

## Calprotectin in der Diagnostik der Parodontitis und Periimplantitis

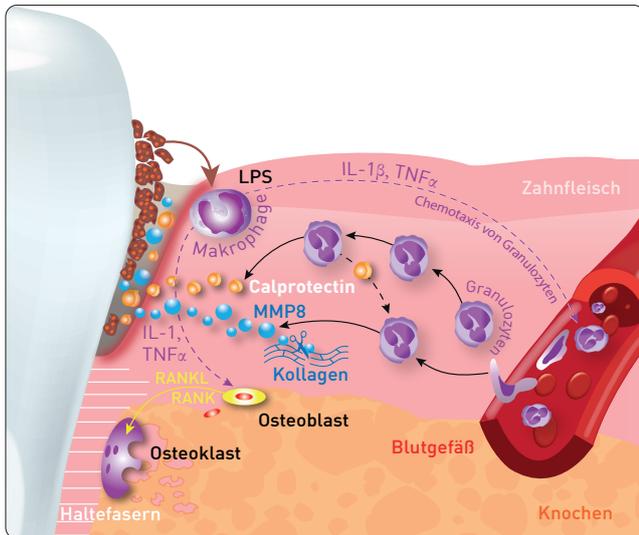
### Immunpathogenese löst das Erregermodell ab

Parodontitis ist eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparates. Auch wenn meist parodontopathogene Bakterien als Auslöser beteiligt sind, ist die Progression des Entzündungsprozesses von der Immunantwort des betroffenen Patienten abhängig. Durch den Entzündungsprozess kommt es zum lokalen Gewebe- und Knochenabbau. Zudem stellt der Entzündungsprozess in der Mundhöhle einen Risiko- und Progressionsfaktor für systemische Entzündungskrankungen dar (z. B. Arteriosklerose).

Neben den Immunzellen sind auch verschiedene Zytokine und Matrix-Metalloproteinasen in den entzündungsbedingten Gewebeabbau involviert. Schon vor einigen Jahren hat sich das aMMP8 in der Diagnostik etabliert, da es erstmals unmittelbar in der Zahntasche gemessen werden konnte und den lokalen Entzündungsprozess schon in der frühesten Exazerbationsphase wiederspiegelte. In jüngster Zeit zeichnet sich ab, dass das Calprotectin das aMMP8 für diese Fragestellung ersetzen wird.

### Was ist Calprotectin?

Calprotectin ist ein Kalzium-bindendes Entzündungsprotein. Es wird vor allem in neutrophilen Granulozyten synthetisiert. Es macht 40 % der in den Granula gespeicherten Mediatoren aus. Nur in geringer Menge wird es in aktivierten Monozyten, in gingivalen Keratocyten (Stratum spinosum) und in entzündlich aktivierten Epithelzellen exprimiert.



**Abb. 1** Die Abbildung zeigt, dass Calprotectin ähnlich wie aMMP8 im parodontalen Gewebe durch eingewanderte Granulozyten freigesetzt wird und in den Sulkus übertritt. Dort kann Calprotectin durch Einlage eines Papierstreifens gewonnen und im Labor quantifiziert werden.

Die gute Korrelation zwischen Calprotectin-Spiegeln und aktuell ablaufender Gewebedegradation ist dadurch zu begründen, dass Calprotectin selbst durch Umlagerung des Mikrotubulin-Systems für die Migration von Granulozyten ins entzündete Gewebe verantwortlich ist. Die mit dieser „Wanderung“ einhergehende Zerstörung von mukosalen Zellbarrieren ist wesentlicher Progressionsfaktor des parodontalen Gewebeabbaus. Daneben hat Calprotectin auch eine eigene antibakterielle und antifungale Wirkung. Diese beruht darauf, dass es die Nährstoffversorgung der Erreger durch kompetitive Bindung von Zinkionen unterbinden kann.

### Calprotectin zur Diagnosestellung und Prognosebeurteilung

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Parodontitis höhere Calprotectin-Spiegel in der Sulkusflüssigkeit (gingival crevicular fluid, GCF) haben als gesunde Probanden. Die Calprotectin-Spiegel korrelieren dabei zum Blutungsindex und der Taschentiefe. Zudem besteht eine Korrelation zu anderen Entzündungsmarkern wie Interleukin-1 und Prostaglandin E2. Gesunde Patienten und Patienten mit leichter Gingivitis können an Hand des im Sulkusfluid gemessenen Calprotectins sicher von Patienten mit Parodontitis und aggressiver Parodontitis unterschieden werden. Diese Tatsache erlaubt sowohl eine frühzeitige Diagnostik als auch eine Prognoseabschätzung über das Calprotectin.

