

Hady Haririan, Corinna Bruckmann, Gerlinde Durstberger, Julian Blumenschein

# Studienprotokoll

**Der Einfluss auf das Ergebnis der konservativen Parodontitisbehandlung nach therapiebegleitender Einnahme von Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> –**

**Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie**

Herr Dr. MSc Hady Haririan



Fachbereich Zahnerhaltung & Parodontologie  
Universitätszahnklinik, Medizinische Universität Wien  
Sensengasse 2a  
1090 Wien

**Ärzte:**

Dr. Hady Haririan, PhD, MSc. hady.haririan@meduniwien.ac.at

Dr. Corinna Bruckmann, MSc. corinna.bruckmann@meduniwien.ac.at

DDr. Gerlinde Durstberger. gerlinde.durstberger@meduniwien.ac.at

**Diplomand:**

cand. med. dent. Julian Blumenschein, BSc. julian.blumenschein@gmx.net

**Zusammenfassung**

Konservative Parodontitisbehandlung beinhaltet derzeit wenige mit ausreichend Evidenz unterlegte therapiebegleitende Ernährungsempfehlungen. In der Literatur wurden jedoch einzelne Mikronährstoffe, welche auch im zu testenden Nahrungsergänzungsmittel enthalten sind, bereits auf ihre Wirksamkeit in vitro (teilweise auch in vivo) beschrieben.

In der geplanten placebokontrollierten Doppelblind-Studie werden zwei Patientengruppen mit Parodontitis über einen Zeitraum von 8-12 Wochen entweder mit dem Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> oder einem Placebo Präparat therapiebegleitend zur konservativen Parodontitistherapie behandelt. Anschließend werden die Gruppen verglichen und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Ziel dieser Studie ist es, Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> auf seine Wirksamkeit zu testen und somit eine Verbesserung der Parodontitistherapie zu schaffen.

**1. Einleitung****1.1.1 Hintergrund**

Ein gesundes Parodont stellt die Grundlage für die Mundgesundheit und auch für jede weiterführende zahnärztliche Behandlung dar. Darüber hinaus kann eine Parodontitis mit systemischen Erkrankungen im restlichen Körper in Verbindung stehen (Dommisch et al., 2015). Studien zeigten, dass eine anti-entzündliche Ernährung zu einer Senkung des Zahnverlustes von durchschnittlich 0,84 Zähnen führte (Kotsakis et al.2018). Eine konsequente Umstellung der Ernährung ist jedoch bei den wenigsten Parodontitis PatientInnen gewährleistet. An diese Gesichtspunkte anknüpfend stellt die Supplementierung von Mikronährstoffen bei Parodontitis PatientInnen ein vielversprechendes Potential dar.



### 1.1.2 Parodontitis

Die aktuelle Klassifizierung der Parodontitis wurde im Rahmen des World Workshops in Chicago 2018 neu definiert. Um das Ausmaß der Parodontitis zu klassifizieren, wurden Stadien von I bis IV, sowie Grad A, B und C festgelegt.

### 1.1.3 Pathogenese von Parodontitis

Vermehrte Ablagerung von Bakterien an der Zahn- und Wurzeloberfläche führen zu einem Anstieg des anaeroben Bakterienspektrums. Dies resultiert in einer Immunantwort des Parodonts durch Erhöhung der Ausschüttung von Zytokinen, Prostaglandinen und Matrix Metalloproteinasen (MMP) (Page et al. 1997). Dadurch steigt die inflammatorische Antwort des Körpers und es kommt zu einem Zustand der chronischen Entzündung. Eine chronische oder akute Entzündung führt zu einer Erhöhung des nicht mitochondrialen Sauerstoffverbrauchs, dies resultiert in einem Anstieg an freien Radikalen, Reaktiv Oxygen Species (ROS) und weiteren gewebeschädigenden Stoffen. Freie Radikale zerstören Strukturen von Mikronährstoffen und supramolekularen Strukturen wie beispielsweise Zellmembranen. Dies führt zu einem erhöhten Bedarf an Mikronährstoffen bei Parodontitis PatientInnen (Enwonwu et al. 2007).

