

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg

Abgesichertes Wissen zur Assoziation der Parodontitis mit Frühgeburt,  
Herz-Kreislaufkrankung und Diabetes mellitus

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Michael Wiedemann  
Schongau  
2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl Sterzik

2. Berichterstatter: PD Dr. Burkhard Manfras

Tag der Promotion: 20. November 2008

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methodik</b>	<b>3</b>
2.1 Literatursuche	3
2.2 Die Entwicklung	5
2.3 Die Datensynthese	5
2.4 Heterogenität in Metaanalysen - die Statistik I2 bei Cochrane	7
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen - Frühgeburt, Abort, Gestose, niedriges Geburtsgewicht</b>	<b>9</b>
3.1.1 Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?	9
3.1.2 Wie häufig ist Parodontitis?	9
3.1.3 Beeinflusst die Schwangerschaft den Verlauf einer Parodontitis?	10
3.1.4 Wie häufig ist eine Frühgeburt?	10
3.1.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Frühgeburt	10
3.1.6 Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen	11
3.1.6.1 Evidenz aus tierexperimentellen Studien	11
3.1.6.2 Evidenz aus mikrobiologischen Studien	12
3.1.6.3 Evidenz aus Fallkontrollstudien	12
3.1.6.4 Evidenz aus epidemiologischen Studien	13
3.1.6.5 Evidenz aus Übersichten	14
3.1.6.6 Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien	15
<b>3.2 Parodontitis und Herz-Kreislaufkomplikationen – Herzinfarkt, CVD</b>	<b>21</b>
3.2.1 Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?	21
3.2.2 Wie häufig ist Parodontitis in der Risikoklientel?	21
3.2.3 Beeinflusst die CVD den Verlauf einer Parodontitis?	21
3.2.4 Wie häufig ist eine Herz-Kreislauf-Erkrankung?	21
3.2.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Herz-Kreislauf-Erkrankung	22
3.2.6 Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und CVD	22
3.2.6.1 Evidenz aus tierexperimentellen Studien	23
3.2.6.2 Evidenz aus mikrobiologischen Studien	23

3.2.6.3	Evidenz aus in-vitro Studien	24
3.2.6.4	Evidenz aus epidemiologischen Studien	25
3.2.6.5	Evidenz aus Interventionsstudien	27
<b>3.3</b>	<b>Parodontitis und Diabetes mellitus</b>	<b>29</b>
3.3.1	Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?	29
3.3.2	Wie häufig ist Parodontitis in der Risikoklientel?	29
3.3.3	Beeinflusst Diabetes den Verlauf einer Parodontitis?	29
3.3.4	Wie häufig ist Diabetes mellitus?	30
3.3.5	Ätiologie und Risikofaktoren von Diabetes mellitus	31
3.3.6	Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und Diabetes	31
3.3.6.1	Evidenz aus Tierexperimenten	31
3.3.6.2	Evidenz aus mikrobiologischen Studien	31
3.3.6.3	Evidenz aus epidemiologischen Studien	33
3.3.6.4	Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien	35
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ACP	American College of Physicians
AGE	Advanced Glycation End Products
BMI	Body Mass Index
BOP	Bleeding on Probing
β-Blocker	Beta-Adrenozeptorenblocker
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Konfidenzintervall
CIMT	Arteria Carotis Intima Media Thickness
CRD	Centre for Reviews and Dissemination, York UK
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBD	Evidence Based Dentistry
EbM	Evidenz basierte Medizin
EBMR	Evidence Based Medicine Reviews
GCF	Gingival Crevicular Fluid/ Sulkusflüssigkeit
GI	Gingivaindex
GIN	Guidelines International Network
GTR	Guided Tissue Regeneration/ gesteuerte Geweberegeneration
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICTP	Pyridinoline cross-linked carboxyterminal Telopeptide
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
ITT	Intention to Treat
LBW	Low Birth Weight
N	Fallzahl
NNT	Number Needed to Treat
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction/ Polymerasekettenreaktion

PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
PI	Plaqueindex
PLBW	Preterm Low Birth Weight/ Frühgeburt mit Untergewicht
PTB	Preterm Birth/ Frühgeburt
p-Wert	p = probability
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	relatives Risiko
RRR	relative Risikoreduktion
SGA	Small for Gestational Age
SRP	Scaling und Root Planing
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TOHP	Trials of Hypertension Prevention
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference
WPH	Wider Public Health

## 1. Einleitung

Alle angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Gewebes, das den Zahn umgibt (Parodontium) und ihn hält, werden als parodontale Krankheiten (Parodontitis, periodontal disease, periodontitis) definiert. Diese Erkrankungen können entwicklungsgeschichtlich, entzündlich, traumatisch, neoplastisch genetisch oder durch Stoffwechselveränderungen bedingt sein. Das Zahnfleisch kann betroffen sein, aber auch die parodontalen Fasern (Sharpey-Fasern), der Zahnzement und der Alveolarknochen. Es gibt zwei Hauptformen:

(1) Gingivitis, eine Entzündung des Zahnfleisches um die Zähne herum, die nicht zu einer Lockerung des parodontalen Attachments führt. Dies ist eine sehr häufige Veränderung und betrifft ca. 90% der Weltbevölkerung. Gingivitis, als mildeste Form der Parodontitis wird verursacht durch einen bakteriellen Biofilm (dentale Plaque).

(2) Parodontitis ist der seltenere Fall, bei dem die Gingivitis zu einer parodontalen Erkrankung mit Inflammation und Destruktion des den Zahn umgebenden Gewebes inklusive des alveolären Knochens fortschreitet. Parodontitis wird als wesentlicher Grund des Zahnverlustes im Erwachsenenalter gesehen [10, 45, 148].

Die klinische Progression der Parodontitis ist nicht chronisch kontinuierlich, und der Verlauf ist auch nicht vorhersagbar. Es gibt seltenere Fälle der schnellen Gewebeerstörung von jährlich 3 mm oder mehr. Es können Perioden der teilweisen Regeneration auftreten und auch lange Phasen des Stillstands der "Erkrankung" [10].

Parodontitis wird verstanden als komplexe Interaktion einer bakteriellen Infektion und der Antwort des Gewebes, das sehr oft durch Verhaltensfaktoren wie Rauchen etc. modifiziert wird. Neben Tabak und Alkohol werden als aggravierende Erkrankungen HIV und AIDS, Fehlernährung, Osteoporose, Diabetes mellitus und auch Stress postuliert. Eine verminderte Immunfunktion bei systemischen Erkrankungen (Leukämie, Thrombozytopenie und Erkrankungen wie Agranulozytose, Neutropenie etc.) ist wohl begünstigend [45].

Die hauptsächlichen parodontalen Pathogene, inklusive Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter (früher Actinobacillus) actinomycetemcomitans und Prevotella intermedia haben eine hohe invasive Potenz in das umgebende Gewebe und kolonisieren nahezu alle Nischen im Mundrachenbereich (auch Zunge, Schleimhäute, Speicheldrüsen, Tonsillen etc.) [32].

### Mit Parodontitis assoziierte Krankheiten

Die beiden Formen parodontaler Erkrankungen sind in Verbindung gebracht (assoziiert) mit Schwangerschaftskomplikationen (Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht, Gestose und Präeklampsie), mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD = cardiovascular disease) inklusive Schlaganfall, mit Lungenerkrankungen und mit Diabetes mellitus [148, 167]. Es wird eine Verbindung zwischen oralen Infektionen und systemischen Erkrankungen postuliert, der "oral-systemic health care link" [49].

In dieser Arbeit soll verlässlich untersucht werden, ob das gemeinsame Auftreten von Parodontitis und obigen Erkrankungen eine einfache Koinzidenz ist, oder ob eine ursächliche Korrelation besteht. Es soll ausgesagt werden, ob eine kausale Verknüpfung von Parodontitis und den Erkrankungen sicher belegt ist oder nicht. Es soll weiterhin festgestellt werden, ob die Verbindung Parodontitis und Folgeerkrankungen ein klinisch relevantes Problem darstellt; gefragt wird nach der klinischen Effektgröße. Letztendlich soll beantwortet werden, ob es einen Nutzen der Therapie der Parodontitis für die "Krankheiten" Frühgeburt, CVD und Diabetes gibt oder ob eventuell sogar ein Schaden durch die Behandlung verursacht wird.

Diese bislang ungelösten Fragen sollen über eine systematische Literatursuche und Studienbewertung beantwortet werden. Dazu werden die weltweit verfügbaren Studien gesucht, in der Qualität und der Effektgröße beurteilt. Letztendlich soll eine klinische Empfehlung zu Behandlung oder Nichtbehandlung der Parodontitis in Bezug auf den Gesundheitsgewinn der Volkskrankheit CVD, des Diabetes, aber auch auf Schwangerschaftskomplikationen möglich sein [32].



## 2. Material und Methodik

### 2.1 Literatursuche

Für die evidenzbasierte Literaturübersicht zu der vorliegenden klinischen Problematik wurde die Cochrane Library (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>) nach systematischen Übersichten und Reviews über die angebotenen Suchpfade der Cochrane Methodology Review Group elektronisch durchsucht und bei Spezialfragen nach den Suchpfaden der Cochrane Oral Health Group und der Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, der Cochrane Heart Group, Cochrane Hypertension Group und der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group vorgegangen.

Exemplarisch wird die Cochrane Suchstrategie (Trial Search Coordinator) in der Cochrane Oral Health Group und der Cochrane Pregnancy and Childbirth Group für Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen dargestellt.

Cochrane Oral Health Group Trials Register

("periodontal disease\*" OR periodont\* OR "furcation defect\*" OR pericoronitis)

AND (pregnancy OR "prenatal care" OR pregnan\* OR "expectant mother\*")

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

#1 (Explode) PERIODONTAL DISEASES

#2 periodont\* or gingiv\*

#3 (furcation next defect\*)

#4 pericoronitis

#5 (#1 or #2 or #3 or #4)

#6 (Explode) PREGNANCY

#7 (Explode) PREGNANCY COMPLICATIONS

#8 PREGNANCY OUTCOME

#9 PRENATAL CARE

#10 pregnan\*

#11 (expectant next mother\*)

#12 (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)

#13 (#5 and #12)

Die erhaltenen Zitate werden dann von zwei unabhängigen Reviewern gesichtet, die Abstracts bewertet und danach die Volltextversionen elektronisch gelesen [32]. Die Suche nach Übersichten anderer Quellen erfolgt im Centre for Reviews and Dissemination der Universität York. Die PubMed Suche nach Medline-Übersichten über das Feld "limited" wurde angeschlossen. Außerdem wurden die Websites WPH des CRD (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/wph.htm>), die von EB Mental Health ([www.ebmentalhealth.com](http://www.ebmentalhealth.com)), die von Clinical Evidence ([www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)) und die von ACP – Asim ([www.acponline.org/sci-policy/index.html](http://www.acponline.org/sci-policy/index.html)) durchgesehen. Nach aktuellen evidenzbasierten Leitlinien wurde parallel über GIN (<http://gin.net/>) gesucht.

Die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) erfolgte primär in PubMed (Medline), EMBASE ([www.embase.com](http://www.embase.com)) und CENTRAL der Cochrane Library. Nach nicht veröffentlichten oder nicht abgeschlossenen RCTs wurde in ClinicalTrials (<http://clinicaltrials.gov>) gesucht.

Die Suchstrategien sind die gleichen, die in früheren Arbeiten des Christian Lauritzen Instituts beschrieben sind [18, 193].

Die Qualitätsbeurteilung berücksichtigt das QUOROM Statement [123] und die revidierten Ausführungen der Consort-Gruppe [124].

Zuverlässigkeit der angewandten Suchstrategie: durchsucht man die Cochrane Library nach systematischen Übersichten zu einer klar formulierten therapeutischen Frage (ist Medikament A besser als B in der Primärprävention von Herzinfarkt), so wird entscheidende Evidenz nicht verpasst.

Die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien in PubMed, EMBASE und CENTRAL gewährleistet für therapeutische Interventionen ausreichend Sicherheit. Eine Zusatzsuche von bis zu 26 Datenbanken liefert ein Plus an guten Studien von 2,4% [159].

Bei komplexen klinischen Problemen ist ebenfalls primär in der Cochrane Library zu suchen. Der Ablauf einer weiteren standardisierten Suche erscheint nicht effizient (Datenbanken, Hand). Am ehesten ist Evidenz durch Schneeballsystem (Literatur zitiert in Übersichten, Expertenkontakt) zu finden. Insgesamt ist die Möglichkeit des Verpassens wichtiger Evidenz gegeben [61].

Qualität in Prognosestudien, in Kostenstudien und bei komplementärer Medizin werden in drei Übersichten abgehandelt [12, 67, 191].

Bei der Suche nach "Ungereimtheiten" gerät man als klinisch tätiger Mediziner mit maximal durchschnittlichen methodischen Kenntnissen an seine Grenzen. Die Empfehlungen der Autoren zur Suche nach und zum Umgang mit "Bias" sind erlernbar und dann auch eine wertvolle Hilfe.

## 2.2 Die Entwicklung

Heute ist es üblich, dass bei der Studienplanung zur Untersuchung der Wirksamkeit von z.B. Medikamenten die Anforderungen der Evidenz basierten Medizin (EbM) berücksichtigt werden: für geplante Therapien wird der RCT (randomized controlled trial) mit ausreichender Fallzahl projektiert, die Qualitätsanforderung der EbM werden mühelos erfüllt. Die Testung einer neuen Substanz erfolgt nicht mehr gegen Placebo, sondern gegen Standard (der wurde in den letzten Jahren für viele Erkrankungen in RCTs evaluiert).

Aber es bleiben andere Probleme der Validität. Die Qualitätsbeurteilung verschiebt sich, folgende Punkte gewinnen mehr Relevanz:

Entspricht die Patientenauswahl dem "real patient" der Praxis? Sind die Studienteilnehmer realistischer Querschnitt oder selektioniert via Motivation etc.? Eine explanatorische Studiauswertung gestattet eine Auswertung selektierter Gruppen. Die pragmatische Studiengestaltung prüft jeden Patienten, der sich in der Praxis einfindet, unabhängig von Motivation.

Ist der Standard, die Kontrolltherapie, angemessen und ausreichend gesichert?

Ist der Effekt der Vergleichstherapie (des neuen Medikaments) statistisch sicher und klinisch überhaupt relevant [43, 63]?

## 2.3 Die Datensynthese

Bei einem komplexen Thema kommt es darauf an, in der Beratung zuverlässig auszusagen, ob die klinische Effektgröße einer empfohlenen Intervention auch erheblich ist und ob mehrere Interventionen mehr bringen oder nicht.

Ein 3-Schritte-Programm gewährleistet Sicherheit und Transparenz in der Programmgestaltung und der Umsetzung und macht dies überprüfbar. Die Beratung des Arztes (Muss-/ Kann-Behandlungsempfehlung oder Darf-Nicht/ Sollte-Nicht) endet in der Bezifferung der Größe des klinischen Effekts am individuellen Patienten.

In die Beratung geht die Sicherheit der Information (Qualität der Evidenz aus Evidenzklassen und Empfehlungsgrad), die klare Nutzenanalyse (Nutzen hoch, Schaden gering oder tolerabel) und die Beurteilung ein, ob die geplante Maßnahme für den konkreten Patient notwendig und geeignet (Basisrisiko hoch, bezahlbar) ist. Die resultierende Muss-Empfehlung erreicht den Patienten, wenn sie mit einfachen Worten erklärt wird und erzielt dadurch mehr Adhärenz [193].

Die Schwerpunkte der heutigen EbM sind klinische Relevanz und Effektgröße. Ist der Effekt der Vergleichstherapie (des neuen Medikaments) statistisch sicher, besser als der etablierte Standard und klinisch überhaupt relevant?

Ein Evidenzprofil zeigt übersichtlich die Stärke der Empfehlung: es wird unterteilt in Muss- und Kann-Empfehlung. Eine Muss-Empfehlung bedeutet, dass ein großer klinischer Effekt bewiesen ist: die Aussage ist sicher (möglichst Evidenzklasse I, siehe Tabelle 1), der Nutzen weit höher als der Schaden und das eigene Krankheitsrisiko ist hoch. Folglich entscheidet sich die Mehrheit der informierten Patienten eindeutig für die Empfehlung. Die Beweise für eine Anwendung sind überragend hoch, ein Verzicht käme fast einem Gesundheitsnachteil für den Patienten durch Vorenthalten gleich.

Die Muss-Nicht- (Anmerkung: „Darf-Nicht“) -Empfehlung wird dann ausgesprochen, wenn der Schaden sicher (möglichst Evidenzklasse I) groß ist.

**Tabelle 1:** Empfehlungsgrad, Evidenzstärke

Die Muss- und die Kann-Empfehlung sind Resultat von 5 Teilanalysen

1. Qualität der Evidenz
2. Abwägung Nutzen-Schaden
3. Umsetzung der Evidenz auf die speziellen Gegebenheiten des Falls
4. Sicherheit des Basisrisikos und klinischer Nutzen bewiesen
5. Vor einer Empfehlung ist auch die Kostensituation zu analysieren

Das Ergebnis ist die starke (Grad 1) oder schwache (Grad 2) Empfehlung [63].

Bei der Kann-Empfehlung ist entweder die Evidenz nachrangig, der Nutzen gering oder das eigene Basisrisiko nicht hoch, oder es liegt eine Kombination der Punkte vor. Die Härte der Evidenz ist reduziert, deshalb ist der Empfehlungsgrad gegenüber der Muss-Empfehlung niedriger. Bei der Kann-Nicht-Empfehlung überwiegt der Schaden, ist aber nicht so ausgeprägt wie bei der Muss-Nicht-Empfehlung [63].

Klinische Empfehlungen, versehen mit einem Härtegrad, zeigen schnell, wie viel Vertrauen der Ratsuchende in die Empfehlungen legen kann und wie gut die Empfehlungen durch Studien hoher methodischer Qualität abgesichert sind [63, 194].

## 2.4 Heterogenität in Metaanalysen - die Statistik I2 bei Cochrane

Die Heterogenität wird in Cochrane Reviews seit Jahren einheitlich dargestellt. Die im März 2003 publizierte RevMan Version 4.2 enthält erstmals die neue Statistik I2 zur Bestimmung des Ausmaßes von Heterogenität in einer Metaanalyse. Die gängige Methode zur Bewertung der Heterogenität in einer Metaanalyse besteht darin, einen Test auf Heterogenität durchzuführen. Die Nullhypothese besagt, dass allen Studien der gleiche wahre Therapieeffekt zugrunde liegt, d.h. keine Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Bei Ablehnen der Nullhypothese wird darauf geschlossen, dass es (signifikante) Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den Studien gibt, d.h. Vorhandensein von Heterogenität.

Diese Methode wird aus den folgenden Gründen kritisiert: bei einer geringen Anzahl von Studien, insbesondere bei kleinen Fallzahlen, ist die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses sehr klein. Der Test hat in diesen Fällen eine zu geringe Power und erkennt die Heterogenität zu selten. Bei einer großen Anzahl von Studien, insbesondere mit einigen sehr großen Fallzahlen, ist die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses groß. In diesen Fällen können bereits unerhebliche Abweichungen in den Studienergebnissen zu einem signifikanten Testergebnis führen. Das Ergebnis des Tests, d.h. der p-Wert, lässt keine Aussage über das Ausmaß der Heterogenität zu.