### Calprotectin zur Therapiekontrolle

In Longitudinalstudien wurde gezeigt, dass Calprotectin in GCF nach nicht-chirurgischer Parodontitis-Therapie signifikant abfällt und der Abfall mit dem Rückgang der Taschentiefe korreliert.

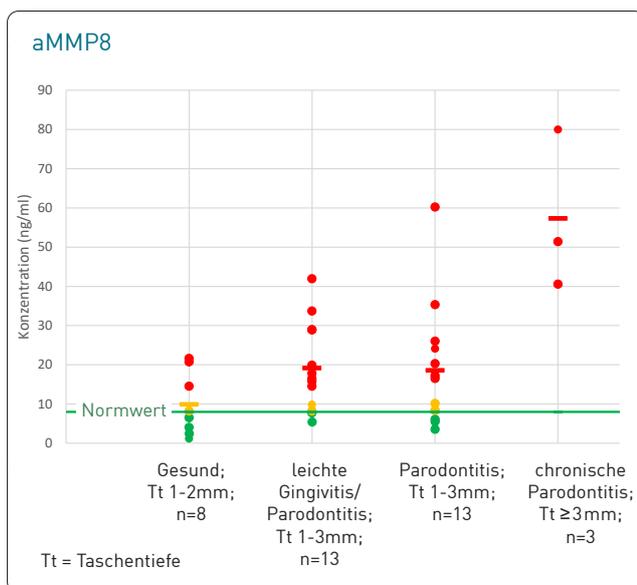
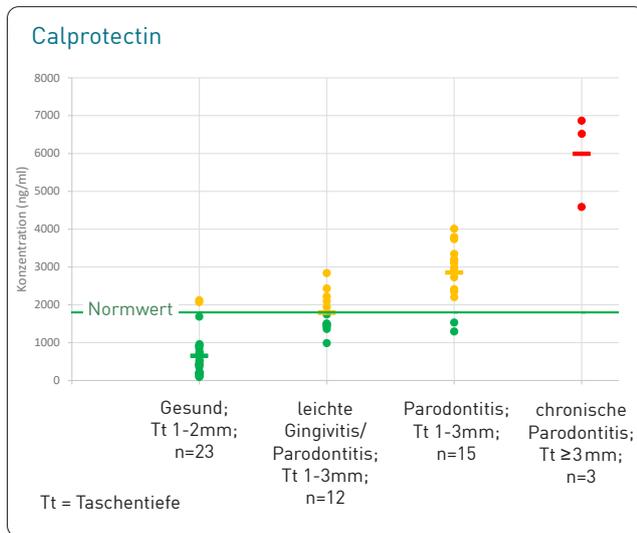
### Warum ist Calprotectin ein geeigneter Marker?

Calprotectin ist, wie alle anderen Entzündungsmarker auch, nicht spezifisch für das Parodontalgewebe. Diagnostisch genutzt wird es schon seit geraumer Zeit in der Stuhlanalytik zur Beurteilung der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut bei entzündlichen Darmerkrankungen. Auch im Serum ist es bei entzündlichen Systemerkrankungen erhöht, z. B. bei Patienten mit Rheumatoidearthritis. Die hohe Wertigkeit von Calprotectin für die Zahnmedizin begründet sich durch die direkte Probennahme aus der Zahntasche, der Quelle der Entzündung. Daher kann unmittelbar auf die lokale Entzündungsaktivität geschlossen werden. Dass Granulozyten die Quelle des in GCF gemessenen Calprotectins sind, läßt sich damit beweisen, dass Calprotectin zur Granulozyten-spezifischen Myeloperoxidase korreliert. Eine „Kontamination der Zahntasche“ durch hohe Calprotectin-Serumspiegel ist auszuschließen, da die Spiegel in der GCF im Vergleich zum Serum um ein Vielfaches höher sind.

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

## Eigene Daten bestätigen die Studien

Auch unsere im Rahmen der Testvalidation gewonnenen Daten belegen die Korrelation von Calprotectin mit der Taschentiefe und zahnärztlichen Befunden.



