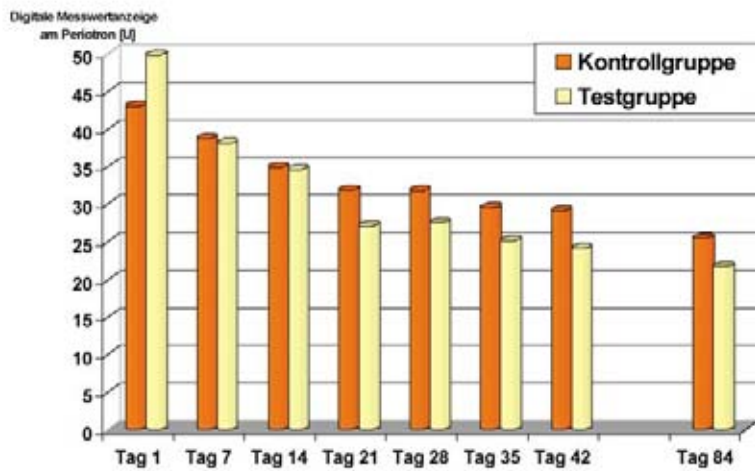


Abb. 3 Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR): In beiden Gruppen konnte eine Verbesserung der SFFR beobachtet werden. Analog zum SBI war in den Testquadranten eine Tendenz zu einer verringerten SFFR festzustellen (n = 20).

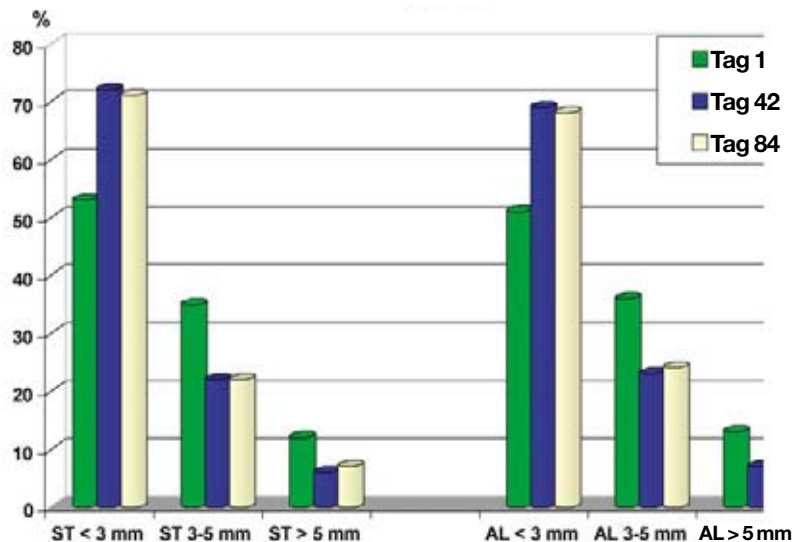


Abb. 4 Sondierungstiefen (ST) und Attachmentverlust (AL): Im Verlauf der dreimonatigen Behandlungszeit ergab sich in beiden Gruppen eine Verschiebung der ST sowie des AL hin zu günstigeren Werten (n = 20).

## Diskussion

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde ein „Split-mouth“-Design gewählt. Der Vorteil dieses Versuchsaufbaus besteht darin, dass jeder Patient auch als eigene Kontrolle dient.

Nach der Initialbehandlung konnte ein insgesamt verbesserter Zustand des Parodonts erzielt werden. Dies bestätigt den allgemein anerkannten positiven Effekt einer systematischen Patientenbetreuung<sup>19-21</sup>. Im Gegensatz zu einer Untersuchung von Pagnacco et al.<sup>14</sup> führte die Anwendung des Hyaluronsäuregels als Ergänzung zur mechanischen Therapie gegenüber dem alleinigen Scaling und der Wurzelglättung nur bedingt zu verbesserten Ergebnissen. In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit einer Gingivitis eine signifikante Reduktion des Sulkusblutungsindex sowie eine Verringerung von Rötung und Schwellung in der mit Hyaluronsäure behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe gefunden werden. Eine denkbare Erklärung könnte sein, dass die Hyaluronsäure eher einen Effekt im Bereich der supraalveolären Weichteilgewebe und weniger im Bereich des Desmodonts ausübt. Möglicherweise ist die Beobachtungszeit von drei Monaten zu kurz, um ausgeprägtere Veränderungen im Bereich des Desmodonts feststellen zu können. Die in unserer Studie beobachteten günstigen, aber nicht signifikanten Effekte im Hinblick auf eine niedrigere Blutungstendenz bei Sondierung und eine niedrigere Sulcus-Fluid-Flow-Rate schließen eine moderate adjuvante Wirkung des getesteten Präparats jedoch nicht aus.