Die Statistik I<sup>2</sup> ist mittlerweile eine etablierte Alternative für einen Test auf Heterogenität. Die Grundidee der Statistik ist, dass sich die Variabilität der Studienergebnisse einerseits durch Unterschiede zwischen den Studien, d.h. Heterogenität zwischen den Studien, und andererseits durch rein zufällige Abweichungen zusammensetzt. Die Statistik I<sup>2</sup> gibt den Anteil der Variabilität wieder, der sich durch die Heterogenität zwischen den Studien ergibt. Dementsprechend kann die Statistik Werte zwischen 0% und 100% annehmen. Ein Wert von 0% besagt, dass die Variabilität der Studienergebnisse sich komplett durch Zufallsschwankungen erklären lässt, wohingegen ein Wert von 100% besagt, dass sich die Variabilität komplett durch Unterschiede zwischen den Studien erklären lässt. Je größer der Wert, desto stärker ist die Heterogenität in der Metaanalyse. Es wird eine grobe Einteilung der Heterogenität vorgeschlagen: 25% ist geringe, 50% ist mittlere und 75% ist starke Heterogenität. Ab 50% ist nach der Cochrane Collaboration von bedeutender Heterogenität auszugehen, die erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse hat [28].

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen - Frühgeburt, Abort, Gestose, niedriges Geburtsgewicht

##### 3.1.1 Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?

Der erste dezidierte Bericht einer möglichen Assoziation von parodontaler Erkrankung der Mutter und Frühgeburt eines Kindes mit niedrigem Gewicht datiert in das Jahr 1996. Kasuistisch ist der Zusammenhang von parodontaler Infektion, Infektion des Fruchtwassers und konsekutiver Frühgeburt in ursächlichen Zusammenhang gebracht und auch diskutiert worden [134].

In den nachfolgenden Jahren wurden Fallkontrollstudien und prospektive Kohorten publiziert. Für die Kernfrage „kausal oder zufällige Koinzidenz“ kann dieses Studiendesign keine verlässliche Antwort geben.

##### 3.1.2 Wie häufig ist Parodontitis?

Dazu finden sich weltweit epidemiologische Studien: eine repräsentative Untersuchung in den USA hat ergeben, dass 23% der Frauen im Alter zwischen 30 und 54 Jahren an Parodontitis erkrankt sind [2]. Eine nationale Untersuchung in Australien bezüglich Parodontitis, definiert als Taschentiefe von 4 mm oder mehr und Keimbefund, hat eine Häufigkeit von 24% unter Erwachsenen ergeben, mit einem Vorkommen von 15% bei Frauen im Alter von 15 bis 39 Jahren [5].

Nach der Übersicht von Cochrane ist davon auszugehen, dass ca. 20% der Frauen im reproduktiven Alter unter generalisierter Parodontitis leiden. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Veränderungen scheinen ältere Frauen mehr betroffen. Auch in niedrigeren Sozialschichten und bei Frauen mit geringerer Ausbildung wird eine vermehrte Inzidenz gefunden.

Nach allen epidemiologischen Daten ist die Parodontitis eine häufige Veränderung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit der Sozialschicht und der Ausbildung korreliert und meist langsam voranschreitet. Genaue Zahlenangaben fehlen, ebenso die Angaben über den exakten Krankheitswert der Veränderungen des Zahnhalteapparates [14, 32].

### 3.1.3 Beeinflusst die Schwangerschaft den Verlauf einer Parodontitis?

Die Frage, ob die Schwangerschaft per se oder hormonelle Einflüsse den klinischen Verlauf der Parodontitis beeinflussen, lässt sich nicht beantworten, da dazu die verlässlichen Studien fehlen. Nachrangige Evidenz sieht mögliche Zusammenhänge, die Gruppe um Krejci folgert eine Verschlechterung der Parodontitis durch die Gravidität (Evidenzklasse III) [95].

Die Klinik: einerseits ist Parodontitis ein sehr häufiges Ereignis bei Frauen im fertilen Alter. Andererseits ist nach den großen epidemiologischen Erhebungen weltweit die Frühgeburt nur selten monokausal und wohl noch seltener direkt kausal einer Parodontitis zuzuordnen. Die infektiöse Erkrankung der Parodontitis haben ca. 23 Prozent der Frauen zwischen 30 und 54 Jahren.

### 3.1.4 Wie häufig ist eine Frühgeburt?

Von der WHO (World Health Organization) wird eine Frühgeburt definiert als Geburt vor vollendeten 37 Gestationswochen. Klinisch ist die Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche wichtiger; die untere Grenze wird mit der Lebensfähigkeit des Kindes, also ab ca. der 24. Woche und einem Gewicht über 500 Gramm gesehen. Die in der Literatur gefundenen Häufigkeitsangaben sind ungenau. Das Risiko einer Frühgeburt beträgt laut einer aktuellen Zusammenfassung in den Industrienationen 5 – 10% aller Geburten, wobei es scheint, als hätte die Inzidenz in manchen Ländern in den letzten Jahren zugenommen (z.B. USA) [64]. Weniger entwickelte Länder geben zum Teil höhere Prozentzahlen an Schwangerschaftskomplikationen an.

Frühgeburt ist weltweit ein klinisch wichtiges Problem, das zur kindlichen wie mütterlichen Morbidität und Mortalität erheblich beiträgt und jedes Gesundheitssystem vor wichtige Probleme stellt [3, 14].

### 3.1.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Frühgeburt

Etwa 30% aller Frühgeburten sind ungeklärt und spontan. Es ist zuverlässig belegt, dass mehr als 25 Prozent der klinisch wichtigen Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt, Abort oder Gestose auftreten, ohne dass eine Ursache dafür zu finden ist [14, 64].

Vorzeitige Wehentätigkeit ist als häufiges Symptom bei einer Fehlgeburt belegt. Eine systematische Übersicht, die Tokolyse und Placebo verglich, fand heraus,



dass etwa 30% der frühzeitigen Wehen wieder spontan enden und rund 70% zu einer Frühgeburt führen [64].

Die zwei größten Risikofaktoren für frühzeitige Geburtswehen sind niedriger sozialer Status und eine vorausgegangene Frühgeburt. Mehrlingsschwangerschaft ist ein weiterer Risikofaktor [64]. Niedriges Gewicht, Alter (unter 17 Jahren oder über 35), Rasse, Fehlernährung werden ebenso als Risikofaktoren für Frühgeburt und Gestose formuliert wie Parität oder Stress. Zuverlässige Angaben zur Risikoerhöhung durch einen oder eine Kombination der erwähnten Faktoren finden sich in der Literatur nicht.

Zu den weiteren bekannten Risikofaktoren gehören unter anderem Infektionen unterschiedlicher Lokalisation, besonders des Genitourethraltrakts und wohl auch systemische, wobei die Häufigkeit und die Effektgröße nicht klar zu fassen sind: 20 – 25% der Fälle von Frühgeburt scheinen auf das Konto dieser Infektionen zu gehen. Es wurde keine Studie gefunden, die verlässlich belegt, wie hoch das Risiko der Frühgeburt bei bakterieller Zystitis oder vergleichsweise bei aufsteigender Infektion des Nierenparenchyms ist. Aus keiner Übersicht sind verlässliche Zahlen zur Parodontitis als (potentielle) Ursache der Frühgeburt oder anderer Schwangerschaftskomplikationen zu erhalten.

### 3.1.6 Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen

#### 3.1.6.1 Evidenz aus tierexperimentellen Studien

In den Neunzigerjahren wurden vorwiegend von der amerikanischen Gruppe um Offenbacher am schwangeren Hamster parodontale Infektionen mit *Porphyromonas gingivalis* und *Campylobacter rectus* gesetzt. Es fanden sich in der Gruppe der Tiere mit iatrogenen Infektionen gegenüber der nicht infizierten Kontrollgruppe um ca. 20% niedrigere Geburtsgewichte. Der Nachweis von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren im Fruchtwasser (TNF- $\alpha$ , Prostaglandine, Interferon- $\gamma$ ) wurde als verlässlicher Kausalzusammenhang interpretiert.

Im Tierexperiment induziert die Infektion mit parodontalen pathogenen Keimen eine Veränderung der Plazentaarchitektur. Betroffen sind vorwiegend Areale, die dem Nährstoffaustausch dienen. Diese Verminderung der Austauschfläche wird mit dem niedrigeren Geburtsgewicht in Verbindung gebracht. Zusätzlich wurden

bei in utero infizierten Tieren auch Veränderungen im Gehirn festgestellt, die bis ins Erwachsenenalter persistierten (ultrastrukturelle Veränderungen im Hippocampus). Daraus wurde abgeleitet, dass eine maternale Infektion durch Parodontitis verursachende Keime zu bleibenden Schäden am Nachwuchs führt [29, 30].

Weitere "proof-of-principle Experimente" bei Mäusen und Kaninchen haben zu vergleichbaren Resultaten geführt [15, 101, 102, 136, 196].

### 3.1.6.2 Evidenz aus mikrobiologischen Studien

Die Gruppe um Madianos untersuchte bei 400 schwangeren Frauen die Prävalenz von verschiedenen parodontalen Bakterien und die Antikörperantwort bei Mutter und Kind (Blut aus der Nabelschnur). Der Immunstatus wurde mit der Frühgeburtlichkeit korreliert. Frühgeburten zeigten häufiger eine Immunreaktion (IgM) gegen *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* und *Prevotella nigrescence* als Termingeburten. Außerdem war bei Müttern ohne eine protektive Immunantwort (IgG) gegen *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* und *Treponema denticola* die Rate der Frühgeburten erhöht [111].

Die Frühgeburtlichkeit bei Föten mit einer IgM-Antwort ist am höchsten, wenn zusätzlich eine Entzündungsreaktion mit einer Erhöhung von CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> und 8-Isoprostan im fetalen Serum nachweisbar ist. Die Risikorate für Frühgeburt ist dann doppelt so hoch wie ohne diese Entzündungsmediatoren (7:4) [17].

Auch Tucker beziffert das Risiko für Frühgeburt oder niedriges Geburtsgewicht auf 2,3-fach erhöht, falls eine Parodontitis vorliegt [186].

### 3.1.6.3 Evidenz aus Fallkontrollstudien

Es lassen sich 16 relevante Studien mit insgesamt 9150 Exponierten finden. Eine Assoziation von Parodontitis und erhöhten Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht und Präeklampsie finden 8 von 16 Studien (N = 1500) [22, 53, 58, 81, 125, 134, 140, 154].

Die Studie von Gazolla et al. erfasst 450 schwangere Frauen, davon 328 mit Parodontitis (Gruppe 2) und 122 ohne Parodontalerkrankung (Gruppe 1). 266

Frauen aus Gruppe 2 erhielten eine Parodontalbehandlung und die restlichen 62 nicht. Es wurden keine Unterschiede bezüglich Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht in der gesunden und behandelten Gruppe festgestellt. In der unbehandelten Gruppe lag die Inzidenz einer Frühgeburt bei 79% [53].

Bei weiteren drei Studien scheint die Assoziation möglich (N = 250) [36, 109, 166].

Fünf große Studien mit Fallzahlen von knapp 200 bis 3700 finden keine Assoziation (N = 7400) [21, 23, 38, 48 127].

#### 3.1.6.4 Evidenz aus epidemiologischen Studien

Bislang gibt es keinen kausalen Link von Parodontitis und Frühgeburt. Sechs Studien weisen auf eine Assoziation zwischen Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen hin [15, 44, 82, 105, 135].

An der neuesten prospektiven Beobachtungsstudie von Offenbacher et al. [137] nahmen 1020 schwangere Frauen in den USA teil. Die Inzidenz einer Frühgeburt bei parodontal gesunden Frauen lag bei 11,2%, verglichen mit 28,6% bei Frauen mit moderater bis schwerer Parodontitis (RR 1,6; 95% CI: 1,1–3,2). Eine erhöhte Inzidenz spontaner Frühgeburten wurde bei Frauen mit moderater bis schwerer Parodontitis beobachtet (15,2% versus 24,9%; RR 2,0; 95% CI: 1,1–2,3).

In einer weiteren Studie erscheint die Assoziation möglich [158]. Es gibt auch epidemiologische Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen und hier speziell Frühgeburt finden [72, 132, 155].

Bewertung aller gefundenen epidemiologischen Studien:

Bei der Betrachtung der Einzelstudien, der Nicht-RCT-Studien, ist der Zusammenhang von Parodontitis und Frühgeburt fraglich. Es gibt Heterogenität, eine Metaanalyse ist nicht möglich. Eine Bereinigung um Confounder (bekannte andere Risikofaktoren) findet nicht statt. Es ist keine valide Aussage möglich, die Effektgröße ist unklar und unsicher.

### 3.1.6.5 Evidenz aus Übersichten

Die bislang publizierten Übersichten zu den nicht kontrollierten Studien werden nachfolgend dargestellt. Sie bestätigen die Assoziation von Frühgeburt und Parodontitis, können nicht zur Klärung der Kausalität beitragen und wählen unterschiedliche Ausdrucksformen für Risiko(erhöhung).

Auf der Basis von drei Kohorten- und zwei Fallkontrollstudien finden Khader und Ta'ani (Suche nur Medline bis 2002) für Frühgeburt bei Parodontitis ein 4,3-faches Risiko (95% CI: 2,62–6,99;  $P < 0,005$ ) gegenüber Schwangeren ohne Parodontitis, für niedriges Geburtsgewicht von 5,28 (95% CI: 2,21–12,62;  $P < 0,005$ ), und für Frühgeburt oder niedriges Geburtsgewicht von 2,3 (95% CI: 1,21–4,38;  $P < 0,005$ ). Eine Kalkulation in Absolutzahlen findet nicht statt [90].

Die neueste Übersicht aus 2007 erfasst 7151 Frauen mit 1056 Frühgeburten aus 17 Studien. Die Odds Ratio für Frühgeburt bei Parodontitis ist 2,83 (95% CI: 1,95–4,10,  $P < 0,0001$ ) [189].

Die Übersichten von Vettore et al. und Nugent und Baker sind nahezu zeitgleich aus 2006. Vettore et al. sagen sehr vorsichtig aus, dass von 36 Studien 26 epidemiologische Studien die Assoziation von Parodontitis und Schwangerschaftskomplikation bestätigen. Wegen der Heterogenität verzichteten die Autoren auf eine Metaanalyse und Effektberechnung [133, 190].

Clothier et al. erwähnen in ihrer Zusammenfassung aus 2007 die größte und qualitativ beste kontrollierte Studie von Michalowicz et al. [121] nicht. In der Studienaufstellung in Tabellenform bestätigen 22 von 31 Studien eine positive Assoziation zwischen Parodontitis und Frühgeburt [27].

Xiong et al. gehen im selben Jahr einen Mittelweg. Von 25 bewerteten Studien finden 18 eine Assoziation und Risikoerhöhung; die Odds Ratios (OR) reichen von 1,10 bis 20,0. Die sieben Studien ohne Assoziation finden ORs von 0,78 bis 2,54. Aus drei Interventionsstudien wird durch orale Prophylaxe und Parodontalbehandlung eine relative Risikoreduktion (RRR) von 57% (RR 0,43; 95% CI: 0,24–0,78) für niedriges Geburtsgewicht und eine RRR von 50% für Frühgeburt berechnet (RR 0,5; 95% CI: 0,20–1,30) [195].

**Tabelle 2:** Übersicht über die unterschiedlichen Odds Ratios

Übersicht	OR	95% CI	Fallzahl (N)
Khader und Ta'ani (2005)	4,3 (PTB)	2,6 – 7,0	NA
Khader und Ta'ani (2005)	2,3 (PTB+LBW)	1,2 – 4,4	NA
Vergnes und Sixou (2007)	2,8 (PTB)	1,95 – 4,1	7151
Vettore et al. (2006)	Keine Auswertung aufgrund Heterogenität		
Nugent und Baker (2006)	Keine Auswertung aufgrund Heterogenität		
Xiong et al. (2006)	Keine Gesamtaussage zu OR		
Legende:			
OR = Odds Ratio	LBW = low birth weight/ niedriges Geburtsgewicht	PTB = preterm birth/ Frühgeburt	
CI = Konfidenzintervall		NA = nicht angegeben	

### 3.1.6.6 Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien (z.B. RCTs), aus Pilotinterventionsstudien

Es handelt sich um Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden und klären sollten, ob die Parodontitis reversibel ist und Behandlung zu einer Senkung der Frühgeburtlichkeit führt.

Das Studiendesign ist so gewählt, dass die Teilnehmer zwei verschiedenen Gruppen zugeteilt werden, auf Behandlung oder nicht, und dann nachbeobachtet und analysiert werden. Eine Randomisierung oder Verblindung findet nicht statt.

Drei klinische Untersuchungen beschreiben eine Reduzierung der Frühgeburten, wenn eine Parodontitis während der Schwangerschaft behandelt wird. Eine andere Studie hat keinen Zusammenhang zwischen Parodontalbehandlung und niedrigem Geburtsgewicht festgestellt [76]. Die Therapie bestand aus Scaling und Root Planing (Wurzelglättung) mit oder ohne Verwendung von chlorhexidinhaltiger Mundspülung oder Metronidazol.

Bei Mitchell-Lewis et al. wurden 213 Frauen in zwei Jahren auf Parodontitis untersucht; 164 wurden schwanger, wovon 74 eine Therapie in der Gravidität

erhielten und 90 nicht. 16,5% Frühgeburten traten ein; ein Unterschied bezüglich des Parodontalstatus ergab sich nicht zwischen Frauen mit und ohne Frühgeburt (18,9% Frühgeburten ohne Behandlung entspricht 17 Frauen und 13,5% mit Behandlung entspricht 10 Frauen) [122].

Lopez et al. unterteilt 400 Schwangere in 200 mit Therapie der Parodontitis bis zur 28. Schwangerschaftswoche und solche ohne Behandlung. Die Inzidenz der Geburt vor der 37. Woche war in der Therapiegruppe 1,84% (3/163) und in der Kontrolle 10,11% (19/188) (Odds Ratio 5,49; 95% CI: 1,65–18,22, P=0,001). Das war nicht monokausal der Parodontitis zuzuordnen. Aber die multivariante Regressionanalyse ermittelte Parodontitis als stärksten Risikofaktor für Frühgeburt mit Untergewicht (PLBW) (OR 4,70; 95% CI: 1,29–17,13) [106].

366 Frauen mit Parodontitis wurden bei Jeffcoat et al. vor der 25. Schwangerschaftswoche auf eine der drei folgenden Gruppen randomisiert. Die einzelnen Gruppen erhielten verschiedene Behandlungen: 1) dentale Prophylaxe plus Placebo-Tablette, 2) Scaling und Root Planing (SRP) plus Placebo-Tablette oder 3) SRP plus Metronidazol (500 mg für eine Woche). 723 Schwangere mit Parodontitis wurden nicht behandelt und fungierten als Kontrollgruppe. Die Frühgeburten lagen unbehandelt bei 6,3% und behandelt bei 0,8 – 3,3% [83].

Die aktuelle Literatursuche bis Ende 2007 fand weitere Studien, die als RCTs bezeichnet sind.

Die Studien von Lin et al. und Barnes sind klein in der Fallzahl und keine klassischen RCTs zu Frühgeburtslichkeit. Lin et al. diskutieren den Befund, dass die Infektion mit pathogenen Parodontalkeimen und eine niedrige Antikörperantwort der Mutter (IgG) besonders zu Frühgeburtslichkeit prädisponiert [6, 103].