### 1.1.4 Klinische Parameter zur Bestimmung einer Parodontitis

Jede Patientin/jeder Patient in der Wiener Universitäts-Zahnklinik wird bei Erstaufnahme mittels einer Parodontalen Grunduntersuchung (PGU) auf parodontale Erkrankungen gescreent und dementsprechend klassifiziert. Ab einer PGU Grad 3 spricht man von einer Parodontitis. Nach diesem Screening sollte eine genaue parodontale Befunderhebung und in Folge eine konservative Parodontaltherapie eingeleitet werden (Bruckmann et al. 2006). Um das Vorliegen einer Parodontitis zu bestimmen wird ein Parodontalstatus erhoben. Bei einem Parodontalstatus werden die Parameter Sondierungstiefe, Rezession, BOP (bleeding on probing), Plaque, Mobilität, Furkationsbefall und Sensibilität erhoben.



## 1.1.5 Klinische Parameter zur Bestimmung des Schweregrades der Parodontitis

### 1.1.5.1 Interdentaler CAL

Der CAL (engl. Clinical Attachment Level) ergibt sich aus der Sondierungstiefe + Rezession. Bei Beurteilung des knöchernen Attachmentverlusts wird der Knochenverlust vom physiologischen Oberrand in Bezug auf die Schmelz-Zement-Grenze aus gemessen. Bei Parodontitis klassifiziert sich das Stadium I mit einem Attachmentverlust von 1-2 mm, das Stadium II mit 3-4 mm, die Stadien III und IV mit jeweils größer gleich 5 mm.

### 1.1.5.2 Röntgenologischer Knochenabbau

Der Röntgenologischer Knochenabbau ist der prozentuale Unterschied im Vergleich zu dem ursprünglichen physiologischen Zustand der Maxilla oder Mandibular zum aktuellen Knochenstatus im Röntgenbild. Das Stadium I klassifiziert sich mit einem Abbau von weniger als 15%, das Stadium II zwischen 15-33% des koronalen Drittels, die Stadien III und IV mit einem Verlust bis ins mittlere oder apikale Wurzeldrittel.

### 1.1.5.3 Zahnverlust

Die Anzahl der bedingt durch den Pathologieverlauf der Parodontitis verlorengegangenen Zähne. Das Stadium I und das Stadium II weisen keinen Zahnverlust auf. Das Stadium III weist einen Verlust von kleiner gleich 4 Zähnen auf und das Stadium IV größer 4.

### 1.1.5.4 Lokale Faktoren

Die Sondierungstiefe ist die „Distanz vom Sulkusboden bis zum Oberrand der Gingiva.“<sup>1</sup> Die maximale Sondierungstiefe bei Stadium I ist 3-4 mm, bei Stadium II 4-5mm und beide weisen einen horizontalen Knochenabbau auf. Bei dem Stadium III ist die Sondierungstiefe größer gleich 6 mm und es liegt ebenfalls ein vertikaler Knochenabbau und eine Furkationsbeteiligung in der Klasse II oder III vor. Das Stadium IV weist darüber hinaus noch erhöhte Zahnbeweglichkeit, Zahnwanderung und weitere Faktoren auf.



## 1.2 Aktuelles Behandlungskonzept und die Rolle von Nutrident Paro Pro®

Die aktuelle Behandlung einer Parodontitis basiert auf Entfernung des Biofilms und harter Ablagerungen an den Wurzeloberflächen. Bei Sondierungstiefen größer als 5 mm kann durch eine zusätzliche Antibiotikagabe ein weiterer therapeutischer Effekt erzielt werden.

Aufgrund der Multifaktorialität parodontaler Erkrankungen erscheinen verschiedene Ansätze zur Bekämpfung der Entzündung sinnvoll. Derzeit fokussiert sich die Therapie auf die Wiederherstellung eines Gleichgewichts der mikrobiellen Flora mit Beseitigung der Nischen für parodontopathogene Keime. Die Immunantwort, die im Fall einer Parodontitis überschießend ausfällt und zu Gewebsabbau führt, könnte durch Ernährung beeinflusst werden.