## Schlussfolgerungen

Hinsichtlich der klinischen Ergebnisse konnte zwischen den Test- und Kontrollseiten kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Es konnten jedoch eine geringere Blutung bei Sondierung und eine schnellere Reduktion der Sulcus-Fluid-Flow-Rate in den Testquadranten im Vergleich zu den Kontrollquadranten festgestellt werden. Aufgrund dieser Tendenz kann die Anwendung von Hyaluronsäure im Rahmen der Parodontistherapie als unterstützende Maßnahme akzeptiert werden. Weitere langfristig angelegte Studien müssen sich allerdings mit dieser Fragestellung auseinandersetzen, um die gefundenen Tendenzen zu bestätigen.

## Literatur

1. Dahlén G: Role of suspected periodontopathogens in microbiological monitoring of periodontitis. *Adv Dent Res* 1993; 7: 163-174.
2. Bollen CML, Quirynen M: Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol* 1996; 67: 1143-1158.
3. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikanwa I: Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 1999; 70: 574-580.
4. Fine DH: Chemical agents to prevent and regulate plaque development. *Periodontology* 2000 1995; 8: 87-107.
5. Addy M: Antiseptics in periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (Hrsg.): *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Munksgaard, Copenhagen 1998.
6. Magnusson I: Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19: 953-956.
7. Müller HP: *Parodontologie: 33 Tabellen*. Thieme, Stuttgart - New York 2001, S. 218-219.
8. Jahn M: Die Rolle des oxidativen Hyaluronsäure-Abbaus bei Rheumatoider Arthritis. Diss., Bayreuth 1999.
9. Dahllöf G, Modéer T, Reinhold FP, Wikström B, Hjerpe A: Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin induced gingival overgrowth. *J Periodont Res* 1986; 21: 13-21.
10. Tammi R, Tammi M, Häkkinen L, Larjarva H: Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 219-223.
11. Stamenkovic I, Aruffo A: Hyaluronic acid receptors. *Methods in Enzymology* 1994; 245: 195-216.
12. Pirnaza P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW: Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 1999; 70: 370-374.
13. Rosier RN, O'Keefe RJ: Hyaluronic acid therapy. *Instructional Courses Lectures* 2000; 49: 495-502.
14. Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C, Poma A: Double-blind clinical trial vs. placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Attualità Terapeutica Internazionale* 1997; 15: 1-7.
15. Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy. II: Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
16. Mühlemann HR, Son S: Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 15: 107-113.
17. Egelberg J: Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. *Odontol Rev* 1964; 15: 381-398.
18. Stewart JE, Christenson PD, Maeder LA, Palmer MA: Reliability of filter-strip sampling of gingival crevicular fluid for volume determination using the periotron. *J Periodont Res* 1993; 28: 227-230.
19. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL jr., Socransky SS: The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-334.

20. Lindemann C, Pfister W, Wutzler P, Gängler P: Mikrobiologische Parameter bei Parodontitis marginalis unter Lokaltherapie. *Dtsch Stomatol* 1991; 41: 30-34.
21. Darby IB, Mooney J, Kinane DF: Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 796-805.

Dr. Pia-Merete Jervøe-Storm  
Dr. Irina Kostoutchenko  
Prof. Dr. Rolf Nolden  
Prof. Dr. Matthias Frentzen  
Universität Bonn  
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten  
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie  
Welschnonnenstraße 17  
53111 Bonn

Dr. Xu Yi  
Universität Bonn  
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten  
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie  
Welschnonnenstraße 17  
53111 Bonn

DAAD-Stipendiatin  
Dental School  
Huaxi Medical Centre of the Sichuan University  
Chengdu  
Sichuan 610041  
VR China

Dr. Dipl.-Math. Rolf Fimmers  
Medizinische Einrichtungen der Universität Bonn  
Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und  
Epidemiologie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn

Bitte richten Sie Ihre Korrespondenz an Frau  
Dr. Pia-Merete Jervøe-Storm.  
E-Mail: storm@uni-bonn.de





# Locally Applied Hyaluronic Acid During a Three-Month Initial Therapy

Pia-Merete Jervøe-Storm, Xu Yi, Irina Kostoutchenko, Rolf Fimmers, Rolf Nolden, Matthias Frentzen

In this study the use of hyaluronic acid during initial periodontal therapy was investigated. Twenty patients with periodontitis were included in the study. The teeth of quadrants 1 and 3 were used as the test group (TG). The teeth of quadrants 2 and 4 served as the control group (CG). All teeth were treated four times with scaling and root planing using hand instruments. In the TG a gel containing hyaluronic acid was applied subgingivally. At day 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42 and 84, plaque index, sulcus fluid flow rate (SFFR), sulcus bleeding index, probing depths and attachment loss were monitored. Regarding the clinical findings, no difference between the groups could be found ( $p > 0.05$ ). During the treatment, an improvement of all clinical parameters was seen. In the TG a tendency for reduction of inflammation based on SFFR was noticed. In the TG less bleeding on probing was seen compared to the findings of the CG. No adverse effects could be found. Further studies are needed to assess the effects on the SFFR rates.

**Key words** Periodontitis, initial therapy, hyaluronic acid, inflammation, adjunctive periodontal therapy, wound healing management