Die Studie der Gruppe um Offenbacher geht vorwiegend auf Veränderungen von Surrogatparametern bei den 67 Teilnehmern ein. Ohne parodontale Behandlung während der Schwangerschaft stiegen die Taschentiefen, die Plaquemenge und GCF-IL-1 $\beta$  und GCF-IL-6 in der Sulkusflüssigkeit (GCF = gingival crevicular fluid) signifikant an. Die Behandlung erbrachte signifikante Verbesserungen bezüglich des klinischen Befundes (Attachment, Taschentiefen, Plaquemenge, Gingivitis,

Bleeding on Probing). Des Weiteren nahmen die Anzahl der pathogenen Keime (*Prevotella nigrescens* und *Prevotella intermedia*) sowie IL-6sR (soluble Receptor) und GCF-IL-1 $\beta$  signifikant ab. Für die Parodontalbehandlung wurde gegen Zuwarten eine signifikante Erniedrigung des relativen Risikos (OR 0,26; 95% CI: 0,08–0,85) für Frühgeburten berechnet [138].

Eine weitere kleine Studie wertet 30 schwangere Frauen mit moderater oder fortgeschrittener Parodontitis aus. 15 Frauen erhielten eine Parodontalbehandlung (Scaling und Root Planing und 0,2%-chlorhexidinhaltige Mundspülung für eine Woche), 15 Frauen in der Kontrollgruppe wurden nicht therapiert. In der Kontrollgruppe wurden 26,7% PLBW beobachtet, in der Parodontitis behandelten Gruppe gab es keinen Fall von PLBW ( $P < 0,05$ ) [160].

Bei Lopez et al. wurden 870 schwangere Frauen mit Gingivitis untersucht. Die Behandlungsgruppe (N = 580) erhielt im Gegensatz zur Kontrollgruppe (N = 290) eine Parodontaltherapie (Plauekontrolle, Scaling und Root Planing, tägliche Mundspülung mit 0,12% Chlorhexidin, Mundhygieneinstruktion und supragingivale Plaueentfernung alle 2 bis 3 Wochen bis zum Geburtstermin) vor der 28. Schwangerschaftswoche. Untersucht wurden Frühgeburtslichkeit (vor der 37. Woche) und niedriges Geburtsgewicht ( $< 2500\text{g}$ ). Die Inzidenz einer Frühgeburt und/ oder niedriges Geburtsgewicht bei Frauen mit Parodontalbehandlung lag bei 2,14%, und bei 6,71% in der Kontrollgruppe (RR 3,26; 95% CI: 1,56–6,83;  $P = 0,0009$ ). Nach Adjustizierung um Confounder für PTB/ LBW ergab sich für betroffene Frauen ohne Behandlung ein höheres Risiko für PTB/ LBW als für Frauen, die eine Parodontalbehandlung erhielten (RR 2,76%; 95% CI 1,29–5,88;  $P = 0,008$ ) [107].

**Tabelle 3:** Übersicht aus den Interventionsstudien

Autoren	Effektgröße	95% CI
Xiong et al. (2006)	LBW: RR 0,43	0,24 – 0,78
Xiong et al. (2006)	PTB: nicht signifikant	
Mitchell-Lewis et al. (2001)	RR: 5%	
Lopez et al. (2002)	NA	
Jeffcoat et al. (2003)	WMD: 3% (Gewinn)	
Offenbacher et al. (2006)	OR: 0,26	0,08 – 0,85
Lopez et al. (2005)	WMD: 4% (Gewinn)	
Legende: OR = Odds Ratio                      PTB = preterm birth/ Frühgeburt                      NA = nicht angegeben CI = Konfidenzintervall                      LBW = low birth weight/ niedriges                      WMD = Weighted Mean RR = relatives Risiko                      Geburtsgewicht                      Difference		

In einer doppelt verblindeten kontrollierten Studie mit 30 Schwangeren wurde der Effekt der systemischen und lokalen Gabe von Folat auf die gingivale Entzündung während der Schwangerschaft (4. bis 8. Monat) untersucht [142, 181].

Die 30 schwangeren Frauen wurden auf drei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe (A) erhielt lediglich Placebo (Mundspülung und Tabletten), die zweite Gruppe (B) bekam Placebo-Mundspülung und Folattabletten (5mg) und die dritte Gruppe (C) folathaltige Mundspülung und Placebo-Tabletten.

Folgende Parameter wurden bestimmt: Plaqueindex (PI) und Gingivaindex (GI). Zu Beginn der Studie waren die Parameter in allen Gruppen gleich. Während der Schwangerschaft verschlechterte sich der GI in den ersten beiden Gruppen (A und B), jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des PI beobachtet. Die folathaltige Mundspülung (Gruppe C) zeigte eine signifikante Verbesserung der gingivalen Gesundheit während der Schwangerschaft.

Die erste Studie, die die Anforderungen an einen RCT (Cochrane, Consort) erfüllt, ist im Jahre 2006 publiziert. Michalowicz et al. berichten über die Resultate eines



Multicenter-RCTs bei 823 Schwangeren mit Parodontitis, die auf Scaling und Root Planing im zweiten Schwangerschaftsdrittel oder nach der Geburt (Kontrollgruppe) randomisiert wurden [121].

Die Behandlung der Parodontitis während des zweiten Trimenons (21. Woche) führte nicht zu einer signifikanten Reduktion der Geburten vor der 37. Woche (12,0% in der Behandlungsgruppe und 12,8% in der Kontrollgruppe,  $P=0,70$ ). Andere Endpunkte, inklusive niedriges Geburtsgewicht, SGA-Kinder (small for gestational age), waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Frühgeburten vor der 37. Woche betreffen in den USA 12,5% aller Geburten [60].

Um eine genauere Aussage treffen zu können, müssen drei weitere Studien abgewartet werden. Es sind drei größere RCTs bei Clinical Trials [26] gelistet, die Scaling und Root Planing bei Parodontitis während der Schwangerschaft gegenüber Kontrolle auf die Frühgeburtenrate hin untersuchen. Die von der Gruppe um Offenbacher initiierte Studie soll 1800 Schwangere erfassen, die an drei Orten rekrutiert werden und auf zwei Behandlungsarme randomisiert werden. Die erste Gruppe erhält eine Parodontaltherapie (Scaling und Root Planing) innerhalb des zweiten Trimenons. Die andere Gruppe soll erst nach der Geburt die gleiche Behandlung bekommen. Es werden etwa 240 Frühgeburten (vor der 35. Woche) erwartet.

Die randomisierte Studie von Macones et al. behandelt bereits im frühen zweiten Trimenon. Die Zahl der Probanden ist nicht angegeben.

Newnham will 1094 schwangere Frauen mit Parodontitis erfassen, die auf zwei Gruppen (mit oder ohne Parodontalbehandlung) randomisiert werden sollen. Die Therapie wird in der 20. Schwangerschaftswoche begonnen, und in der 26. Woche soll eine wiederholte Untersuchung erfolgen [110, 131, 139].

Folgende Ergebnisse hat die systematische Literatursuche und Bewertung der Evidenz erbracht:

1. Die zu Parodontitis und Frühgeburt (und/ oder niedriges Geburtsgewicht) gefundenen Studien sind von niedriger Qualität und kleiner Fallzahl, und sie untersuchen unterschiedliche Endpunkte.
2. Eine Studienzusammenführung als Metaanalyse ist nicht angebracht.

3. Nicht alle, aber die Mehrzahl der vorliegenden nicht kontrollierten Studien findet eine Assoziation von Parodontitis und Frühgeburtlichkeit und/ oder niedrigem Geburtsgewicht. Für die Gestose (Präeklampsie) ist die Assoziation unsicher und nur durch wenig Daten gestützt.
4. Die Kausalität ist nicht durch verlässliche Studien belegt (keine Evidenz der Klasse I).
5. Ein klinisch relevanter Behandlungseffekt der Parodontitis in der Schwangerschaft liegt bislang nicht vor.
6. Es laufen drei randomisierte Studien, deren Ergebnisse abgewartet werden müssen.

## 3.2 Parodontitis und Herz-Kreislauf-Komplikationen – Herzinfarkt, CVD

### 3.2.1 Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?

Im Jahre 1989 belegten zwei Publikationen aus Skandinavien eine seit mehr als 100 Jahren gängige Hypothese über einen Zusammenhang chronischer Infektionen mit Gefäßerkrankungen. Mattila et al. [112] sahen bei an Herzinfarkt Verstorbenen mehr Parodontitis und periapikale Läsionen als bei Gesunden gleichen Alters. Syrjanen et al. [174] fanden bei Menschen mit Parodontitis mehr Schlaganfälle als bei gesunden Kontrollpatienten.

### 3.2.2 Wie häufig ist Parodontitis in der Risikoklientel?

Die Häufigkeit der Parodontitis in der Risikoklientel der Herz-Kreislauf-Kranken ist nicht exakt anzugeben. Man ist auf Schätzungen angewiesen; ab einem Alter von 50 Jahren haben bis zu 50% der Männer und Frauen Parodontitis [40, 62, 113]. Es wird keine Studie zum Einfluss der CVD (cardiovascular disease) auf den Verlauf einer Parodontitis gefunden.

### 3.2.3 Beeinflusst die CVD den Verlauf einer Parodontitis?

Für die Beantwortung dieser Frage wurden weltweit keine verlässlichen Studien gefunden.

### 3.2.4 Wie häufig ist eine Herz-Kreislauf-Erkrankung?

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weitaus am häufigsten unter den schweren Erkrankungen und für fast die Hälfte der 830.277 Todesfälle verantwortlich, die in Deutschland im Jahre 2005 gezählt wurden. Weltweit sterben jährlich 17 Millionen Menschen an CVD. In England war CVD für 39% der Todesfälle verantwortlich (2002), wobei etwa die Hälfte davon zu Lasten des Herzinfarkts geht und ein weiteres Viertel auf das Konto des Schlaganfalls. Während europaweit die Zahl der Toten infolge von Herzerkrankungen rückläufig ist, fällt die Zahl der Erkrankten nicht.

Die bei CVD betroffenen Organe sind das Herz und die Herzkranzgefäße mit den Krankheitsfolgen Infarkt, Angina pectoris und Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), die zum Gehirn führenden Gefäße mit den Krankheitsfolgen Schlaganfall, Durchblutungsstörung des Gehirns und die restlichen Gefäße des

Körpers (inklusive Bluthochdruck) mit Krankheitsfolgen wie z.B. Niereninsuffizienz und periphere Verschlusskrankheit (= "Schaufensterkrankheit") [73].

### 3.2.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Herz-Kreislauf-Erkrankung

CVD-Todesfälle sind nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Populationen verteilt. Sie sind häufiger bei Männern, bei Arbeitern häufiger und z.B. häufiger bei in England lebenden Asiaten (50% mehr als im Durchschnitt der englischen Bevölkerung). Auch gibt es in England saisonale Unterschiede (14% mehr Todesfälle im Winter). Es gibt sehr robuste Evidenz aus epidemiologischen Studien für die Verursachung begünstigender Faktoren wie Arteriosklerose durch Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Gewicht, Aktivität etc., aber die Bereinigung um Confounder ist bei der langen Entwicklungszeit einer CVD sehr schwierig und bislang ungelöst.

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind die Risiken sicher untersucht (Evidenzklasse I) und zuverlässig weltweit erfasst worden: Rauchen hat einen Anteil von 12% an der Verursachung der Volkskrankheiten. Hoher Blutdruck ist in 11% die Ursache, Alkohol in 9%, hohe Blutfette in 8%, Übergewicht in 7%. Die Schlüsselrolle für die Gesundheit hat die Ernährung. Herzinfarkte treten zu 80% bei denen auf, die mehrere Risikofaktoren haben: die Betroffenen sind klar auszumachen. Wer raucht, hohen Blutdruck und Diabetes, sowie bauchbetontes Übergewicht und erhöhte Blutfette vorweist, hat das Extremrisiko [47, 172, 179, 197].

### 3.2.6 Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und CVD

Nach den frühen Studien, bei denen aufgrund klinischer Daten der Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzkreislauferkrankungen beschrieben wurde, wollte man in den letzten Jahren Surrogatparameter und eventuelle klinische Marker etablieren, die bei beiden Erkrankungen vorhanden sind. Außerdem wurde versucht, aus der Höhe und der Veränderung von Serumparametern die Assoziation zu stärken und auch einen Behandlungseffekt zu messen (Rückgang von CVD-Markern durch Behandlung der Parodontitis).

Pussinen et al. finden, dass erhöhte Antikörper gegen pathogene Parodontalkeime mit einer erhöhten Prävalenz von koronarer Herzerkrankung (CHD = coronary heart disease) und Arteriosklerose der Carotiden einhergehen; es findet sich ein

höheres Risiko in den nächsten zehn Jahren Herz-Kreislauf-erkrankungen zu entwickeln [150, 151, 152, 153].

In einer Kohortenstudie aus den USA berichten Beck et al., dass erhöhte systemische Antikörperspiegel auf parodontale Keime mit einem erhöhten Vorkommen von CHD und subklinischer Arteriosklerose (gemessen an der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis) verknüpft sind [7, 8, 9].

In allen Studien wird die Assoziation von Parodontitis und Atherosklerose in derselben Population beschrieben: die Kausalität lässt sich aus derartigen Studien aber nicht verlässlich belegen, auch wenn man um bekannte Confounder, wie Rauchen, bereinigt. Die Relation von erhöhten Antikörpertitern und Herz-erkrankung persistiert auch bei zum Beispiel Nichtrauchern.

### 3.2.6.1 Evidenz aus tierexperimentellen Studien

Tierstudien an Mäusen und Kaninchen zeigten, dass die Inokulation von *Porphyromonas gingivalis* und *Streptococcus sanguis* ins Gefäßsystem thrombotische und arteriosklerotische Vorgänge beschleunigt [57, 100, 120].

Lalla et al. setzten eine orale Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* und konnten später dessen DNA in der Aorta bei infizierten Mäusen nachweisen [97].

### 3.2.6.2 Evidenz aus mikrobiologischen Studien

Ein anderer, aber kostspieligerer Ansatz ist die quantitative Bestimmung der Bakterienzahl in den Parodontaltaschen. Bei INVEST sind fast 5000 Proben bei 657 Studienteilnehmern auf elf Stämme von parodontalen Bakterien untersucht worden. Vier davon werden als Hauptkeime der Parodontitis angesehen (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* und *Treponema denticola*), die sieben anderen Keime fungieren als Kontrolle.

In der Studie von Desvarieux et al. wurde bei den pathogenen Keimen eine höhere Arteriosklerose der Carotiden (gemessen durch Ultraschall als Intima-Media-Dicke) gesehen als bei den Trägern der Kontrollkeime.

Diese Ergebnisse gelten als beste Evidenz (keine Klasse I) zur Verbindung von Parodontitis und Gefäßveränderungen. Ergebnisse der Gruppe mit den vier Keimen und der verstärkten Arterioskleroseprogression hinsichtlich Ereignissen

aus dem CVD-Bereich liegen nicht vor. Man beabsichtigt, diese Kohorte über die Jahre zu analysieren [41].

In einer weiteren Studie bestätigen Spahr et al. diese klinische Verbindung hin zur koronaren Herzerkrankung [171].

Bei Operationen an den Carotiden wurden die gängigen Parodontalkeime in Gefäßatheromen nachgewiesen. Dies ist ein Beleg, dass Parodontalkeime auf systemischem Wege in Gefäßveränderungen gelangen können [25, 66].

Andere mikrobiologische Studien sind weiter von klinischen Endpunkten entfernt. Geerts et al. sehen ein höheres Risiko der systemischen Aussaat (Toxämie) von parodontalen Keimen mit der Schwere der Parodontitis [54].

Die Berichte über eine Bakteriämie durch iatrogene Zahnmanipulationen oder Zähneputzen gehen in diese Richtung (Forner et al., Kinane et al., Rajasuo et al. und Roberts [51, 92, 156, 157]).

### 3.2.6.3 Evidenz aus in-vitro Studien

In-vitro Studien belegen, dass *Streptococcus sanguis* und *Porphyromonas gingivalis* die Blutplättchenaggregation erhöhen und zu Hyperkoagulation führen. Daraus wird eine erhöhte Thrombusformation gefolgert, die zu ischämischer Herzgefäßerkrankung beitragen soll [50, 70, 77, 120].

Giacona et al. fanden, dass ein bestimmter Stamm von *Porphyromonas gingivalis* in der Lage ist, Makrophagen zu infizieren und auf diesem Wege über die Zellwand in den arteriosklerotischen Prozess einzugreifen und diesen zu fördern [56].

Arteriosklerose hat eine inflammatorische Komponente. Parodontitis führt zu Veränderungen der systemischen Inflammationsmarker wie C-reaktives Protein (CRP). Darüber soll die inflammatorische Reaktion bei Arteriosklerose getriggert werden und letztendlich die Arterioskleroseprogression beschleunigen. Eine Behandlung der Parodontitis müsste folglich zu einer CRP-Senkung und möglicherweise zu einer Reduktion der Arterioskleroseprogression und somit der CVD-Ereignisse führen [11, 40].

Es finden sich Interventionsstudien neueren Datums, die den Effekt einer Parodontalbehandlung auf Serummarker der CVD untersuchen. Ein positiver Effekt wird in allen Studien gesehen, bis hin zu Veränderungen der subklinischen CVD. Diese nicht randomisierten kleinen Studien finden Veränderungen von Surrogatparametern und sind aus weiteren Gründen (fehlende Randomisierung, Verblindung) nicht verlässlich für eine Aussage, ob dadurch CVD-Ereignisse abnehmen [46, 57, 117, 165].

In einer systematischen Übersicht ist untersucht worden, ob die parodontale Therapie den Marker einer systemischen Inflammation (CRP) senkt. Die Ausgangshypothese, die durch immer mehr Studien gestützt wurde, lautet: Parodontitis führt zu einer systemischen Infektion. Die Behandlung müsste die Parameter der systemischen Infektion senken. Dazu wurden zehn Studien ausgewertet. In den RCTs ist der Einfluss der Parodontalbehandlung auf CRP nicht relevant, auch nicht in den ausgewerteten Kohortenstudien [78].

#### 3.2.6.4 Evidenz aus epidemiologischen Studien

Die gefundenen aktuellen Übersichten erfassen die wenigen bislang veröffentlichten RCTs nicht und erreichen keine Evidenzklasse I. Die Übersicht von Bahekar et al. ist die aktuellste (November 2007) mit einer systematischen Literatursuche bis 2006. Die hier durchgeführte Suche nach Studien bis Ende Dezember 2007 fand eine zusätzliche Beobachtungsstudie; sie wird am Schluss der epidemiologischen Studien besprochen [185].

Diese langjährige Nachbeobachtung ändert nichts an der Datenlage, so dass die beste Evidenz zur Verbindung Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankungen aus der systematischen Übersicht von Bahekar entnommen werden kann. Dort sind getrennt nach Studientyp fünf prospektive Kohortenstudien mit einer Nachbeobachtung von sechs Jahren, fünf Fallkontrollstudien und fünf cross-sektionale Studien ausgewertet. Eine Korrektur um Confounder wie Alter, Geschlecht, Rauchen und Diabetes ist erfolgt.

Die Art der Studienzusammenführung in der Metaanalyse ist dezidiert beschrieben. Es erfolgt eine strenge Anlehnung an die Prinzipien von Cochrane (Test auf Heterogenität etc.) [4].