Jedoch sind in den heutigen Behandlungen keine standardisierten Ernährungsumstellungen oder Nahrungsergänzungsmittel integriert. Diese könnten helfen, die Entzündung zu minimieren und den Behandlungserfolg positiv zu beeinflussen.

## 1.3 Nutrident Paro Pro®

Das Produkt Nutrident Paro Pro® der Firma Biogena beinhaltet bestimmte Mikronährstoffe, welche als Präparat zweimal täglich eingenommen werden sollten. Die Einnahme des Präparats erfolgt ab den Beginn der Basistherapie und endet mit dem Reevaluationstermin. Anbei werden die Inhaltsstoffe der Menge nach absteigend aufgelistet und auf wissenschaftliche Kohärenz geprüft.

### 1.3.1 Cranberry-Extrakt (680mg)

Die ursprünglich aus Nordamerika stammende Frucht Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) weist ein therapeutisches Potential bei Parodontitis auf. In vitro konnte eine Verhinderung der Kolonisierung durch *Fusobacterium nucleatum* und *Porphyromonas gingivalis* festgestellt werden (Yamanaka-Okada et al. 2008; Labrecque et al. 2006). Cranberrypräparate haben eine inhibierende Wirkung auf die MMP-Immunantwort (Bodet et al. 2007; La et al. 2009). Eine weitere Eigenschaft stellt die Beschränkung der proteolytischen Aktivität des roten Komplexes (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) dar (Mukherjee et al. 2014).

### 1.3.2 Vitamin C (200mg)

Die Heilung des Bindegewebes wird durch die Fähigkeit, Kollagensynthese zu bilden, beeinflusst. Die richtige Faltung und Bildung der Kollagenkonformation wird durch die Enzyme Prolyl Hydroxylase und Lysyl Hydroxylase ermöglicht. Für die Aktivität dieser Enzyme ist Vitamin C ein wichtiger Kofaktor. Darüber hinaus stellt Vitamin C durch die Neutralisierung von Reactive Oxygen Species (ROS), welche



in der inflammatorischen Zone zu Zellzerstörungen führen, ein Antioxidans dar (DePhillipo et al., 2018). Diese Wirkung führt somit zu einer Reduktion des oxidativen Stresses. Weitere Studien zeigten, dass Vitamin C zu einem Osteoblasten- und Fibroblastenwachstum sowie zu deren Proliferation führen kann (Harada et al., 1991).

#### 1.3.4 Vitamin E (40mg)

Vitamin E, auch  $\alpha$ -tocopherol genannt, schützt die Lipidmembran der Zellen vor Lipidperoxidationen und stellt somit eine der effektivsten lipophilen Antioxidantien dar (Torshabi et al., 2017). Vitamin E verbessert das Level der im Blut vorhandenen antioxidativen Enzyme und führt zu einer Aufschiebung der oxidativen Degeneration von Lipiden (Singh et al., 2014).

#### 1.3.5 Zink (7,5mg)

Neben der positiven Wirkung auf die Remineralisierung der Zähne spielt Zink auch eine wichtige Rolle für den Zahnhalteapparat. Eine erhöhte Zinkzufuhr führt zu einer Reduktion der Kollagenfaser-zerstörenden Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) Enzyms. Darüber hinaus kann Zink in Form der Zink-Superoxiddismutase (SOD) einen Schutz vor freien Radikalen darstellen und somit als Antioxidans wirken. Zink kann durch seine erhöhte Anwesenheit ebenfalls zu einer Verminderung der Plaque sowie einem Rückgang einer Gingivitis führen (Lai et al., 2015).