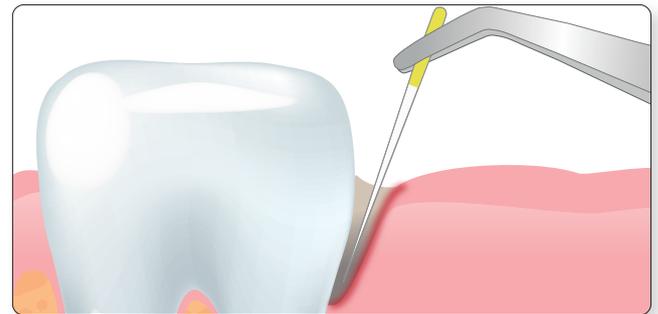
**Abb. 2** Etablierungsstudie des Calprotectins im IMD-Berlin. Im Vergleich zum aMMP8 zeigte sich beim Calprotectin eine bessere Korrelation zur klinischen Gruppenzuordnung bei verbesserter Sensitivität und Spezifität. So zeigte sich beim aMMP8 in der Gruppe der Gesunden bei 3 von 8 Patienten ein (falsch) erhöhter Wert. In der Gruppe „Parodontitis -Taschentiefe > 3mm“ waren mit dem Calprotectin alle Patienten über dem Entscheidungs-Grenzwert von 1800 ng/ml. Beim aMMP8 zeigten dagegen 3 von 13 Patienten einen Messwert unter der Nachweisgrenze (falsch negativ).

## Warum ist Calprotectin besser geeignet als aMMP8?

Granulozytäre Mediatoren wie das Calprotectin stehen am Beginn der Entzündungskaskade und induzieren erst die Freisetzung des aMMP8. Dies ist möglicherweise die Ursache für eine bessere Korrelation zwischen der Calprotectin-Konzentration und dem klinisch objektivierbaren Entzündungsprozess. Zudem sind die messbaren Spiegel an Calprotectin deutlich höher (siehe Skala der Y-Achse in Abbildung 2), was zu einer optimalen Messsicherheit und einer Verringerung des Sensitivitätsproblems im unteren Messbereich führt. Die bessere klinische Korrelation von Calprotectin im Vergleich zu aMMP8 könnte in Einzelfällen auch dadurch begründet sein, dass Raucher bei gleicher Lokalentzündung niedrigere aMMP8-Werte zeigen als Nichtraucher.

## Material

Für die Probenentnahme aus der Zahntasche werden spezielle vom Labor zur Verfügung gestellte Papierstreifen in die Zahntasche eingeführt und für ca. 30 Sekunden belassen. Wichtig ist, dass der betreffende Zahn vor Einführung des Papierstreifens ausreichend trocken geblasen wird, da sonst Speichel den Wert verfälschen kann. In diesem Fall können falsch erhöhte Werte resultieren. Auch aus Kostengründen empfiehlt sich bei Parodontitis eine Poolprobe aus Abnahmen verschiedener Stellen analysieren zu lassen. Bei Periimplantitis sind dagegen Einzelzahnanalysen sinnvoll.



Die mit Sulkusflüssigkeit vollgesogenen Streifen werden in einem Versandröhrchen mit der Post an das Labor geschickt. Calprotectin ist sehr lagerungsstabil und somit für die Laboranalytik auch bei längerem Probentransport unkompliziert.

Calprotectin Abnahme-Sets und vorfrankiertes Versandmaterial werden vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

## Abrechnung

Die Bestimmung des Calprotectins im Sulcus ist im privatärztlichen Bereich abrechenbar und kostet 33,23 €. Die Bestimmung des Calprotectins gehört nicht zum Leistungsspektrum der gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Die Kosten betragen für Selbstzahler 28,86 €.

## Literatur

- Kido J. et al. Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999;26:653–657.
- Nakamura T. et al. The association of calprotectin level in gingival crevicular fluid with gingival index and the activities of collagenase and aspartate aminotransferase in adult periodontitis patients. *Journal of Periodontology*. 2000;71:361–367.
- Lundy F. et al. Quantitative analysis of MRP-8 in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease using microbore HPLC. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001;28:1172–1177.
- Becerik S. et al. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases. *Disease Markers*. 2011;31:352. doi: 10.3233/DMA-2011-0849.
- Kaner D. et al. Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2006;41:132–139.
- Kaner D. et al. Calprotectin levels in gingival crevicular fluid predict disease activity in patients treated for generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2011;46:417–426
- Holmström S. et al. MMP-12 and S100s in saliva reflect different aspects of periodontal inflammation. *Cytokine*. 2019; 113:155–161.