Auf der Basis der fünf prospektiven Kohorten mit einer Teilnehmerzahl von 86.092 errechnet sich für Probanden mit schwerer Parodontitis gegenüber der nicht erkrankten Kontrolle ein relatives Risiko von 1,14 (95% CI: 1,074–1,213) für die Entstehung einer Herzerkrankung. In zwei Studien waren die Teilnehmer zwischen 25 und 74 Jahre alt, in einer weiteren betrug das Durchschnittsalter 49 Jahre, und in den letzten beiden Studien waren sie älter als 40 Jahre. Zur Verteilung des Geschlechts werden keine Aussagen gemacht.

Die Kohorten zeigen zusätzlich ein relatives Risiko von 1,24 (95% CI: 1,14–1,36) bezüglich der Entstehung einer CHD für Patienten mit weniger als zehn Zähnen Restgebiss gegenüber Patienten mit mehr als zehn Zähnen.

Aus den fünf Fallkontrollstudien mit 1423 Patienten beträgt das relative Risiko 2,22 (95% CI: 1,59–3,117) für Betroffene gegenüber Nichtbetroffenen. Die Teilnehmer waren in der überwiegenden Zahl der Studien über 40 Jahre, eine genaue Aussage über die Verteilung von Männern und Frauen kann nicht gemacht werden.

Aus den fünf Querschnittsstudien mit 17.724 Teilnehmer wird ein relatives Risiko von 1,59 (95% CI: 1,329–1,907) für Patienten mit Parodontitis gegenüber den Gesunden angegeben. Das Alter der Patienten war in drei Studien größer 40 Jahren, in den anderen beiden zwischen 20 und 84 Jahren. Bezüglich der Verteilung von Männern und Frauen sind keine Angaben ersichtlich.

**Tabelle 4:** Risikoerhöhung für CVD durch Parodontitis in Abhängigkeit vom Studientyp (nach Bahekar)

Studienform	Fallzahl (N)	RR	CI	Durchschnittsalter
Prospektive Kohorten	86096	1,14	1,07 – 1,2	> 40 Jahre
Fallkontrollstudien	1426	2,22	1,6 – 3,1	> 40 Jahre
Querschnittsstudien	17724	1,6	1,3 – 1,9	> 40 Jahre
Kohorten (< 10 Zähne)	NA	1,24	1,14 – 1,36	NA
Legende:				
RR = relatives Risiko		CI = Konfidenzintervall		NA = nicht angegeben



Ein anderer Weg der Darstellung (derselbe Datenpool) wird von Pihlstrom et al. gewählt: Fallkontrollstudien und Kohorten werden danach ausgewertet, ob eine Assoziation zwischen Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankung nachweisbar ist oder nicht. Die Mehrzahl der Studien sprechen für die Assoziation. In anderen Studien lässt sich die Assoziation nicht belegen [74, 75].

Eine große Studie von 12.631 Männern und Frauen aus Schottland (Glasgow Alumni Cohort), die zur Erfassung unter 30 Jahre alt waren, wurden bis zu 57 Jahre nachbeobachtet. Es traten 1432 Todesfälle (509 durch CVD und 549 durch Krebs) auf. Nach Bereinigung um bekannte Confounder hatten Menschen mit neun oder mehr fehlenden Zähnen eine Risikoerhöhung für Tod durch CVD (HR = 1,35; 95% CI :1,03–1,77) [185].

### 3.2.6.5 Evidenz aus Interventionsstudien (z.B. RCTs)

Bei der Suche nach randomisierten Studien fanden sich nur insgesamt zehn Einträge. Nur drei Studien berichteten zu intermediären Endpunkten, keiner zu klinisch relevanten Endpunkten. Die Studien sind alle aus den letzten beiden Jahren.

Bei D'Aiuto et al. wurden 40 Patienten mit chronischer generalisierter Parodontitis auf eine Gruppe mit Standard-Behandlung und eine Gruppe mit Intensiv-Behandlung randomisiert. Eine signifikante Abnahme der Entzündungsparameter (IL-6, CRP) fand sich nach sechs Monaten in der Gruppe mit Intensiv-Behandlung gegenüber der Kontrolle [34].

Bei Lösche wurden 55 Patienten auf eine Behandlungsgruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert. Zu Beginn und am Ende der Studie wurden der Lipidstatus und verschiedene parodontale Parameter (Bleeding on Probing, Taschentiefe, Attachmentverlust, Plaqueindex und Gingivaindex) gemessen. Im dritten Monat war eine signifikante Abnahme des gesamten Lipidspiegels in der behandelten Gruppe zu erkennen. Ebenso reduzierten sich die parodontalen Parameter signifikant gegen Kontrolle. Ein gesundheitsrelevanter Endpunkt ist nicht erfasst [108].

In der bislang umfangreichsten kontrollierten Studie von Tonetti et al. wurden 120 Patienten mit Parodontitis auf zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe (61 Patienten) erhielt eine intensive Parodontalbehandlung, die andere Gruppe (59 Patienten) diente zur Kontrolle. Die Endothelfunktion, Entzündungsmarker und Marker bezüglich Koagulation und endothelialer Aktivität wurden vor der Behandlung und jeweils am Tag 1, 7, 30, 60 und 180 nach Behandlung gemessen. Bei Verum versus Kontrolle änderten sich nach sechs Monaten signifikant die akuten Entzündungsparameter. Sechs Monate nach Behandlungsende war die Endothelfunktion (flow-mediated dilatation of the brachial artery) nach Verum gegen Kontrolle signifikant verbessert. Herz-Kreislaufereignisse traten in beiden Gruppen nicht ein, ebenso keine anderen schweren Erkrankungen [182].

In Clinical Trials ist zu CVD seit 2003 eine randomisierte Studie (monozentrisch) der Gruppe um Grossi registriert. Es sind 400 Patienten projektiert, bei denen der Erfolg einer Parodontalbehandlung in der Sekundärprävention von CVD gegen Placebo untersucht wird [62].

Dies soll eine Vorbereitungsstudie für eine geplante Multicenterstudie (RCT) mit etwa 4000 Teilnehmern sein.

Folgende Ergebnisse hat die systematische Literatursuche und Bewertung der Evidenz erbracht:

1. Die zu Parodontitis und Herz-Kreislauf-erkrankungen gefundenen kontrollierten Studien sind von niedriger Qualität und kleiner Fallzahl, und sie untersuchen unterschiedliche Endpunkte.
2. Eine Studienzusammenführung als Metaanalyse ist nicht möglich und hätte keine verlässlichere Aussage als die Einzelstudien.
3. Nicht alle, aber die Mehrzahl der vorliegenden nicht kontrollierten Studien finden eine Assoziation von Parodontitis und CVD.
4. Die Kausalität ist nicht durch verlässliche Studien belegt (keine Evidenz der Klasse I).
5. Ein klinisch relevanter Effekt auf CVD-Ereignisse durch die Behandlung der Parodontitis ist bislang nicht belegt.
6. Das Ergebnis der randomisierten Studie von Grossi et al. [62] sollte abgewartet werden.

### 3.3 Parodontitis und Diabetes mellitus

#### 3.3.1 Die Historie: kausal oder zufällige Koinzidenz?

Seit mehr als 50 Jahren wird der Zusammenhang von Diabetes mellitus und inflammatorischen parodontalen Veränderungen untersucht. Die Mehrzahl der in englisch publizierten Studien sind keine RCT-Studien, so dass zur Verursachung keine verlässliche Aussage möglich war. Die kleinen Fallzahlen, die häufig untersuchten Subpopulationen, die Nichtberücksichtigung von Altersklassen, Geschlecht etc. tragen zusätzlich zur Unsicherheit der Aussage bei und erlauben die Generalisierung der Resultate nicht. Auch unterschiedliche Definitionen von Diabetes sowie von Parodontitis vermindern die Aussageschärfe [126].

#### 3.3.2 Wie häufig ist Parodontitis in der Risikoklientel?

Genauere Zahlen sind nicht erhältlich. Sie machen auch ohne Altersklassifikation und Geschlechtsspezifikation wenig Sinn. Parodontitis kommt populationsweit häufig vor, ergo auch bei Diabetikern.

Daten, die nicht Evidenzklasse I repräsentieren, legen nahe, dass Diabetiker einen signifikant schlechteren Plaqueindex (PI) haben als unauffällige Kontrollpopulationen, aber nicht häufiger Parodontitis. Diabetiker sollen einen signifikant höheren Attachmentverlust haben und damit einen schwereren Verlauf der Parodontitis. Wie hoch dieser klinische Effekt ist, und ob der Effekt überhaupt vorhanden ist, lässt sich zur Zeit nicht verlässlich klären [91].

Nach den Zahlen der Third National Health and Nutrition Examination Survey aus den USA haben erwachsene Diabetiker mit unzureichender Zuckereinstellung dreimal so häufig Parodontitis wie gesunde Menschen. Die Risikoerhöhung ist bei gut eingestellten Diabetikern nicht vorhanden [184].

#### 3.3.3 Beeinflusst Diabetes den Verlauf einer Parodontitis?

Die Frage, ob der Diabetes den klinischen Verlauf der Parodontitis beeinflusst, lässt sich nicht beantworten, da dazu die verlässlichen Studien fehlen. Nachrangige Evidenz sieht mögliche Zusammenhänge. Parodontitis ist häufig bei Diabetes (Ursächlichkeit nicht bewiesen), und Diabetes induziert einen schwereren Verlauf einer Parodontitis. Eine Übersicht aus Fallkontroll- und Kohortenstudien findet „supportive“ Evidenz (Evidenzklasse II/III) [176].

Nach den epidemiologischen Daten (keine bessere Evidenzbasis) ist Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für Parodontitis. Im Laufe der Zeit soll Diabetes zusätzlich die Parodontalerkrankung verstärken [144].

### 3.3.4 Wie häufig ist Diabetes mellitus?

Diabetes mellitus fasst eine Gruppe metabolischer Störungen zusammen, die charakterisiert sind durch chronische Hyperglykämie aufgrund einer Beeinträchtigung des Stoffwechsels der Kohlenhydrate, der Fette und von Eiweiß aufgrund mangelhafter Insulinsekretion oder Insulinwirkung oder von beidem.

Die WHO definiert Diabetes als eine progressive Störung des Glukosemetabolismus. Betroffene bewegen sich zwischen normalen Blutzuckerwerten (Nüchternblutzucker im Plasma  $<6,1$  mmol/L), gestörter Glukosetoleranz (Nüchternblutzucker im Plasma  $<7,0$  mmol/L oder  $\geq 7,8$  mmol/L zwei Stunden nach 75g oraler Glukosezufuhr) oder gestörtem Nüchternblutzucker ( $\geq 6,1$  bis  $<7,0$  mmol/L im Plasma) und Frank-Hyperglykämie (Nüchternblutzucker im Plasma  $\geq 7,0$  mmol/L oder  $\geq 11,1$  mmol/L zwei Stunden nach 75g oraler Glukosezufuhr).

Im Jahr 2000 lag weltweit die Anzahl an Diabetikern bei 177 Millionen (im Alter zwischen 20 und 79 Jahren), im Vergleich zu 135 Millionen noch im Jahre 1995. Der Anzahl der Diabetiker wird sich laut WHO auf voraussichtlich 360 Millionen im Jahre 2030 verdoppeln. In den USA haben 10% der Erwachsenen einen Diabetes, mit steigender Tendenz [180].

Der Anteil an Diabetes mellitus Typ II betroffenen Patienten liegt dabei bei durchschnittlich 85 – 95%. Nach Schätzungen entwickeln weltweit jährlich mehr als 218.000 Menschen einen Diabetes Typ I, davon etwa 40% Kinder.

### 3.3.5 Ätiologie und Risikofaktoren von Diabetes mellitus

Beim Diabetes Typ I liegt eine gestörte Insulinproduktion (zu wenig oder kein Insulin) vor, die durch eine Destruktion der insulinproduzierenden B-Zellen des Pankreas bedingt ist. Die Destruktion der Pankreaszellen entsteht durch eine Autoimmunreaktion, spezifische Erkrankungen (z.B. Pankreatitis, Zystische Fibrose, Pankreaskarzinom) und weitere wenig erforschte und definierte Faktoren. Diabetes hat eine nicht genau bezifferbare genetische Komponente.

Spezifische Gründe für die Entstehung der gestörten Insulinsekretion und Insulinfunktion beim Diabetes Typ II sind unbekannt. Das Risiko, an Diabetes Typ II zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter, und Mangel an körperlicher Aktivität. Diabetes Typ II wird zudem häufiger bei Fettleibigkeit (BMI > 30), Bluthochdruck und Metabolischem Syndrom beobachtet [116, 194].

### 3.3.6 Belege für einen Zusammenhang von Parodontitis und Diabetes

#### 3.3.6.1 Evidenz aus Tierexperimenten

Eine aktuelle Zusammenfassung von tierexperimentellen Studien liegt aus Juli 2007 vor. Im Tierexperiment ist eine Alteration des Parodontium bei Diabetes zu induzieren. Es gibt aber nur unzuverlässige Tiermodelle für die Auswirkungen auf den Diabetes. Über den Ablauf und den kausalen Zusammenhang können aus diesen Studien keine validen Aussagen gezogen werden [149].

#### 3.3.6.2 Evidenz aus mikrobiologischen Studien

Über viele Jahre wurde versucht, experimentell den Einfluss von Diabetes auf Parodontitis zu klären. Die mikrobiologischen Studien führten zu keiner Klärung; es wurde nach potenziellen Unterschieden in der mikrobiologischen Flora von Diabetikern und Nichtdiabetikern gesucht. In den Studien, in denen die Keime genau identifiziert und angezüchtet wurden, fand man keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und "gesunden Kontrollen" [116].

Deshalb wurde danach der Fokus der Studien auf einen möglichen Unterschied in der Immunantwort auf pathogene parodontale Keime gelegt.

Die in diesen Mechanismus involvierten Zellen (z.B. neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen) zeigen eine unterschiedliche Verteilung und auch Funktion bei vielen Diabetikern im Vergleich zur Normalpopulation. So soll beispielsweise die Adhärenz, die Chemotaxis und die Phagozytosefähigkeit

verändert sein. So könnten pathogene Parodontalkeime zu einer verstärkten Wirkung am Parodontium gelangen. Zusätzlich sind bei Diabetikern andere immunologische Mechanismen verändert, was zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Cytokine und anderer Mediatoren führt (Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ ).

Als weiterer Faktor wird bei Diabetikern eine verminderte Wundheilung beobachtet. So soll die Fibroblastenfunktion in einer Umgebung mit hohem Glucosespiegel herabgesetzt sein. Zudem wird das von den Fibroblasten produzierte Kollagen zu schnell von Proteinaseenzymen, die bei Diabetes erhöht sind, abgebaut. Die Wundheilung bei Diabetikern mit chronischem mikrobiologischen Befall soll bei bestehender Hyperglykämie zu verstärktem Knochenabbau und Attachmentverlust führen.

Die mikrovaskuläre Integrität ist bei Diabetes verändert. Diabetiker, vor allem jene mit schlecht eingestelltem Blutzucker, besitzen hohe Spiegel von AGEs (advanced glycation end products) unter anderem auch im parodontalen Gewebe. AGEs sollen mehrere diabetische Komplikationen aufgrund von Veränderungen (z.B. an den Endothelzellen, der Gefäßproliferation und dem Kapillarenwachstum) verursachen.

Die Anhäufung der AGEs bei Diabetikern führt zusätzlich zu einer verstärkten Immunantwort auf pathogene Parodontalkeime, da Entzündungszellen, wie Monozyten und Makrophagen, Rezeptoren für AGEs besitzen. Daraus soll eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ ) resultieren, welche sich in einem erhöhten Spiegel in der gingivalen Sulkusflüssigkeit widerspiegelt. Die erhöhte Anzahl an IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern soll das vermehrte Vorkommen von Parodontitis bei Diabetikern erklären.

Bei Diabetes scheint nach experimentellen Daten noch ein anderer Weg wichtig. Die inflammatorische Reaktion auf die pathogenen Parodontalkeime soll, wie jede entzündliche Reaktion, die Insulinsensitivität beeinflussen und zu einer erhöhten Insulinresistenz und damit reduzierten glykämischen Kontrolle führen. Die konsequente Schlussfolgerung hieße, dass eine Parodontalbehandlung über eine Reduktion der Inflammation zu einer verbesserten Insulinverwertung und damit glykämischen Kontrolle führt [114, 116, 183].

### 3.3.6.3 Evidenz aus epidemiologischen Studien

Die Übersicht zur Epidemiologie der Parodontitis von Papapanou aus dem Jahre 1996 erfasst mehr als 3500 Diabetiker. Die epidemiologischen Studien finden, dass Diabetes mellitus eine Stoffwechselstörung darstellt, die als Risikofaktor für Parodontitis gilt. Diabetes mellitus ist nach den epidemiologischen Daten ein unabhängiger Risikofaktor für Parodontitis. Im Laufe der Zeit verschlechtert Diabetes zusätzlich die Parodontalerkrankung [144].

Es wird ein bidirektionaler Mechanismus diskutiert. Parodontitis ist häufig bei Diabetes (Ursächlichkeit nicht bewiesen), und Diabetes induziert einen schwereren Verlauf einer Parodontitis. Bidirektional bedeutet: Parodontitis begünstigt Diabetes, Diabetes verschlechtert den Verlauf der Parodontitis. Belege hierfür müssen erbracht werden. Eine Übersicht aus 2001, die auf eine Medline-Suche begrenzt ist, findet „supportive“ Evidenz aus 44 von 48 Fallkontroll- und Kohortenstudien (zusammen als observationale Evidenz bezeichnet) [176].

Das Risiko des progressiven Alveolarknochenabbaus soll nach epidemiologischer Evidenz beim Typ II-Diabetiker gegenüber dem Gesunden bis um das 4-fache erhöht sein [175].

Die Übersicht von Khader et al. aus 2006 erfasst mehrere Studientypen, darunter 18 cross-sektionale Studien, drei prospektive Kohorten und zwei klinische Studien. Die Literatursuche ist auf Medline (von 1970 bis 2003) und eine Handsuche begrenzt. Untersucht wurde der Parodontalstatus bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

An Ergebnissen wurde gefunden:

Diabetiker haben einen signifikant schlechteren Plaqueindex (PI) als unauffällige Kontrollpopulationen. Diabetiker zeigen einen höheren Grad an Gingiva-Veränderungen und eine ausgeprägtere Form der Parodontitis (gemessen an der Taschentiefe). Bei Diabetikern sieht man einen signifikant höheren Attachmentverlust. Aber Diabetiker haben eine vergleichbar hohe Oralhygiene, und auch gleich hohen Bleeding on Probing-Index (BOP).

Die Autoren fassen die nachrangige Evidenz zusammen und kommen zu der Schlussfolgerung, dass Diabetiker eine ähnliche Häufigkeit an parodontalen Veränderungen haben, aber einen signifikant höheren Schweregrad [91].

Von einer signifikanten Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis wird berichtet. Ein kausaler Zusammenhang von Diabetes und Parodontitis wird gefolgert, für den es aber aus allen bisherigen Studien keine verlässlichen Beweise gibt.

In der Beurteilung von Moles in Evidence Based Dentistry (EBD) heißt es, dass aus Daten basierend auf cross-sektionalen Studien keine Kausalität abgeleitet werden darf. Lediglich eine Assoziation zwischen Parodontitis und Diabetes ist erkennbar, aber keine Belege einer Kausalität [126].