#### 1.3.6 Coenzym Q10 (60mg)

Coenzym Q10 (Ubichinon / Ubiquinol) ist ein im Körper vielfach vorliegender Zellstoff, der durch seine antioxidative Wirkung einen Schutz gegenüber freien Radikalen gewährleistet. Aufgrund der unterstützenden Wirkung in der mitochondrialen Energiegewinnung ist Coenzym Q10 für die Vitalität der Zellen sehr wichtig. Coenzym Q10 führt somit zu einer Optimierung des ADP/ATP Verhältnisses und verbessert die Mitochondrien Membran. Seine antioxidative Wirkung zeigt laut Studien einen positiven begleitenden Effekt auf die Behandlung von Parodontitis. Coenzym Q10 hat zudem eine regenerative Wirkung auf andere Antioxidantien (Prakash et al., 2010).

#### 1.3.7 Alpha Liponsäure (50mg)

Alpha Liponsäure stellt ein Antioxidans dar, welches durch die erhöhte Ausschüttung von Glutathion zu einer Verbesserung der Nervenfasern führt.

#### 1.3.8 Traubenkern-Extrakt (20mg)

Traubenkern Extrakt beinhaltet Oligomere Proanthocyanidine, welches antioxidative Wirkung aufweist.



### 1.3.9 Selen (60 µg)

Selen gilt als ein Antioxidans, welches durch die Hemmung von NF-kB zu einer Hemmung der Immunantwort führt. Ebenfalls kann es eine Hemmung oder Wiederregulierung von TNF-Alpha-Werten bewirken (Duntas et al. 2009).

### 1.4 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie ist es, das Produkt Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> mit einem Placebopräparat zu vergleichen. Es werden die klinischen Parameter (BOP und Sondierungstiefe) nach 8-12 Wochen evaluiert. Die Ergebnisse werden mit der Parallelgruppe verglichen.

### 1.5 Hypothese

Die therapiebegleitende Verwendung von Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> führt zu signifikant besseren klinischen Ergebnissen als das Placebopräparat. Die parodontalen klinischen Kriterien Sondierungstiefe und BOP verbessern sich signifikant.

## 2. Study design

Bei der klinischen Erstaufnahme unterziehen sich die PatientINNEN einer Parodontalen Grunduntersuchung (PGU) und wird, falls ein PGU Grad größer gleich 3 vorliegt, in den Fachbereich Zahnerhaltung und Parodontologie überwiesen. Nach der klinischen Diagnose einer Parodontitis der Stadien III oder IV können die Patientinnen, nach Aufklärung und schriftlicher Zustimmung, in die Studie einbezogen werden. Anschließend werden sie nach dem Wiener Parodontologischen Behandlungskonzept behandelt. Dies umfasst nach Erhebung eines Parodontalstatus (= Startpunkt der Präparateinnahme), supra- und subgingivale Reinigung aller Zahn- und Wurzeloberflächen mittels Schall und Handinstrumenten unter Lokalanästhesie. Parallel dazu nehmen die PatientInnen für einen Zeitraum von 8-12 Wochen randomisiert entweder die Placebopräparate oder Nutrident Paro Pro<sup>®</sup> ein. Nach einer Einnahmezeit von 8-12 Wochen findet die Reevaluation statt, in der die klinischen Parameter Sondierungstiefe und BOP erhoben werden. Die Erhebung der Parameter BOP und der Sondierungstiefe nach Abschluss der konservativen Parodontitistherapie bilden den Endpunkt der Studie. Je geringer der Prozentsatz des BOP und je geringer die Sondierungstiefe, desto erfolgreicher war die konservative Parodontitistherapie.



## 2.1 Therapien

### 2.1.1 Nutrient Paro Pro®

Nutrient Paro Pro® wird den PatientInnen in den handelsüblichen Behältern zur zweimal täglichen Einnahme für 8-12 Wochen mitgegeben.

VERZEHRSEMPFEHLUNG: Täglich 2 x 1 Kapsel mit viel Flüssigkeit verzehren

### 2.1.3 Placebopräparat

Das Placebopräparat, welches ebenfalls von der Firma Biogena zur Verfügung gestellt wird, beinhaltet Methylcellulose (ein nichtresorbierbarer, unverdaulicher Ballaststoff) und soll ebenfalls zweimal täglich für 8-12 Wochen eingenommen werden. Dieses unterscheidet sich äußerlich weder von der Verpackung noch von den Kapseln her zum Verum.

## 2.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt vor Beginn der Studie durch eine studienunabhängige Mitarbeiterin (Univ.-Ass. Dr. Selma Husejnagic, MSc). Es wird eine einfache Randomisierung mittels eines Computerprogramms durchgeführt werden (Rand function, Excel 2016 for Mac, Microsoft, Redmond, VA, USA). Dieser Code wird am Behälterboden der beiden Präparate von der Herstellungsfirma angebracht. Den behandelnden Ärzten und Patienten wird keine Entschlüsselung für die angebrachten Codes mitgegeben, somit wird die Doppelverblindung gewährleistet. Die Information über Verum und Placebo mit der Zuordnung zum Teilnehmer liegen nur der studienunabhängigen Mitarbeiterin (Univ.-Ass. Dr. Selma Husejnagic, MSc) vor.

## 2.3 Aufnahmekriterien

- Parodontitis mindestens Stadium 3
- mind. 18 Jahre alt

## 2.4 Ausschlusskriterien

Schwangerschaft



## 2.5 Bei der Reevaluation erhobene Parameter

Beim Reevaluationstermin, welcher üblicherweise 8-12 Wochen nach Ende der letzten Reinigungssitzung erhoben wird, werden die Sondierungstiefen (in mm) gemessen, der Mittelwert gebildet und anschließend verglichen mit den anfänglichen Mittelwerten der Sondierungstiefen. Entsprechend dem Wiener Parodontologischen Behandlungskonzept werden nach erfolgter Reevaluation die Sondierungstiefen 1 x jährlich erhoben. Daten dieser jährlich und routinemäßig durchgeführten, also nicht studienbezogenen Maßnahme, sogenannte „Recall mit Status“-Sitzung werden in der Auswertung für den Langzeiterfolg der Therapie zusätzlich herangezogen. Dabei werden die Sondierungstiefe, CAL, BOP und weitere klinische Parameter wie Mobilität und Furkationsbefall erhoben.

## 2.6 Übersicht der erhobenen Parameter

Erhobene Parameter	Parodontale Befunderhebung vor konservativer Parodontistherapie	Reevaluation nach abgeschlossener Parodontistherapie (8-12 Wochen nach Abschluss der konservativen Parodontistherapie)
<b>Hauptzielparameter</b>		
Sondierungstiefe (mm)	X	X
Bleeding on Probing (nein/ja)	X	X
<b>Nebenzielparameter</b>		
Rezession (mm)	X	X
Mobilität (Grad 0-3)	X	X
Furkationsbeteiligung (Grad 0-3)	X	X
Approximalraum Plaque Index (Lange et al., 1974)	X	X
Modifizierter Papillen Blutungsindex (0/1) (Saxer et al., 1975)	X	X



### 3. Risiko & Nutzen

PatientInnen werden nur mit ihrer Zustimmung und den entsprechenden Aufnahmekriterien in die Studie inkludiert. Für die Studienteilnehmer fällt kein relevant erhöhter Zeitaufwand in Therapieverlauf und Behandlungszeit auf. Bei StudienteilnehmerInnen der Verumgruppe kann ein bestehender Mangel an Mikronährstoffen durch die Einnahme der Präparate eliminiert werden. Bei dem unwahrscheinlichen Auftreten jedweder Nebenwirkungen sind die PatientInnen angehalten, die Einnahme des Präparats umgehend zu beenden. Die Entblindung kann jederzeit auf Nachfrage beim der studienunabhängige Mitarbeiterin (Univ.-Ass. Dr. Selma Husajnagic, MSc) erfolgen.