### 3.3.6.4 Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien (z.B. RCTs oder systematische Übersichten hoch qualitativer Studien)

Bei der systematischen Literatursuche wird eine systematische Übersicht mit sehr breiter Literatursuche nach Interventionsstudien gefunden: Medline (1980 bis Januar 2005), EBMR, Cochrane Library, Handsuche und Suche nach unpublizierten Studien. Diese Übersicht von Janket et al. aus dem Jahre 2005 erfasst insgesamt 370 Studien, wovon 64 Abstracts von drei verschiedenen Autoren beurteilt wurden. Nach Ausschluss von 41 cross-sektionalen Studien und weiteren 13 Studien ohne numerischem Ergebnis verblieben zehn Interventionsstudien mit insgesamt 456 Patienten.

Janket et al. untersuchten in einer systematischen Analyse den Effekt der Parodontalbehandlung auf die glykämische Kontrolle (HbA1c). Die Nullhypothese lautet, dass die Parodontaltherapie die glykämische Kontrolle nicht beeinflusst. Die Abnahme des HbA1c-Wertes war statistisch nicht signifikant und betrug bei Diabetikern vom Typ I und Typ II 0,38% (95% CI: 0,7–1,5). Der Effekt der Parodontalbehandlung bei Typ II-Diabetiker war nicht signifikant und lag bei 0,71% (95% CI: 0,9–2,2).

Fünf prospektive Studien mit 261 Teilnehmern sind für den Diabetes Typ II ausgewertet. Die Studienqualität ist niedrig, die Fallzahl ist klein. Ein signifikanter Behandlungseffekt ist nicht nachzuweisen.

Fünf Studien mit insgesamt 195 Teilnehmern wurden für den Diabetes Typ I erfasst. Die Studienqualität ist bis auf eine niedrig, die Fallzahlen sind durchwegs klein und liegen unter 100. Wenn überhaupt ein Effekt der Behandlung gegeben ist, so ist dieser klein. Dies ist das Resultat für Typ I Diabetes [80].

Die Übersicht der Gruppe um Mealey aus 2006 findet keine weiteren RCTs [116].

Es konnten noch sieben weitere Interventionsstudien gefunden werden, die den Effekt der Parodontaltherapie untersuchten. Davon entfielen auf Typ I-Diabetes drei Studien, auf Typ II-Diabetes drei Studien, und eine untersuchte eine gemischte Population. Die Studienqualität war niedrig, die Fallzahlen betragen zehn bis fast 200.

Die Studie von Jones et al. aus 2007 ist die erste RCT mit guter Qualität zur Thematik. 193 vorwiegend männliche Veteranen mit einem Altersdurchschnitt von 58 Jahren wurden randomisiert, 165 ungenügend eingestellte Diabetiker (HbA1c > 8,5%) nahm die Studie auf, und 132 konnten letztlich ausgewertet werden. Es ist keine Intention to Treat (ITT) Analyse erfolgt. Die Analyse ergab keinen signifikanten Vorteil der Behandlung der Parodontitis (nach vier Monaten) auf die glykämische Kontrolle [86].

Bei Clinical Trials [26] sind drei weitere RCTs gelistet, deren Ergebnisse ausstehen. Eine Studie ist von der Arbeitsgruppe um Jones und bereits mehrfach publiziert [86]. Man kann nicht ersehen, ob es sich um die Studie aus 2007 mit 193 Teilnehmern handelt oder ob neue Fälle eingeschlossen werden.

Die Studie von Taylor ist eine Vorbereitungsstudie über den Effekt der Behandlung auf die glykämische Kontrolle, im Vorfeld für eine geplante Multicenterstudie [177].

Die dritte Studie aus Frankreich untersucht die Veränderung eines Laborparameters bei Diabetikern unter Behandlung der Parodontitis [170].

Bei nicht hoher Studienqualität und kleinen Fallzahlen in den Studien wird zusammenfassend gefunden:

1. Auf der Basis von weniger als 1000 Teilnehmern an Interventionsstudien kann kein klinisch signifikanter Effekt einer Parodontalbehandlung auf die glykämische Kontrolle bei Typ I- und Typ II-Diabetikern festgestellt werden.
2. Veränderungen durch die Parodontaltherapie auf einen klinisch relevanten Endpunkt sind nicht belegt. Ein klinisch relevanter Effekt kann nicht festgestellt werden.
3. Die Studienlaufzeit ist kurz, die Qualität niedrig und die Fallzahlen klein.
4. Die Behandlung hat bei Typ II-Diabetes möglicherweise einen höheren Effekt auf den HbA1c-Wert als beim Typ I-Diabetes.
5. Die zusätzliche antibiotische Therapie bringt bei Typ II einen zusätzlichen Effekt auf das HbA1c, bei Typ I-Diabetes nicht. Als Erklärung wird angegeben, dass Typ II-Diabetes eine entzündliche Komponente hat, während Typ I-Diabetes eher auf Autoimmunbasis entsteht.

Insgesamt wird keine Klasse I Evidenz erreicht, der Effekt ist nach den wenigen Studien klinisch nicht bedeutend. Der Effekt geht nicht auf einen klinisch relevanten Endpunkt, sondern auf den Surrogatparameter HbA1c. Die klinische Auswirkung ist unklar.

Seit 2004 ist bei Cochrane eine systematische Übersicht angekündigt, die die Behandlung der Parodontitis auf die glykämische Kontrolle bei Diabetikern untersuchen soll [168].

Die Nullhypothese formuliert die bisher gültige Evidenz (nicht Klasse I), dass die Behandlung der Parodontitis keinen Effekt auf die glykämische Kontrolle bei Diabetikern hat. Es soll auch die Frage beantwortet werden, ob weitere Studien auf diesem Gebiet sinnvoll sind, und wenn, welche.

#### 4. Diskussion

Die wichtige Frage, ob Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt, Abort, Gestose oder niedriges Geburtsgewicht in einem ursächlichen Zusammenhang stehen, kann auch Ende 2007 nicht zuverlässig beantwortet werden.

In den mehr als zehn Jahren seit der ersten dezidierten Beschreibung eines Zusammenhangs von parodontaler Infektion, Infektion des Fruchtwassers und konsekutiver Frühgeburt [134] ist eine größere randomisierte kontrollierte Studie [121] zu dieser Frage publiziert worden. Die restlichen gefundenen kontrollierten Studien sind von unklarem Studiendesign, von niedriger Qualität, haben eine kleine Fallzahl und zielen auch noch auf unterschiedliche Endpunkte ab, also nicht nur auf Frühgeburt.

Die Definition von Frühgeburt ist unterschiedlich; neben der etablierten Definition wird auch die klinisch sicher relevantere Definition als Geburt vor vollendeten 34 Schwangerschaftswochen gewählt. Die Trennung von Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht (<2500 g) wird in vielen Studien nur inkonsequent umgesetzt. Gestose (Präeklampsie) wird nur in einigen Studien mitanalysiert, aus den Originalarbeiten sind keine verlässlichen Daten ersichtlich.

Die Subsummierung der Schwangerschaftskomplikationen Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht und Gestose unter den klinischen Sammelbegriff "Frühgeburt" ist klinisch vertretbar, da immer Neugeborene resultieren, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität (gegenüber reif geborenen Kindern) aufweisen und einen höheren Pflegeaufwand erfordern.

Parodontitis ist eine häufige Veränderung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit der Sozialschicht und der Ausbildung korreliert und meist langsam voranschreitet. Rauchen ist ein begünstigender Faktor, auch andere Komponenten eines insgesamt ungesunden Lebensstils können Einfluss nehmen; sichere Daten zu diesen Faktoren fehlen.

Nach einer sehr konservativen epidemiologischen Kalkulation ist davon auszugehen, dass ca. 20% der Frauen im reproduktiven Alter unter generalisierter Parodontitis leiden, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt [14, 32].

Auch Frühgeburt ist ein häufiges Ereignis. 5 bis 10% aller etablierten Schwangerschaften enden in Industrienationen als Frühgeburt. Frühgeburt ist ein klinisch wichtiges Problem, das zur kindlichen wie mütterlichen Morbidität und Mortalität erheblich beiträgt und jedes Gesundheitssystem vor wichtige Probleme stellt. In den USA ist Frühgeburt der Hauptgrund der Neugeborenensterblichkeit, der hirnorganischen Veränderungen, der Lungenkrankheiten, der Sehschwäche und anderer chronischer Erkrankungen im Kindesalter [3].

Präventionsstrategien wären wichtig und von hohem finanziellen Nutzen.

Die klinisch wichtigsten und am verlässlichsten belegten Risiken für Frühgeburt sind niedriger sozialer Status und eine vorausgegangene Frühgeburt.

Mehrlingsschwangerschaft ist ein weiterer Risikofaktor, der hier nicht zum Tragen kommt, da diese dominierend in einer Subpopulation (Zustand nach Sterilitätsbehandlung) vorkommt [64].

Zu den weiteren bekannten Risikofaktoren gehören unter anderem Infektionen unterschiedlicher Lokalisation, besonders des Genitourethraltrakts: 20 – 25% der Fälle von Frühgeburt scheinen auf das Konto dieser Infektionen zu gehen. Es sind in der Literatur keine verlässlichen Zahlen zu finden, in welchem Ausmaß systemische Infektionen für Frühgeburten verantwortlich zeichnen.

Aus keiner Übersicht sind verlässliche Zahlen zur Parodontitis als (potentielle) Ursache der Frühgeburt oder anderer Schwangerschaftskomplikationen zu erhalten.

Die weiteren eventuell die Schwangerschaftskomplikationen erklärenden Faktoren, wie niedriges Gewicht, Alter (unter 17 Jahren oder über 35), Rasse, Fehlernährung, Parität oder Stress werden hier nicht diskutiert, da zuverlässige Angaben zur Risikoerhöhung durch einen oder eine Kombination der erwähnten Faktoren in der Literatur nicht zu finden sind.

Aus den USA liegen aktuelle Zahlen zur Belastung des Gesundheitssystems durch Frühgeburt vor [3]. 2004 waren 12,5% der Geburten (mehr als eine halbe Million) Frühgeburten (<37 Wochen) und 85% davon zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche. Amerikanerinnen afrikanischen Ursprungs haben 20% Frühgeburten. Insgesamt stieg die Rate um 30% zwischen 1980 und 2004.

Die direkten und indirekten Kosten der Frühgeburtlichkeit wird 2001 für die USA auf 13,6 Milliarden oder 50% der Gesamtkosten beziffert, die die Geburtshilfe beansprucht.

Sicher belegt ist, dass Parodontitis und auch Frühgeburt eine inflammatorische Komponente haben. Dies ist weder die einzige (ausschließliche) Komponente, noch weiß man, ob die inflammatorische Reaktion dieselbe für die Ereignisse Schwangerschaftskomplikationen und Parodontitis ist.

Nach heutigem Wissen wird mehrheitlich eine Assoziation zwischen Parodontitis und Frühgeburt beschrieben. Nicht alle, aber die Mehrzahl der vorliegenden nicht kontrollierten Studien finden eine Assoziation von Parodontitis und Frühgeburtlichkeit und/ oder niedrigem Geburtsgewicht. Für die Gestose (Präeklampsie) ist die Assoziation unsicher und nur durch wenig Daten gestützt.

Es kann bis heute nicht sicher gesagt werden, ob die mehrheitlich beschriebene Assoziation auch kausal ist oder durch Confounder (z.B. Infektionen des Genitourethraltrakts, niedriger sozialer Status, Rauchen, und anderen Faktoren, die mit Parodontitis und Frühgeburt assoziiert werden) bedingt ist [60].

Bei der Betrachtung der Einzelstudien - der Nicht-RCT-Studien - ist der Zusammenhang von Parodontitis und Frühgeburt fraglich. Es gibt Heterogenität, eine Metaanalyse ist nicht möglich. Eine Bereinigung um Confounder findet nicht statt. Es ist keine valide Aussage möglich, die Effektgröße ist unklar und unsicher.

Ein stichfester Beweis für die Assoziation von Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen gibt es wegen des Studiendesigns nicht.

Die Probleme sind ähnlich wie bei den Kohorten: ethnische Subgruppen, keine monokausale Beweisführung, kein hoher klinischer Effekt. Die Daten können daher nicht generell auf die gesamte Population übertragen werden. Der Effekt mag überschätzt sein. Denn der Therapieerfolg einer Intervention wird in Studien um 40% überschätzt, falls die Zuordnung offen erfolgt, die Studie nicht randomisiert und nicht verblindet wird [128, 141, 164].

Nimmt man die jüngste Übersicht von Vergnes und Sixou aus 2007 [189], so kann man unter allem Vorbehalt sagen, dass das Risiko einer Frühgeburt bei

gleichzeitigem Vorliegen von Parodontitis doppelt so hoch ist wie bei Kontrollpatienten (siehe Tabelle 2).

Auch 4-fach so hoch ist nach den Konfidenzintervallen genauso wahrscheinlich. Es ist aber nicht möglich, ein Absolutrisiko zu berechnen, da die Monokausalität nicht bewiesen ist. Die Berechnungen sind ungenau, spekulativ nimmt man an, eine unbelastete Schwangere (keine Frühgeburt anamnestisch, gesunder Lebensstil und nicht Risikosozienschicht) kommt in die Sprechstunde zur Kalkulation ihres Frühgeburtsrisikos. Es kann nur eine grobe Schätzung resultieren:

Das Basisrisiko ist wohl unter 5%, bei vielleicht einem Prozent. Parodontitis würde das Risiko auf maximal 4% erhöhen, also noch unter dem kalkulierten Risiko der Gesamtpopulation liegen?

Auf dieser unsicheren Basis müsste der Patient dann entscheiden, ob er zuwartet oder sich behandeln lässt (Parodontalbehandlung).

Die Literatur wurde durchsucht, was bei Frühgeburtsbestrebungen wirksam ist: 17 Alpha Hydroxyprogesteron ist eine der wenigen klinisch effektiven Maßnahmen [3, 42, 161, 188]; die Gabe ist kosteneffektiv und verlängert die Gestation um eine Woche.

Die Sicherheitsdaten sind aber nicht ausreichend, um eine Empfehlung dafür auszusprechen [130].

Ein interessanter Aspekt ist der positive Effekt von Folat auf die entzündlichen Zahnfleischprozesse [142, 181].

Ob damit eine positive Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufs möglich ist, wartet auf Klärung. Man muss aber wissen, dass heute allen Schwangeren die Gabe von Folsäure empfohlen wird:

Die Folsäuregabe an alle Frauen mit Kinderwunsch (Beginn vor der Schwangerschaft und Gabe bis zur 13. Woche) ist zu empfehlen [24, 59]. Sie reduziert das Risiko für Spaltfehlbildungen (offener Rücken etc.). 400 Mikrogramm Folsäure pro Tag werden empfohlen. Frauen, die bereits ein Kind mit Spaltfehlbildung geboren haben oder Frauen, die Mittel gegen Krampfleiden (Antiepileptika) einnehmen müssen, sollten 5 mg Folsäure pro Tag erhalten (Evidenzklasse I).

Die Frage, ob die Schwangerschaft per se oder hormonelle Einflüsse den klinischen Verlauf der Parodontitis beeinflussen, lässt sich nicht beantworten, da dazu die verlässlichen Studien fehlen, eine Verschlechterung der Parodontitis durch die Gravidität (Evidenzklasse III) [95] erscheint denkbar. Die Effektgröße ist nicht zu beziffern.

Die ungeklärte Frage ist, ob der Patient durch Laborbestimmungen mehr Entscheidungssicherheit pro oder contra Behandlung erhält.

Ein Entzündungsparameter ist das CRP (C-reaktives Protein). In einer systematischen Übersicht ist untersucht worden, ob die parodontale Therapie den Marker einer systemischen Inflammation (CRP) senkt. Die Ausgangshypothese lautet: Parodontitis führt zu einer systemischen Infektion. Die Behandlung müsste die Parameter der systemischen Infektion senken. Dazu wurden zehn Studien ausgewertet. In RCTs ist kein Einfluss der Parodontalbehandlung auf das CRP gegeben, auch nicht in der ausgewerteten Kohortenstudie [78].

Andere Entzündungsparameter im Blut der Schwangeren (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) sind nicht verlässlich untersucht.

Die Feststellung, dass die Frühgeburtlichkeit bei Föten mit einer IgM-Antwort am höchsten ist, wenn zusätzlich eine Erhöhung von CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> und 8-Isoprostan im fetalen Serum nachweisbar ist (doppelt so hoch wie ohne diese Parameter nach Boggess et al. [17]), hat keine klinische Relevanz. Denn man kann eine vorgeburtliche Diagnostik aufgrund dieser unsicheren Effektgröße keinesfalls rechtfertigen.

Die Frage, ob eine Therapie der Parodontitis einen positiven oder negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und speziell die Frühgeburt hat, lässt sich nicht verlässlich beantworten. Die größte bislang vorliegende Studie (Michalowicz et al. [121]) sieht keinen großen klinischen Effekt einer Behandlung der Parodontitis in der Spätschwangerschaft. Ein gering positiver Einfluss, aber auch ein gering negativer Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit durch die Behandlung der Parodontitis in der Schwangerschaft, ist aus den Zahlen der Studie möglich.

Das 95% Konfidenzintervall von 0,63 bis 1,37 für eine Frühgeburt in der Behandlungsgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, kann weder eine



Abnahme noch eine Zunahme des Risikos für eine Frühgeburt durch die Parodontalbehandlung sicher belegen. Eine geringe Zunahme der Frühgeburt ist nach diesen Ergebnissen eben so möglich wie eine geringe Abnahme.

Eine weitere Erklärung wäre, dass eben Parodontitis nicht die Ursache für Frühgeburt ist, oder dass eben die Behandlung nichts (mehr) bringt. Die Behandlung während der Schwangerschaft könnte bereits zu spät erfolgen. Es wäre möglich, dass Behandlungen vor der ersten Schwangerschaft bzw. zwischen zwei Schwangerschaften effizienter wären, um das Risiko einer Frühgeburt zu senken.

Zur Beantwortung der Fragen muss das Resultat der drei ausstehenden randomisierten Studien abgewartet werden [110, 131, 139]. Eventuell erhält man Zusatzinformationen aus einer seit Dezember 2007 in Clinical Trials gelisteten und geplanten Beobachtungsstudie von Johnson und Bain [85].

Ein wichtiger Punkt dieser randomisierten Studie von Michalowicz et al. [121] ist die Häufigkeit der Frühgeburt in der unbehandelten Kontrollgruppe von 12,8 Prozent. Sie ist vergleichbar hoch wie die durchschnittliche Frühgeburtenrate der USA von 12,5% [64]. Daraus kann man keinesfalls eine Risikoerhöhung durch Parodontitis auf Frühgeburt ableiten.

Bestätigt wird aber die bekannte Tatsache, dass die Effektgröße in nicht randomisierten kontrollierten Studien zu hoch gemessen wird [128, 141, 164].

Für den Patienten bedeutet dies, dass der Zusammenhang von Parodontitis und Frühgeburt keinesfalls belegt ist. Ein Teil (wie groß?) des Effektes kann auch durch die ethnischen Einflüsse und durch den Sozialstatus oder andere die allgemeine Gesundheit tangierende Faktoren bedingt sein.