### 4. Datenanalyse

#### 4.1. Power Analyse

Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie basiert auf Schätzung der Probengröße da uns keine Studie mit der Verwendung von einem Multisubstanzpräparats wie **Nutrient Paro Pro**<sup>®</sup> mit PPD als primäres Ziel bekannt ist. Unter der Annahme einer ziemlich normalen Verteilung der Proben (unabhängiger T-Test) ergaben die Berechnungen, dass mindestens 17 Patienten pro Gruppe eine Power von 80% und ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  erreichen würden, um einen klinisch signifikanten Unterschied in PPD von angenommenen 0,8 mm mit einer Standardabweichung von 0,8 mm zwischen Verum und Placebo festzustellen. Um den eventuellen Verlust rekrutierter Patienten während der Nachsorge zu kompensieren, werden wir die Teilnehmerzahl auf insgesamt 42 Patienten mit 21 Patienten in jeder Gruppe erhöhen.

Nullhypothesen und alternative Hypothesen zum primären Endpunkt:

- $H_0$ : Mittlere Reduktion der PPD der Verum-Gruppe  
= Mittlere Reduktion der PPD der Placebo Gruppe
- $H_1$ : Mittlere Reduktion der PPD der Verum-Gruppe  
> Mittlere Reduktion der PPD der Placebo Gruppe

#### 4.2. Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik wird verwendet, um die Merkmale der Patienten darzustellen. Die Verteilung der Daten wird durch Sichtprüfung der Histogramme und des Kolmogorov-Smirnov-Tests beurteilt. Normalverteilte kontinuierliche Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt, ansonsten als Median und Range. Kategorische Variablen werden als Proportionen und Anzahl beschrieben.



Um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Nutrident Paro Pro® und Placebo) zu bestimmen, werden die Änderungen der PPD von der Basislinie bis nach der 8-12-wöchigen Intervention bei der Reevaluation/Recall-Untersuchung (**primärer Endpunkt**) mittels ANCOVA analysiert, wobei die Behandlungsgruppe als fester Effekt und Basislinie-PPD als Kovariante dient. Der geschätzte mittlere Unterschied wird mit 95% Konfidenz Intervall angegeben.

**Sekundäre explorative Endpunkte** werden unter Verwendung deskriptiver und inferentieller statistischer (uni- und multivariater) Methoden zusammengefasst und untersucht. Dabei werden Parameter, die vor und nach der Intervention (sowohl 8-12 Wochen nach Ende der letzten Reinigungssitzung und zum Zeitpunkt der „Recall mit Status“-Sitzung) erhoben werden, herangezogen. Vergleiche zwischen Patienten, die randomisiert in die Nutrident Paro Pro®- oder Placebo-Gruppe eingeteilt wurden, werden anhand unabhängiger T-Tests (parametrisch) und Mann-Whitney-U-Tests (nicht parametrisch) für kontinuierliche Variablen (Approximalraum Plaque Index (API), Papillenblutungsindex (PBI); Rezession in mm) oder Chi-Quadrat und exakte Fisher-Tests für kategorische Variablen (Blutung auf Sondierung (BOP), Furkationsbeteiligung: I, II, III; Mobilität: Grad 1, 2, 3) untersucht. Die Unterschiede zwischen der Prä- und Post-Intervention von Sekundärergebnissen werden auch mithilfe von gepaarten T-Tests (parametrisch) und Wilcoxon-Signed-Rank-Tests (nicht parametrisch) für kontinuierliche Variablen (API; PBI; Rezession in mm) oder McNemar-Tests für kategorische Variablen (BOP; Furkationsbeteiligung; Mobilität) untersucht.

Die statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert von  $<0,05$  (zweiseitig) angegeben. Alle Daten werden mit der SPSS-Software Version 21 oder höher analysiert (PAWS Statistics 21; SPSS Inc, Chicago, IL) und mit dem Statistikprogramm R Version 2.10.1 analysiert.

Folgende Datensätze werde für die Analyse herangezogen werden:

**Safety set:** Alle Teilnehmer, die randomisiert wurden und zumindest 1 Monat an der Studie teilgenommen haben. Die Teilnehmer werden nach Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben.