Die beste Datenlage (keine Evidenz der Klasse I) sagt, dass eine Behandlung der Parodontitis während des 2. Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Zuwarten keinen klinisch wichtigen Vorteil bringt. Ein klinisch relevanter Behandlungseffekt, der es erforderlich macht, dass man eine Parodontitis in der Schwangerschaft behandelt, scheint nicht vorzuliegen. Ein Zeitverlust durch eine Behandlungsverzögerung, der sich ausdrücken würde als Zahnlockerung oder Verlust, ist bislang nicht durch kontrollierte Studien untersucht worden. Ein nennenswerter

Effekt ist aber wenig wahrscheinlich (in den Kohorten- und Fallkontrollstudien nicht gesehen), gerade wegen der doch langsamen Progression der Erkrankung.

Es ist durch keine robuste Evidenz gestützt, dass durch eine frühere Behandlung der Parodontitis in oder sogar vor der Schwangerschaft Schwangerschaftskomplikationen gesenkt werden können. Es gibt keine prospektiv kontrollierte Studie, die den Effekt der Parodontalbehandlung vor der Schwangerschaft auf die Frühgeburt und andere Schwangerschaftskomplikationen untersucht.

Die Aussagen der Gruppe aus New York (Chapel Hill) [138] sind ungeprüft und nicht gerechtfertigt. Die Aussage lautete: „Die Behandlung der Parodontitis in der Schwangerschaft ist sicher und führt zu einer 3,8-fachen Reduzierung der Frühgeburtenrate.“ Auch in der Übersicht von Bobetsis et al. [14] wird ein ähnlicher Schluss gezogen - Behandlungen sind immer sicher für die Mutter und das Kind. Die Beratung muss lauten: „Eine Behandlung der Parodontitis in der Schwangerschaft ist nach heutiger Datenlage vertretbar. Bislang wurden keine wesentlichen Gefahren der Behandlung für Mutter und Kind festgestellt. Man muss aber wissen, dass verlässliche Studien zur sicheren Beantwortung nicht vorliegen.“

Die Frage, ob Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankung und hier speziell Herzinfarkt, Schlaganfall oder Thrombose in einem ursächlichen Zusammenhang stehen, kann Ende 2007 nicht zuverlässig beantwortet werden. Die Forschung seit den ersten klinischen Studien über Zusammenhänge aus dem Jahre 1989 hat nur wenige RCTs hervorgebracht: die Evidenz ist nicht verlässlich, dass Parodontitis eine Herz-Kreislaufkrankung bedingt.

Die Übersichten finden mehrheitlich, dass chronische Infektionen, wie Parodontitis, mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen (CVD) verbunden sind. Der Mechanismus ist nicht bekannt, die Kausalität nicht gesichert (kann sein, aber genauso wahrscheinlich kann es nicht sein). Die potenzielle Effektgröße ist aus den vorliegenden Übersichten von Nicht-RCT-Studien nicht ableitbar, genauso wenig der Effekt einer Behandlung der Parodontitis (Schaden oder Nutzen) [4, 40, 79, 89, 113, 119, 146, 148, 163].

Die Häufigkeit der Parodontitis in der Risikoklientel der Herz-Kreislaufkranken ist nicht exakt anzugeben. Man ist auf Schätzungen angewiesen; ab einem Alter von 50 Jahren haben bis zu 50% der Männer und Frauen Parodontitis [40, 62, 113].

Es wird keine Studie zum Einfluss der CVD auf den Verlauf einer Parodontitis gefunden.

Herz-Kreislaufkrankungen (CVD) führen weitaus am häufigsten von den Volkskrankheiten zum Tode. CVD ist verantwortlich für mindestens 40% der Todesfälle, wobei etwa die Hälfte durch Herzinfarkte bedingt ist, weitere 25% durch Schlaganfall [73].

Man sieht, es ist von enormer Bedeutung, Risikofaktoren für CVD zu eliminieren. Aber ist Parodontitis wirklich ein klinisch relevanter Risikofaktor?

Allen Übersichten ist gemeinsam, dass der klinische Effekt der Risikoerhöhung für CVD durch Parodontitis um so geringer ist, je besser das Studiendesign ist (Tabelle 4). Die Kohorten finden ein relatives Risiko von 1,14 (95% CI: 1,07–1,2) für CVD bei Parodontitis. Diese Zahlen müssen in eine verständliche Form gebracht werden.

Jeder Mensch hat ein individuelles Risiko für CVD. Dies wird in so genannten Risikokalkulatoren beziffert. Die neun Risikofaktoren, die 9 von 10 Infarkten erklären sind: Rauchen, Bluthochdruck, Zuckerkrankheit, Übergewicht (v.a. im Bauchbereich), geringer Verzehr von Früchten und Gemüse, Mangel an Bewegung, psychischer Stress, Erhöhung der Blutfette, völliger Verzicht auf Alkohol [172].

Falls man diese Risikofaktoren alle nicht hat, so ist das individuelle Risiko für CVD in den nächsten fünf Jahren unter 5% (je nach Alter). Man kann also mit 50 Jahren durchaus ein niedriges Risiko für CVD von 3% über fünf Jahre haben. Eine 20%ige Risikoerhöhung durch Parodontitis (= der höchste Effekt, den Kohorten finden) würde für diesen Mann bedeuten, dass sein Risiko für CVD von 3 auf 3,5% steigt. Diese 20%ige Risikoerhöhung sieht für den 50-Jährigen, der bereits ein CVD-Ereignis hatte (z.B. Herzinfarkt) etwas anders aus: Bei diesem Hochrisikopatienten treten Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall innerhalb von zwei Jahren ohne Behandlung in 8% der Fälle auf. Sein 5-Jahresrisiko liegt also bei über 20% und erhöht sich durch den potentiellen "Zuschlag" durch Parodontitis (20%) auf 24%.

Die Risikosteigerung würde, vorausgesetzt die Zahlen für Parodontitis stellen sich später als verlässlich heraus, 4 Prozentpunkte betragen, gegenüber einem halben bei gleichaltrigen Gesunden.

Mehrheitlich wird in den klinischen Studien und systematischen Übersichten dieser nachrangigen Evidenz (keine RCTs) die Assoziation, das gemeinsame gehäufte Vorkommen von Parodontitis und CVD gefunden. Auf der Basis von fünf prospektiven Kohorten mit einer Teilnehmerzahl von 86.092 errechnet sich für Probanden mit schwerer Parodontitis gegenüber der nicht erkrankten Kontrolle ein relatives Risiko von 1,14 (95% CI: 1,074–1,213) für die Entstehung einer Herzerkrankung [4].

Die Inokulation von *Porphyromonas gingivalis* und *Streptococcus sanguis* ins Gefäßsystem beschleunigt im Tierexperiment thrombotische und arteriosklerotische Vorgänge [57, 97, 100, 120]. *Streptococcus sanguis* und *Porphyromonas gingivalis* erhöhen die Blutplättchenaggregation und tragen zu Hyperkoagulation bei. Daraus wird eine erhöhte Thrombusformation gefolgert, die zu ischämischer Herzgefäßerkrankung führen soll [50, 70, 77, 120].

*Porphyromonas gingivalis* ist in der Lage, Makrophagen zu infizieren und kann über die Zellwand in den arteriosklerotischen Prozess fördernd eingreifen [56].

Die Träger der Hauptkeime der Parodontitis, *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* und *Treponema denticola*, haben gegenüber der Kontrollgruppe (Nichtträger dieser Keime) eine fortgeschrittenere Arteriosklerose (gemessen an der Arteria Carotis Intima Media Thickness (CIMT)). Außerdem sind bei den Trägern in den Atheromen Spuren dieser Keime nachweisbar [25, 41, 66, 171].

Die Kausalität, dass Parodontitis oder spezielle klinische Verläufe dieser oralen Veränderungen Herzkreislauferkrankungen bedingen, kann nicht geführt werden; sie ist nicht durch verlässliche Studien wie große und qualitativ hochwertige RCTs oder gut angelegte Beobachtungsstudien mit langer Laufzeit belegt. Es liegt keine Evidenz der Klasse I zur Beantwortung der Frage "causal oder casual" vor.

Auch liegen keine kontrollierten Studien vor, die zeigen, dass Behandlung der Parodontitis zu klinisch wichtigen Vorteilen führt.

Die kleinen kontrollierten Studien mit kurzer Laufzeit finden keine Unterschiede in der Zahl klinischer Endpunkte wie Infarkt, Schlaganfall, Thrombose oder CVD

generell zwischen Patienten, die auf ihre Parodontitis behandelt wurden und solchen ohne Therapie.

Die Veränderung von Surrogatparametern wie CRP und Blutfette ist weder beweisend für einen ursächlichen Zusammenhang von Parodontitis und CVD, noch gibt dies verlässliche Belege, dass die Behandlung der Parodontitis einen Nutzen für CVD bringt.

Der klinisch wichtigste Surrogatparameter, der nach den kleinen RCTs durch eine Behandlung der Parodontitis positiv verändert wird, ist die endotheliale Funktion. Epidemiologische Studien sehen einen Zusammenhang von Endothelveränderungen und späteren CVD-Ereignissen. Dieser Zusammenhang ist aber nicht nach Evidenzklasse I belegt, da das Studiendesign der epidemiologischen Studien die Kausalität nicht verlässlich belegen kann [182].

Die Bedeutung der positiven Endothelveränderungen für den Verlauf der CVD ist unklar. Aber die CIMT ist ein nach observationaler Evidenz verlässlicher Surrogatparameter für die Prädiktion von CVD-Ereignissen. Pro 0,03 mm Zunahme pro Jahr errechnet sich ein relatives Risiko für nicht tödlichen Infarkt oder Tod durch Koronareignisse von 2,2 (95% CI: 1,4–3,6) [71].

Aus einer Übersicht der großen RCTs zur Blutdrucksenkung und zum Einsatz von Statinen ist CIMT auch ein verlässlicher Studienendpunkt (Surrogatmarker für Atherosklerose und kardiovaskuläres Risiko). Es ist möglich, Therapiestudien anstelle auf den klinischen Endpunkt CVD-Ereignisse auf den Surrogatendpunkt CIMT zu planen [19, 192].

Folglich würde auch schon eine Studie weiter helfen, die bei Herzkreislauf-erkrankten die Veränderung der CIMT durch Parodontalbehandlung gegen Placebo untersucht. Da dies bislang aber nicht vorliegt, ist der klinische Effekt einer Behandlung der Parodontitis und die mögliche Risikosenkung für ein CVD-Ereignis zur Zeit nicht einzugrenzen. Hierzu fehlen die kontrollierten prospektiven Studien mit ausreichender Fallzahl und Laufzeit.

Die Beobachtung, dass Menschen, die bereits viele Zähne verloren haben, eine schwerere Form der Parodontitis vorweisen, ist in der Mehrzahl der Übersichten

zu finden. Aber für das gehäufte Vorkommen von CVD bei Menschen mit neun oder mehr fehlenden Zähnen fehlt die belegte Kausalität.

Aus der Glasgow Alumni Cohort Studie (12.631 Männer und Frauen, die bis zu 57 Jahre nachbeobachtet wurden) ist der klinische Effekt nicht als hoch anzunehmen. Nach Bereinigung um bekannte Confounder hatten Menschen mit neun oder mehr fehlenden Zähnen eine Risikoerhöhung für Tod durch CVD um 30%, bei breitem Konfidenzintervall (HR = 1,35; 95% CI: 1,03–1,77), das fast bis zum Nulleffekt reicht (1,03) [185].

Aufgrund der bislang vorliegenden Daten haben kreislaufgesunde und bereits am Herz erkrankte Menschen mit Parodontitis keinen sicher belegten Nutzen für Herzkreislaufkrankungen, wenn sie ihre Parodontitis behandeln lassen. Aber man weiß heute sicher (Evidenzklasse I), wie man über 80% der lebensbedrohlichen Herzkreislaufkrankungen und die dadurch bedingten Todesfälle vermeiden kann.

Das wirkungsvollste und kostenorientierte Vorgehen ist: alle, die bereits einen Infarkt oder einen Schlaganfall hatten, erhalten die bewiesenen wirksamsten Maßnahmen und Medikamente, ganz unabhängig von den Blutfetten. Dieses "Komplettprogramm" besteht aus sechs Punkten, die gemeinsam zur Anwendung kommen: Sport, Diät, Aspirin, Statin ("Fettsenker"), "Blutdrucksenker", Folsäure. Durch dieses Vorgehen wird das Risiko für eine Herzerkrankung und Schlaganfall am verlässlichsten gesenkt (bis 80%). Die Häufigkeit von ernststen Nebenwirkungen durch dieses Programm ist 1 : 10.000.

Ein Beispiel: Aspirin bringt eine 25% relative Risikoreduktion und senkt die Inzidenz von 8 auf 6% absolut.  $\beta$ -Blocker bringen eine 25% relative Risikoreduktion und senken die Inzidenz auf 4,5% absolut. Lipidsenkung bringt eine 25% relative Risikoreduktion und senkt die Inzidenz auf 3% absolut. ACE-Hemmer bringen eine 25% relative Risikoreduktion und senken die Inzidenz auf 2,3% absolut. Die kumulative relative Risikoreduktion beträgt 75% [52, 98, 99, 187].

Den höchsten Gewinn erreichen die Menschen, die weit vor dem Infarkt medikamentös behandelt werden (vorbeugend). Der Nutzen ist 10 mal höher als der bei Patienten nach Infarkt [39, 178].

Um einen Eindruck über eine wirksame therapeutische Maßnahme zu erhalten, sei das Beispiel Salzreduktion erwähnt. Salzreduktion ist hoch effektiv (Evidenzklasse I). Der Blutdruck ist der wichtigste Prädiktor für Schlaganfall und für kardiovaskuläre Ereignisse. Moderate Salzreduktion zeigt Wirkung auf den Blutdruck, ohne Schwellenwert und in allen Populationen weltweit, unabhängig vom Alter, Geschlecht, Ethnik, BMI und Ausgangsdruck. Mehr als 3000 Probanden ohne Hochdruck wurden randomisiert auf Salzreduktion für 18 Monate (TOHP I), 36-48 (TOHP II) oder Kontrolle. Salzreduktion gleich 44 mmol/d und 33 mmol/d (äquivalent ~2,6 g und ~2,0 g Salz) bringt 30% weniger CVD-Ereignisse in den nächsten 10 – 15 Jahre. Mehr als in der Metaanalyse [1, 31, 68].

Für den Patienten bedeutet dies, dass der ursächliche Zusammenhang von Parodontitis und Herz-Kreislauf-erkrankungen keinesfalls belegt ist. Confounder wie ethnische Einflüsse, Sozialstatus oder ungesunder Lebensstil können für das Vorkommen von Parodontitis bei Herz-Kreislauf-erkrankten gänzlich oder teilweise verantwortlich sein.

Kreislaufgesunde und bereits am Herz erkrankte Menschen mit Parodontitis haben keinen sicher belegten Nutzen für Herz-Kreislauf-erkrankungen, wenn sie ihre Parodontitis behandeln lassen. Eine Behandlung der Parodontitis wegen anderer Ursachen (Blutung, Mundgeruch etc.) ist davon unabhängig. Zur Risikosenkung für CVD trägt die Behandlung der Parodontitis nach heutigem Wissen nicht bei. Falls die große randomisierte Studie begonnen wird, wird man verlässlicheres Wissen erhalten.

Aber solange sollte in den Praxen der healthy lifestyle und die Maßnahmen propagiert werden, die nach Evidenzklasse I zu über 80% die lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-erkrankungen und die dadurch bedingten Todesfälle vermeiden.

Das gehäufte Auftreten einer Parodontitis bei Diabetikern wird seit Jahrzehnten beschrieben. Besonders die schwerere Form der Parodontitis erscheint häufiger zu sein. Die Kausalität kann bis ins Jahr 2007 nicht bewiesen werden. Es lässt sich also nicht belegen, dass die Parodontitis den Diabetes mellitus verursacht oder verschlechtert. Ebenso wenig lassen sich stichhaltige Beweise finden, dass eine Parodontitis einen negativen Einfluss auf den Diabetes hat, der klinische Auswirkungen erzielt. Es kann sich also um ein gemeinsames Auftreten von Diabetes und Parodontitis handeln, ohne dass verursachende Faktoren vorliegen (casual not causal). Die Parodontitis kann der Ausdruck eines insgesamt ungünstigen Lebensstils von Diabetikern sein oder durch andere Faktoren wie Pflege etc. bedingt sein.

Nach den bei der systematischen Literatursuche gefundenen Daten haben erwachsene Diabetiker mit unzureichender Zuckereinstellung von gleich viel bis zu dreimal so häufig Parodontitis wie gesunde Menschen [91, 184].

Die Risikoerhöhung ist bei gut eingestellten Diabetikern in kleinen Beobachtungsreihen nicht vorhanden [184] (keine Evidenz der Klasse I).

Diabetes soll nach einer Übersicht aus Studien nachrangiger Beweiskraft (Fallkontroll- und Kohortenstudien) einen schwereren Verlauf einer Parodontitis induzieren (Evidenzklasse II/III) [69, 176]. Über die Jahre soll Diabetes zusätzlich die Parodontalerkrankung verstärken [144].

Zusammenfassend (nachrangige Evidenz) scheinen Diabetiker eine ähnliche Häufigkeit an parodontalen Veränderungen zu haben wie Nichtdiabetiker, aber eventuell einen höheren Schweregrad [91].

Diabetes ist ein sehr starker und wichtiger Risikofaktor für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen an den Gefäßen des Herzens (Infarkt als Folge) des Gehirns (Schlaganfall als Folge), aber auch der Niere (Nierenversagen) oder beispielsweise der Augen. Unzweifelhaft trägt Diabetes zum burden of disease erheblich bei [180, 194]. Überschlagsweise kann man davon ausgehen, dass 10% der Erwachsenen einen Diabetes haben, mit steigender Tendenz und über 90% auf den Diabetes Typ II entfallen. Hier sind natürlich präventive Maßnahmen von hohem Interesse [180].



Man weiß verlässlich, dass sowohl die Parodontitis als auch der Diabetes sehr häufig vorkommen und mit dem Alter zunehmen. Alter ist ein sehr wichtiger Risikofaktor für Parodontitis. Parodontalerkrankungen sind nach einer aktuellen Übersicht bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Vergleichsgruppen häufiger. Zunehmendes Alter korreliert außerdem mit geringer werdenden Werten des klinischen Attachments und Verlust des Alveolarknochens [147].

Parodontitis ist eine multifaktoriell bedingte Veränderung, die in einigen Fällen mit einem chronischen, progressiven Verlauf verbunden ist. Kofaktoren, die zur Entstehung einer Parodontitis beitragen, sind Ausgesetztsein gegenüber Bakterien und Viren, Entzündungen, genetische Faktoren, das allgemeine Gesundheitsverhalten, die Fähigkeit des Immunsystems auf Infektionen zu reagieren und eine Anzahl sozialer Faktoren, wie sozialer Status, Ernährungsverhalten und Stress.

In den Studien sind diese Confounder oft nicht berücksichtigt, bzw. die Berücksichtigung wird nicht transparent dargestellt. So ist natürlich die Aussagekraft zusätzlich reduziert, das Alter oder der ungesunde Lebensstil könnten die parodontalen Veränderungen bei Diabetikern (ausschließlich) bedingen. Auch die Geschlechtsdiskussion wird nur selten geführt.

In der Übersicht von Heitz-Mayfield werden für die Progression einer Parodontitis drei hauptsächliche Risikofaktoren erkannt: Rauchen von Zigaretten, abhängig von der Dosis, hohe Spiegel von Bakterien (lokal) und ungenügend eingestellter Diabetes [69].

Durchsucht man die Literatur nach Risikofaktoren für Typ II-Diabetes, so ist die Hochrisikogruppe mit 91% Sicherheit zu beschreiben: Übergewicht oder Obesitas (starkes Übergewicht, BMI über 30), niedrige physikalische Aktivität, zu wenig Bewegung, "ungesundes Essen" und Rauchen. Parodontitis ist nicht dabei, aber die wichtigsten Risiken sind Faktoren, die auch bei Parodontitis gehäuft vorkommen (Confounder?). Bewegungsarme Übergewichtige haben in allen Altersstufen bereits zu 20% erhöhte Blutzuckerspiegel, nicht nur im Alter.

Ein niedriges Risiko hat der Normalgewichtige (BMI < 25) mit ausgewogener Ernährung (hoher Fasergehalt und Anteil an ungesättigten Fettsäuren, wenig gesättigte Fettsäuren, niedriger glykämischer Index), der täglich mindestens 30 Minuten moderat bis anstrengend körperlich aktiv ist, der nicht raucht und mäßig Alkohol trinkt.

Der erhöhte Blutzuckerspiegel, die gestörte Glucosetoleranz, ist der höchste und gefährlichste Risikofaktor. Das Risiko für eine Zuckererkrankung ist dann 10% pro Jahr (trotz Beratung zu Diät und Sport). Dieses Wissen entstammt RCTs (Evidenzklasse I) [13, 35, 87, 115, 143].

Im Tierexperiment ist eine Alteration des Parodontium durch Diabetes zu induzieren. Tiermodelle geben aber nur unzuverlässige Antworten über Auswirkungen auf den Diabetes.

Diabetiker und "gesunde Kontrollpatienten" haben nach heutigem, nicht unumstößlichen Wissen [116] keine signifikanten Unterschiede in der Keimart und deren Zahl. Auch diese Aussage ist für die hier vorliegende Beweisführung nicht treffend.

Ebenso verhält es sich mit den Studien, die einen Unterschied in der Immunantwort auf pathogene parodontale Keime bei Diabetikern finden (Punkt 5.6.2). Für die These, dass Parodontitis per se oder die Erreger oder die Immunantwort auf die Erreger die Insulinresistenz erhöhen, fehlen die Beweise aus RCTs.

Die Behandlung einer Parodontitis bringt hinsichtlich des Diabetes und der klinisch relevanten Komplikationen (mikro – makrovaskulär) keinen gegenüber Zuwartem signifikanten Effekt. Die Evidenz entstammt nicht der Klasse I, ist also nicht unumstößlich.

In der bislang vorliegenden Form ist es unwahrscheinlicher, dass die Behandlung der Parodontitis einen Effekt auf den Typ I-Diabetiker oder die glykämische Kontrolle erreicht. Fragen zu Gesundheitsvorteilen sind aufgrund der kurzen Studienlaufzeiten nicht zu beantworten. Aber auch die observationalen Studien mit längerer Laufzeit lassen bisher nicht vermuten, dass durch die Behandlung der Parodontitis eine Wirkung auf die Herz-Kreislaufkrankung bei Diabetikern zu erreichen sein wird. Wenn überhaupt ein Effekt der Behandlung gegeben ist, so ist dieser klein [80].

Auch beim Typ II-Diabetiker scheint ein klinisch relevanter Effekt durch die Parodontalbehandlung nicht induzierbar zu sein.

Der Effekt der Parodontalbehandlung war nicht signifikant und lag bei 0,71% (95% CI: 0,9–2,2). Die fünf prospektiven Studien (N = 261) sind von überwiegend niedriger Studienqualität und kleiner Fallzahl.

Die beste Studie von Jones et al. [86] kann keine signifikante Wirkung der Parodontalbehandlung auf die glykämische Kontrolle belegen. Es werden durch Parodontaltherapie keine besseren HbA1c-Werte erreicht als ohne Behandlung.

Seit 2004 ist bei Cochrane eine systematische Übersicht angekündigt, die die Behandlung der Parodontitis auf die glykämische Kontrolle bei Diabetikern untersuchen soll [168].

In der Nullhypothese ist die bisher gültige Evidenz (nicht Klasse I) formuliert, dass die Behandlung der Parodontitis keinen Effekt auf die glykämische Kontrolle bei Diabetikern hat. Es soll auch die Frage beantwortet werden, ob weitere Studien auf diesem Gebiet sinnvoll sind, und wenn, welche. Die Studie von Jones et al. und die zur Zeit laufenden RCTs werden sicherlich miterfasst werden.

So muss die Beratung von Diabetikern nach dem best abgesichertsten Wissen aussehen: an erster Stelle ist zu erwähnen, dass die Gesundheitsinformationen zu diesem Thema wenig abgesichert sind. Dies hängt damit zusammen, dass es zu wenig Studien mit ausreichender Laufzeit gibt. Eine Parodontitis erscheint die Zuckererkrankung nicht wesentlich zu beeinflussen. Der Diabetes wird also weder nennenswert verschlechtert noch durch eine Behandlung der Parodontitis verbessert.

Negative Einflüsse auf den Verlauf des Diabetes sind in den kontrollierten Studien nicht berichtet worden. Sie können aber nicht ausgeschlossen werden, da die Studien insgesamt zu wenige Diabetiker erfassen und diese auch nur kurz beobachten.

Aufgrund der Datenlage kann eine ärztliche Empfehlung nicht abgesichert ausgesprochen werden: weder pro noch contra der Behandlung der Parodontitis bei Diabetikern. Eine medizinische Indikation für eine Behandlung lässt sich nicht ableiten. Selbstverständlich kann eine Therapie der Parodontitis aus anderen Gründen, auch aus denen der reduzierten Lebensqualität erfolgen [33].

Aber insgesamt muss die Beratung des Diabetikers oder der Risikopatienten andere Zielpunkte erfassen.

Die entscheidende Frage ist, wie verhindert man den "Wohlstandsdiabetes" effektiv? Falls der Zucker im Blut bereits mäßig erhöht ist, aber noch keine Zuckerkrankheit vorliegt, sind bestimmte Medikamente und Sport von hohem Nutzen.

Bewiesene Interventionen zur Diabetesvermeidung werden nachfolgend aufgelistet. Diese Interventionen sind durch abgesichertes Wissen belegt und von wesentlicher klinischer Bedeutung. Die Number Needed to Treat (NNT) liegt je nach Intervention unter 20, bzw. unter 10. Ernährung, regelmäßiger Sport, die Medikamente Metformin und Rosiglitazon sind nach Evidenz der Klasse I belegt wirksam.

Am wirksamsten ist vermehrte Bewegung und Ernährungsumstellung (Fettreduktion): "Low fat" plus 150 Minuten pro Woche aerobes Ausdauertraining mittlerer Intensität, bevorzugt schnelles Gehen mit mindestens 6km/h. Damit lassen sich über 50% der Fälle von Zuckererkrankung vermeiden. Dies gilt für übergewichtige Frauen wie Männer aller Rassen und auch für Menschen über 60. Metformin, ein zuckersenkendes Medikament, verhindert die Zuckererkrankung zu 30%. Es ist allein nicht so wirksam wie Sport und Ernährung, aber wesentlich wirksamer als nur Beratung zu Diät und Sport. Seit September 2006 ist zuverlässig untersucht (Studie mit mehr als 5000 Patienten in 21 Ländern), dass auch Rosiglitazon das Diabetesrisiko sehr wirksam reduziert, in etwa so wie angeleiteter Sport und Diät [55].

Aber nach wie vor gilt: eine einzelne medikamentöse Maßnahme zur Verhinderung von Gesundheitsnachteilen (Diabetes) ist nicht ausreichend. Sport bleibt an erster Stelle [143].

Die Gabe eines "Fettsenkens" (Statin, Pravastatin) verringert bei Menschen mit Problemen im Zuckerstoffwechsel (gestörte Glucosetoleranz) das erhöhte Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall [87, 88].

Solche hohen klinischen Effekte werden für Parodontitis und Diabetes nicht beschrieben. Aufgrund der jetzigen Studienlage ist nicht davon auszugehen, dass eine Parodontalbehandlung je eine solche Wirkung erzielen kann.

## Schlussfolgerungen

Es ist zuverlässig belegt, dass Parodontitis eine inflammatorische Komponente hat; auch bei Diabetes, Herz-Kreislaufkrankung und Frühgeburt sind entzündliche Vorgänge beteiligt [167].

Für die Zukunft sind die Antworten auf drei entscheidende Fragen richtungweisend.

### **1. Was kann die Behandlung der Parodontitis bewirken?**

Eine Suche nach Übersichten in der Cochrane Library zu den Therapieoptionen der Parodontitis, wie Scaling und Root Planing (SRP), Laser, Ultraschall, Spülung der Taschen, Antibiotika, Guided Tissue Regeneration (GTR), chirurgische Behandlung mit und ohne Gewebeersatz bringt nur wenige Treffer.

In der Übersicht von Beirne et al. wird der Effekt von SRP zur Prophylaxe und frühen Behandlung der Parodontitis untersucht. Dabei ist der Effekt von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen und Behandlungen keinesfalls so sicher bewiesen, wie dies von zuständigen Fachgesellschaften oftmals behauptet wird.

Die Autoren: "The research evidence is of insufficient quality to reach any conclusions regarding the beneficial and adverse effects of routine scaling and polishing for periodontal health and regarding the effects of providing this intervention at different time intervals. High quality clinical trials are required to address the basic questions posed in this review." [10].

Der postulierte Vorteil der GTR gegenüber der offenen chirurgischen Behandlung ist nicht sicher belegt. Im Cochrane Review wird bemängelt, dass die Studienqualität gering ist und keine klinisch relevanten Endpunkte untersucht werden [129].

Auf der Basis von 29 kontrollierten Studien findet eine Metaanalyse aus 2003, dass die zusätzliche Verwendung von Antibiotika zu SRP eine wirksamere Behandlung der Parodontitis ist als SRP alleine [65].

Die Wahl der Antibiotika wird kontrovers diskutiert. Es mag sein, dass die Kombination von Metronidazol und Amoxicillin oder Amoxicillin mit Clavulansäure wirksamer ist [20].

## **2. Bringt eine verbesserte Diagnostik bei der Parodontitis einen Fortschritt in deren Behandlung und der Therapie der assoziierten “Krankheiten“ (CVD, Diabetes mellitus, Frühgeburt)?**

Die Diskussion über gezielte Abstrichentnahme aus den parodontalen Taschen, die Keimanzüchtung und Resistenzbestimmung ist nicht einheitlich.

Die systematische Übersicht von Listgarten und Loomer finden mikrobiologische Untersuchungen sinnvoll bei therapieresistenter Parodontitis [104].

Die Gruppe um Sanz empfiehlt die mikrobiologische Untersuchung und Resistenzbestimmung auf die drei Hauptkeime *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*, *Porphyromonas ginigivalis*, und *Tanerella forsythensis* [162].

Die Empfehlung von Papapanou und Suchett sind ähnlich [145, 173].

Kumar et al. bestätigen Unterschiede der mikrobiologischen Flora bei Patienten mit oder ohne Parodontitis. Sie finden, dass weniger spezielle Keime verantwortlich sind, sondern eine Veränderung der gesamten oralen Bakterienflora nachweisbar ist [96].

Der Stellenwert der PCR (polymerase chain reaction) ist noch nicht etabliert. Nach vorläufigen Studien ist die PCR sensitiver und schneller für den Nachweis von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis*. Der klinische Vorteil ist nicht ersichtlich, auch wenn dies in vereinzelt Studien postuliert ist [84, 169].

Die mikrobiologische Untersuchung auf Marker des Knochenbaus (z.B. ICTP = Pyridinoline cross-linked carboxyterminal Telopeptide) kann in Zukunft durchaus interessant werden. Es fehlen jedoch diesbezüglich verlässliche Studien [93].

### **3. Kann die entzündliche Reaktion der Parodontitis durch IL-Rezeptorantagonisten auf molekularer Ebene geblockt werden? Welche Auswirkung auf Schwangerschaft, CVD, Diabetes oder Blutzuckereinstellung ist zu erzielen?**

Für die Thesen, dass Zytokine oder andere inflammatorische Marker entstehen, die die Wehen induzieren, den Diabetes oder die CVD beeinflussen oder zu einer Veränderung der Immunantwort führen und damit diese Erkrankungen modifizieren, benötigt man verlässliche Daten.

Serumparameter der Entzündung wie Interleukine oder Procalcitonin, Veränderungen der Immunparameter, von Th1-Typ Zytokinen zu Th2-Typ Zytokinen, von natürlichen Killerzellen oder von Wachstumsfaktoren müssen auf ihren Stellenwert bei Parodontitis untersucht werden [94].

Bei Cochrane ist seit 2004 ein Protokoll für eine systematische Übersicht zum therapeutischen Einsatz von Zytokinen bei Parodontitis gelistet. Untersucht wird der subkutane Einsatz des rekombinanten Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra: Anakinra, Kineret). Die Interleukin-1 (IL-1) Zytokine bestehen aus zwei Agonisten IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , einem spezifischen Rezeptorantagonist IL-1Ra und zwei Rezeptoren IL-1R I und IL-1R II. Die Überexpression der Zytokine steht mit der Pathogenese der Parodontalerkrankung in Verbindung. IL-1 fördert unter anderem über die Osteoklastenaktivierung die Knochenresorption. Der Attachmentverlust und die Progression der Parodontitis sollen mit IL-1- und TNF-Blockern verzögert werden können. Der Rezeptorantagonist IL-1Ra soll dies unterstützen. So werden dadurch drei wichtige Parameter der parodontalen Destruktion reduziert: die Entzündung, der Attachmentverlust und die Knochenresorption [37].

Merijohn [118] stellt Ende 2007 die zentrale Frage zu Parodontitis: "how making clinical decisions in the absence of strong evidence?"

Diese Unsicherheit drückt sich darin aus, dass die Ziele der Parodontalbehandlung selbst unter Experten unterschiedlich gesehen werden: einige Autoren formulieren als ultimatives Ziel die Kontrolle über die Krankheitsprogression. Dies bedeutet, dass die Progression immer eine voll funktionierende Dentition zulässt. Das Hauptziel ist nach anderer Definition die Verbesserung der parodontalen Gesundheit, so dass der Patient mit dem ästhetischen und funktionalen Zustand

seines Gebisses zufrieden ist. "Zahnheil" meint die klinischen Zeichen des heilen Parodontiums, nämlich frei sein von Entzündung, Rötung, Schwellung, Blutung und Aufrechterhaltung des Attachment der Zähne bei geringem Rückgang von Zahnfleisch und Knochen beim Älterwerden [10].

Auch die erfolgreiche Behandlung wird durchaus verschieden gesehen. Für den Arzt macht sich erfolgreiche Behandlung fest am Vermeiden des Zahnverlusts, an Plaque- und Zahnsteinindizes, an Gingivitisindizes, an Parodontalindizes, an Blutungsindizes und der Veränderung der Taschentiefe.

Die für den Patienten wichtigen Faktoren sind die Beseitigung des Mundgeruches (Halitosis), die Zufriedenheit mit der Behandlung, die Zufriedenheit mit dem "oralen Komfort" (alles Essen und Trinken können ohne Schmerzen) und die Zufriedenheit mit dem Aussehen, also dem ästhetischen Bild.



## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Parodontitis wird als wesentlicher Grund des Zahnverlustes postuliert, sie hat eine inflammatorische Komponente; auch bei Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-erkrankungen (CVD = cardiovascular disease) und Frühgeburt sind entzündliche Vorgänge beteiligt.

**Methodik:** Anhand einer systematischen Literatursuche und Studienbewertung sollte verlässlich untersucht werden, ob das gehäufte gemeinsame Auftreten von Parodontitis und Frühgeburt, CVD oder Diabetes mellitus eine einfache Koinzidenz ist, oder ob eine ursächliche Korrelation besteht. Dazu wurden drei Fragen beantwortet:

1. Ist eine kausale Verknüpfung von Parodontitis und den Erkrankungen sicher belegt oder nicht?
2. Ist die Verbindung von Parodontitis und "Folgeerkrankungen" ein klinisch relevantes Problem?
3. Ist ein klinisch wichtiger Nutzen der Therapie der Parodontitis für die "Krankheiten" Frühgeburt, CVD und Diabetes belegt oder ein Schaden?

**Ergebnisse:** Zu diesen bislang ungelösten Fragen hat die systematische Literatursuche und Studienbewertung nach aktuellen Evidenzkriterien folgendes ergeben:

1. Parodontitis ist eine häufige Veränderung, sie betrifft mindestens 20% der jüngeren Erwachsenen und ist abhängig von Rasse und sozialer Schicht.
2. Alter ist der wichtigste Risikofaktor für Parodontitis und auch ein sehr wichtiger für CVD (und Diabetes).
3. Eine Risikostratifizierung der Parodontitis ist kaum möglich; es kann nicht vorhergesagt werden, wer die schwere Form bekommt.
4. Es fehlen die sicheren Beweise, dass durch die Behandlung (Scaling und Root Planing) die Parodontitis geheilt oder entscheidend gebessert wird.
5. Die Prophylaxe durch die Promotion eines gesunden Lebensstils ist bislang vernachlässigt. Ein wirksames Beispiel wären auch hier Anti-Raucher-kampagnen.

6. Parodontitis kommt gehäuft bei Diabetes, CVD und Schwangerschaftskomplikationen vor. Parodontitis ist aber sicher kein klinisch dominierender Risikofaktor für Diabetes, CVD oder Frühgeburt.
7. Die Behandlung der Parodontitis senkt nicht die Frühgeburtlichkeit.
8. Die Behandlung der Parodontitis verbessert nicht die glykämische Kontrolle und den Verlauf des Diabetes Typ II.
9. Die Behandlung der Parodontitis hat keinen Einfluss auf das Auftreten eines Herz-Kreislaufereignisses (Mortalität und Morbidität).
10. Laboruntersuchungen sind in der Wirksamkeit nicht belegt, mögen aber Wirkung in der Compliance der Patienten haben.

**Diskussion und weitere Ziele:** Primär muss die Wirkung der Parodontalbehandlung auf den Zahnverlust verlässlich untersucht werden, ebenso der Einfluss auf Diabetes, CVD oder Frühgeburt. Alle Experten auf diesem Gebiet verbindet Einigkeit, dass die Untersuchungspriorität auf gesundheitsrelevante und auch auf für den Patienten wichtige Endpunkte gelegt werden muss; Studien wie bisher helfen dabei nicht weiter.

Die Veränderung der Lebensqualität durch die Behandlung ist zentral. Auch die negativen Auswirkungen der Parodontalbehandlung müssen zuverlässig erfasst werden.

Aus großen observationalen Studien muss man untersuchungswürdige Fragen generieren und diese in RCTs (randomisierten, kontrollierten Studien) untersuchen. Der "oral-systemic health care link" soll nicht weiterhin nur ein Postulat bleiben. Die klinischen Entscheidungen zur Therapie der Parodontitis brauchen eine verlässliche Evidenzbasis.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Adrogué HJ, Madias NE: Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *N Engl J Med* 356: 1966-1978 (2007)
- 2 Albandar JM, Kingman A: Gingival recession, gingival bleeding and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 70: 30-43 (1999)
- 3 Amstrong J: 17 Progesterone for preterm birth prevention: a potential \$2 billion opportunity. *Am J Obstet Gynecol* 196: 194-195 (2007)
- 4 Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R: The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 154: 830-837 (2007)
- 5 Barnard PD: National oral health survey Australia 1987/88. Canberra. Australian Government Publishing Service, S. 112-124 (1993)
- 6 Barnes CM: Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *Pract Proced Aesthet Dent* 19: 118-118 (2007)
- 7 Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S: Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1816-1822 (2001)
- 8 Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, Moss K, Elter J, Offenbacher S: Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 112: 19-24 (2005a)
- 9 Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S: Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 183: 342-348 (2005b)
- 10 Beirne P, Worthington HV, Clarkson JE: Routine scale and polish for periodontal health in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley and Sons, Ltd. (2007)
- 11 Bélanger M, Rodrigues PH, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A: Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Autophagy* 2: 165-170 (2006)

- 12 Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Rosen AB: Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *Br Med J* 332: 699-703 (2006)
- 13 Berentzen T, Madsbad S, Astrup AV: Betydning af fysisk aktivitet og fitness for fedmens komplikationer. *Ugeskr Laeger* 168: 144-149 (2006)
- 14 Bobetsis YA, Barros IP, Offenbacher S: Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc* 137: 7S-13S (2006)
- 15 Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S: Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 101: 227-231 (2003)
- 16 Boggess KA, Madianos PN, Preisser JS, Moise KJ Jr, Offenbacher S: Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 192: 554-557 (2005a)
- 17 Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S: Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 193: 1121-1126 (2005b)
- 18 Börner PI: Paradigmenwechsel in der postmenopausalen Hormonersatztherapie: Untersuchung zum Einfluss unterschiedlicher Evidenzquellen. VTS-Veröffentlichung (2006)
- 19 Bots ML: Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 22: 2181-2190 (2006)
- 20 Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C: Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11: E70-75 (2006)
- 21 Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Türkoğlu O, Köse T, Dahlen G: Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 32: 174-181 (2005)
- 22 Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M: Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44: 568-573 (2004)
- 23 Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R: Enfermedad periodontal: es factor de riesgo para parto pretermino, bajo peso al nacer o preeclampsia? *Rev Panam Salud Publica* 19: 253-258 (2006)

- 24 CG 11 Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (2004)
- 25 Chiu B: Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 138: 534-536 (1999)
- 26 Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/>
- 27 Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK: Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21: 451-466 (2007)
- 28 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://www3.interscience.wiley.com/homepages/106568753/handbook.pdf> (2007)
- 29 Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S: Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 62: 4652-4655 (1994)
- 30 Collins JG, Windley HW 3rd, Arnold RR, Offenbacher S: Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 62: 4356-4361 (1994)
- 31 Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK: Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Br Med J* 334: 885-885 (2007)
- 32 Crowther CA, Thomas N, Middleton P, Chua M, Esposito M: Treating periodontal disease for preventing preterm birth in pregnant women (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2005)
- 33 Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Kressin NR: Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J Periodontal Res* 42: 169-176 (2007)
- 34 D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS: Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 151: 977-984 (2006)

- 35 Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M: Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration. *Lancet* 368: 1651-1659 (2006)
- 36 Dasanayake AP: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 3: 206-212 (1998)
- 37 Dashash M, Blinkhorn A, Drucker DB, Hutchinson IV, Glenny AM: Interleukin-1 receptor antagonist for treating periodontitis (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2004)
- 38 Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA: Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 81: 313-318 (2002)
- 39 Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart J, Grundy S, Haffner S, Kastelein J, LaRosa J, Schachner H, Shepherd J, Waters D: Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *The Lancet* 368: 919-928 (2006)
- 40 Demmer RT, Desvarieux M: Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Dent Assoc* 137: 14S-20S (2006)
- 41 Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN: Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 111: 576-582 (2005)
- 42 Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2006)
- 43 Donner-Banzhoff N, Legemann M: Ein neuer Maßstab. Aktuelle Studien verlangen veränderte Beurteilungskriterien. *Z Arztl Qualitätssich* 97: 301-306 (2003)
- 44 Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR: Periodontitis: a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 32: 45-52 (2005)

- 45 Eberhard J, Jepsen S, Needleman I, Worthington H: Full-mouth disinfection for the treatment of adult periodontitis (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2004)
- 46 Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN: The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 151: 47-47 (2006)
- 47 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group: Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 360: 1347-1360 (2002)
- 48 Farrell S, Ide M, Wilson RF: The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 33: 115-120 (2006)
- 49 Ferguson JE 2nd, Hansen WF, Novak KF, Novak MJ: Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol* 50: 454-467 (2007)
- 50 Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *Can Med Assoc J* 163: 49-56 (2000)
- 51 Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P: Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 33: 401-407 (2006)
- 52 Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN for Clinical Guidelines: Exercise Tolerance Testing To Screen for Coronary Heart Disease: A Systematic Review for the Technical Support for the U.S. Preventive Services Task Force . *Ann Intern Med* 140: W9-W24 (2004)
- 53 Gazolla CM, Ribeiro A, Moysés MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW: Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 78: 842-848 (2007)
- 54 Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH: Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 73: 73-78 (2002)

- 55 Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N: DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication). Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096-1105 (2006)
- 56 Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, Lalla E: Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 241: 95-101 (2004)
- 57 Gibson FC 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA: Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res* 85: 106-121 (2006)
- 58 Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC: Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 104: 777-783 (2004)
- 59 Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G: Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 28: 680-689 (2006)
- 60 Goldenberg RL, Culhane JF: Preterm Birth and Periodontal Disease. *N Engl J Med* 355: 1925-1927 (2006)
- 61 Greenhalgh T, Peacock R: Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. *Br Med J* 331: 1064-1065 (2005)
- 62 Grossi S, Van Dyke TE, Gunsolley JC, Beck JD, Chambless LE, Offenbacher S, Madden T, Maupome G: Periodontal Intervention for Cardiac Events: A Pilot Trial. *Clin Trials*. NCT00066053 (2007)
- 63 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schünemann H: Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 129: 174-181 (2006)



- 64 Haas DM: Pregnancy and childbirth: Preterm Birth. *BMJ Clin Evid* (2007)
- 65 Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 115-181 (2003)
- 66 Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71: 1554-1560 (2000)
- 67 Hayden JA, Côté P, Bombardier C: Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. *Ann Intern Med* 144: 427-437 (2006)
- 68 He FJ, MacGregor GA: Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16: 761-770 (2002)
- 69 Heitz-Mayfield LJ: Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 196-209 (2005)
- 70 Herzberg MC, Meyer MW: Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 67 Suppl 10: 1138-1142 (1996)
- 71 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128: 262-269 (1998)
- 72 Holbrook WP, Oskarsdottir A, Fridjonsson T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT: No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontol Scand* 62: 177-179 (2004)
- 73 Hooper L: Blood and lymph disorders: Primary prevention of CVD: diet and weight loss. *BMJ Clin Evid* (2007)
- 74 Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG: Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians, *J Am Coll Cardiol* 37: 445-450 (2001)
- 75 Hujoel PP, M Drangsholt, Spiekerman C, DeRouen TA: Periodontal disease and coronary heart disease risk, *J Am Med Assoc* 284: 1406-1410 (2000)

- 76 Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Robertson PB, del Aguila MA: Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *Eur J Oral Sci* 114: 2-7 (2006)
- 77 Imamura T, Potempa J, Tanase S, Travis J: Activation of blood coagulation factor X by arginine-specific cysteine proteinases (gingi-pain-Rs) from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem* 272: 16062-16067 (1997)
- 78 Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A: Effect of periodontal treatment on serum C reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 77: 1635-1642 (2006)
- 79 Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA: Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 559-569 (2003)
- 80 Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA: Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 84: 1154-1159 (2005)
- 81 Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN: Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 192: 513-519 (2005)
- 82 Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC: Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 132: 875-880 (2001)
- 83 Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL: Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 74: 1214-1218 (2003)
- 84 Jervøe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dörfler A, Jepsen S: Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 32: 778-783 (2005)
- 85 Johnson R, Bain JL. Associations Between Periodontal and Periapical Inflammation and Pregnancy Outcomes. *Clin Trials*. NCT00490165 (2007)
- 86 Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI: Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 34: 46-52 (2007)

- 87 Kanaya AM, Narayan KM: Prevention of type 2 diabetes: data from recent trials. *Prim Care* 30: 511-526 (2003)
- 88 Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A: Secondary Prevention of Cardiovascular Events With Long-Term Pravastatin in Patients With Diabetes or Impaired Fasting Glucose: Results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 26: 2713-2721 (2003)
- 89 Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA: Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 75: 1046-1053 (2004)
- 90 Khader YS, Ta'ani Q: Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 76: 161-165 (2005)
- 91 Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ: Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20: 59-68 (2006)
- 92 Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B: Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 32: 708-713 (2005)
- 93 Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV: Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 1098: 230-251 (2007)
- 94 Klebanoff M, Searle K: The role of inflammation in preterm birth-focus on periodontitis. *Br J Obstet Gynaecol* 113 Supple 3: 43-45 (2006)
- 95 Krejci CB, Bissada NF: Women's health issues and their relationship to periodontitis. *J Am Dent Assoc* 133: 323-329 (2002)
- 96 Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ: Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. *J Clin Microbiol* 43: 3944-3955 (2005)
- 97 Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papananou PN, Schmidt AM: Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1405-1411 (2003)
- 98 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 326: 1427-1427 (2003a)

- 99 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326: 1423-1423 (2003b)
- 100 Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S: Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 105: 861-867 (2002)
- 101 Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S: Porphyromonas gingivalis infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 71: 5156-5162 (2003a)
- 102 Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S: Porphyromonas gingivalis infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 71: 5163-5168 (2003b)
- 103 Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher S: Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 78: 833-841 (2007)
- 104 Listgarten MA, Loomer PM: Microbial identification in the management of periodontal diseases. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 182-192 (2003)
- 105 Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J: Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 81: 58-63 (2002a)
- 106 Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J: Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 73: 911-924 (2002b)
- 107 Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J: Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 76 Supple 11: 2144-2153 (2005)
- 108 Lösche W: Periodontitis and cardiovascular disease: periodontal treatment lowers plasma cholesterol. *South Med J* 100: 663-664 (2007)
- 109 Louro PM, Fiori HH, Filho PL, Steibel J, Fiori RM: Doença Periodontal na gravidez e baixo peso ao nascer. *J Pediatr* 77: 23-28 (2001)

- 110 Macones GA, Clothier BA: Periodontal infection and prematurity study. Clin Trials. NCT00116974 (2007)
- 111 Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S: Maternal periodontitis and prematurity, II: maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol 6: 175-182 (2001)
- 112 Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL: Association between dental health and acute myocardial infarction. Br Med J 298: 779-781 (1989)
- 113 Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S: Dental infections and cardiovascular diseases: a review. J Periodontol 76 Supple 11: 2085-2088 (2005)
- 114 McCarty MF: Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. Med Hypotheses 52: 465-477 (1999)
- 115 McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, Lohr KN: Screening and Interventions for Obesity in Adults: Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 139: 933-949 (2003)
- 116 Mealey BL. Periodontal disease and diabetes: A two-way street . J Am Dent Assoc 137: 26S-31S (2006)
- 117 Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, Nişancı Y, Umman S.: Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. J Periodontol 75: 1694-1700 (2004)
- 118 Merijohn GK: The evidence-based clinical decision support guide: mucogingival/esthetics making clinical decisions in the absence of strong evidence. J Evid Based Dent Pract 7: 93-101 (2007)
- 119 Meurman JH, Sanz M, Janket SJ: Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. Crit Rev Oral Biol Med 15: 403-413 (2004)
- 120 Meyer MW, Gong K, Herzberg MC: Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. Infect Immun 66: 5906-5914 (1998)

- 121 Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA : Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 355: 1885-1894 (2006)
- 122 Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN: Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 109: 34-39 (2001)
- 123 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 354:1896-1900 (1999)
- 124 Moher D, Schulz KF, Altman DG: for the Consort - Group: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *J Am Med Assoc* 285: 1987-1991 (2001)
- 125 Mokeem SA, Molla GN, Al-Jewair TS: The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract* 5: 40-56 (2004)
- 126 Moles DR: Evidence of an association between diabetes and severity of periodontal diseases. Does diabetes mellitus affect the extent and severity of periodontal diseases? *Evid Based Dent* 7: 45-45 (2006)
- 127 Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF: A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 197: 251-258 (2004)
- 128 Mulrow CD: The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 106: 485-488 (1987)
- 129 Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects (Cochrane Reviews). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2006)
- 130 Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Berghella V: Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey. *Am J Obstet Gynecol* 195: 1174-1179 (2006)

- 131 Newnham JP, Doherty D, McGeachie J, Swain J, Newnham IA: Prevention of preterm birth by treatment of periodontal disease. Clin Trials. NCT00133926 (2007)
- 132 Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T: Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. J Periodontal Res 40: 339-345 (2005)
- 133 Nugent JL, Baker PN: Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 113: 848-848 (2006)
- 134 Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol 67 Supple 10: 1103-1113 (1996)
- 135 Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD: Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. Ann Periodontol 6: 164-174 (2001)
- 136 Offenbacher S, Riché EL, Barros SP, Bobetsis YA, Lin D, Beck JD: Effects of maternal *Campylobacter rectus* infection on murine placenta, fetal and neonatal survival, and brain development. J Periodontol 76 Supple 11: 2133-2143 (2005)
- 137 Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD: Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. Obstet Gynecol 107: 29-36 (2006)
- 138 Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD: Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. J Periodontol 77: 2011-2024 (2006)
- 139 Offenbacher S, Cochran DL, Dudley DJ, Hauth JC, Reddy MS, Murtha AP: MOTOR: maternal oral therapy to reduce obstetric risk. Clin Trials. NCT00097656 (2007)
- 140 Oittinen J, Kurki T, Kekki M, Kuusisto M, Pussinen P, Vilkuna-Rautiainen T, Nieminen A, Asikainen S, Paavonen J: Periodontal disease and bacterial vaginosis increase the risk for adverse pregnancy outcome. Infect Dis Obstet Gynecol 13: 213-216 (2005)

- 141 Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 138: 697-703 (1988)
- 142 Pack AR, Thomson ME: Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 7: 402-414 (1980)
- 143 Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA: A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 736-744 (2005)
- 144 Papapanou PN: Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1: 1-36 (1996)
- 145 Papapanou PN: Population studies of microbial ecology in periodontal health and disease. *Ann Periodontol* 7: 54-61 (2002)
- 146 Paquette DW: The periodontal-cardiovascular link. *Compend Contin Educ Dent* 25: 681-682, 685-692 (2004)
- 147 Persson GR: What has ageing to do with periodontal health and disease? *Int Dent J* 56 Suppl 1: 240-249 (2006)
- 148 Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. *Lancet* 366: 1809-1820 (2005)
- 149 Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P: Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol* 78: 1264-1275 (2007)
- 150 Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P: Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 35: 2020-2023 (2004a)
- 151 Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P: High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11: 408-411 (2004b)
- 152 Pussinen PJ, Nyssonen K, Alfthan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT: Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 833-838 (2005)
- 153 Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J: Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 193: 222-228 (2007)



- 154 Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A: A possible association between preterm birth and early periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 31: 736-741 (2004)
- 155 Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP: Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res* 84: 274-277 (2005)
- 156 Rajasuo A, Nyfors S, Kanervo A, Jousimies-Somer H, Lindqvist C, Suuronen R. Bacteremia after plate removal and tooth extraction: *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 356-360 (2004)
- 157 Roberts GJ: Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit— a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 20: 317-325 (1999)
- 158 Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB: Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 73: 1177-1183 (2002)
- 159 Royle P, Milne R: Literature searching for randomized controlled trials used in Cochrane reviews: rapid versus exhaustive searches. *Int J Technol Assess Health Care* 19: 591-603 (2003)
- 160 Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M: Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 24: 23-26 (2006)
- 161 Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I: Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 105: 273-279 (2005)
- 162 Sanz M, Lau L, Herrera D, Morillo JM, Silva A: Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *J Clin Periodontol* 31: 1034-1047 (2004)
- 163 Scannapieco FA, Bush RB, Paju S: Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 38-53 (2003)

- 164 Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG: Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *J Am Med Assoc* 272: 125-128 (1994)
- 165 Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E: Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 149: 1050-1054 (2005)
- 166 Sembene M, Moreau JC, Mbaye MM, Diallo A, Diallo PD, Ngom M, Benoist HM: Infection parodontale de la femme en état de grossesse et faible poids du bébé à la naissance. *Odontostomatol Trop* 23: 19-22 (2000)
- 167 Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K: Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 13 Supple 4: 3-10 (2007)
- 168 Simpson TC, Needleman IG, Wild SH, Moles DR, Mills EJ: Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (2004)
- 169 Sixou M: Diagnostic testing as a supportive measure of treatment strategy. *Oral Dis* 9 Supple 1: 54-62 (2003)
- 170 Soell M, Blickle F: Chromogranin-A-Derived Peptides and Periodontitis in Diabetic Patients Condition: Periodontitis and Diabetis. *Clin Trials*. NCT00399620 (2006)
- 171 Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, Rothenbacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W: Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 166: 554-559 (2006)
- 172 Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R: Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet* 366: 1578-1582 (2005)
- 173 Suchett-Kaye G, Morrier JJ, Barsotti O: Clinical usefulness of microbiological diagnostic tools in the management of periodontal disease. *Res Microbiol* 152: 631-639 (2001)

- 174 Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK: Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 225: 179-184 (1989)
- 175 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ: Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 69: 76-83 (1998)
- 176 Taylor GW: Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6: 99-112 (2001)
- 177 Taylor GW: Treating Periodontal Infection: Effects on Glycemic Control in People With Type 2 Diabetes. *Clin Trials*. NCT00016835 (2007)
- 178 Technology Appraisal 94: Statins for the prevention of cardiovascular events. Published by the National Institute for Health and Clinical Excellence (2006)
- 179 The World Health Organization: compendium of health statistics (2007)
- 180 The World Health Organization zu Diabetes:  
[http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/) (2007)
- 181 Thomson ME, Pack AR: Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. *J Clin Periodontol* 9: 275-280 (1982)
- 182 Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356: 911-920 (2007)
- 183 Touger-Decker R, Mobley CC; American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: oral health and nutrition. *J Am Diet Assoc* 107: 1418-1428 (2007)
- 184 Tsai C, Hayes C, Taylor GW: Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 182-192 (2002)
- 185 Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS: Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* 93: 1098-1103 (2007)
- 186 Tucker R: Periodontitis and pregnancy. *J R Soc Health* 126: 24-27 (2006)

- 187 US Preventive Services Task Force for Clinical Guidelines: Screening for Coronary Heart Disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 140: 569-572 (2004)
- 188 US Food and Drug Administration (FDA), Division of Reproductive and Urologic Products: 17 alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of preterm birth. (2006)
- 189 Vergnes JN, Sixou M: Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 196: 135.e1-135.e7 (2007)
- 190 Vettore MV, Lamarca A, Leão AT, Thomaz FB, Sheiham A, Leal C: Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Cad Saude Publica* 22: 2041-2053 (2006)
- 191 von Elm E, Altman DG, Egger M, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Pocock SJ; STROBE Initiative: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Br Med J* 335: 806-808 (2007)
- 192 Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 37: 1933-1940 (2006)
- 193 Wiedemann R, Börner PI, Strehler E: Krankmacher Lebensstil. Conkom, Leinfelden-Echterdingen, S. 12-17 (2005)
- 194 Wiedemann R, Börner PI: [www.beste-praevention.de](http://www.beste-praevention.de) (2007)
- 195 Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S: Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 113: 135-143 (2006)
- 196 Yeo A, Smith MA, Lin D, Riché EL, Moore A, Elter J, Offenbacher S: *Campylobacter rectus* mediates growth restriction in pregnant mice. *J Periodontol* 76: 551-557 (2005)
- 197 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952 (2004)