**Intention to treat (ITT) Satz:** Alle Teilnehmer, die randomisiert wurden und die mit der Intervention unabhängig von Abweichungen des Protokolls begonnen haben. Die Teilnehmer werden nach der Behandlung, der sie randomisiert zugeteilt wurden, analysiert.

**As per protocol (APP) Satz:** Alle Teilnehmer, die randomisiert wurden und welche ohne Abweichungen des Protokolls behandelt wurden. Die Teilnehmer werden analysiert, so wie im Protokoll angeführt. Die Effektivität wird basierend auf dem APP Satz analysiert.



**Full analysis set (FAS):** Alle Teilnehmer, die nach APP randomisiert wurden und die die Studie abgeschlossen haben (Einnahme: 98 %). Teilnehmer werden nach der Verumgruppe analysiert. FAS wird als primärer Analysesatz herangezogen.

### 4.3. Datenschutz

Die PatientInnen werden mit einem Code versehen. Der Code zur Verschlüsselung wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt.

Zugang zu den nicht verschlüsselten Daten haben der Prüfarzt und andere Mitarbeiter des Studienzentrums, die an der Studie oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors der Medizinischen Universität Wien sowie Beauftragte von in- und/oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig bzw. vorgeschrieben ist.

Eine Weitergabe der Daten erfolgt nur in verschlüsselter oder anonymisierter Form. Auch für etwaige Publikationen werden nur die verschlüsselten oder anonymisierten Daten verwendet.

Sämtliche Personen, die Zugang zu den verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie den österreichischen Anpassungsvorschriften in der jeweils gültigen Fassung.

Im Rahmen dieser Studie ist keine Weitergabe von Daten in Länder außerhalb der EU vorgesehen.

## 5. Ethische Bedenken

Die therapeutischen Effekte von diversen Mikronährstoffen wurden bereits von anderen Wissenschaftlern getestet. Die in Nutrient Paro Pro® enthaltenen Nährstoffe weisen keine medizinisch bedenklichen Höhen auf, so dass keine gesundheitsschädigenden Zustände zu erwarten sind.



## 6. Literaturverzeichnis

Bodet, C., Chandad, F., & Grenier, D. (2007). Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E2 production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *European journal of oral sciences*, 115(1), 64-70.

Bruckmann, C., Durstberger, G., & Matejka, M. (2006). Das Wiener parodontologische Behandlungskonzept, Teil 1. Epidemiologie–Diagnostik–Behandlungsplan–Basistherapie. *Stomatologie*, 103(1), 5-10.

G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., S. Kornman, K., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, S1-S8.

DePhillipo, N. N., Aman, Z. S., Kennedy, M. I., Begley, J. P., Moatshe, G., & LaPrade, R. F. (2018). Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 6(10). S.2.

Dommisch H, Walter C. (2015). Die parodontologische Anamnese. *Parodontologie*. 2015; 26:229-230.

Dommisch H, Kuzmanova D, Jönsson D, Grant M, Chapple I (2018). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 78:129-153.

Duntas, L. (2009). Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 41(06), 443-447.

Enwonwu, C. O., & Ritchie, C. S. (2007). Nutrition and inflammatory markers. *The Journal of the American Dental Association*, 138(1), 70-73.

Harada, S. I., Matsumoto, T., & Ogata, E. (1991). Role of ascorbic acid in the regulation of proliferation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6(9), 903-908.

<http://www.prophy.at/zink-wundererelement-fuer-die-zahngesundheit/> (23.11.2018)

<https://www.zm-online.de/markt/news/detail/zink-wichtig-fuer-die-zahn-und-mundgesundheits/> (23.11.2018)

Jepsen, S. (2018). Parodontale und peri-implantäre Erkrankungen. *ZM 108*, Nr 13. S.78



Kotsakis, G. A., Chrepa, V., Shivappa, N., Wirth, M., Hébert, J., Koyanagi, A., & Tyrovolas, S. (2018). Diet-borne systemic inflammation is associated with prevalent tooth loss. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1306-1312.

La, V. D., Howell, A. B., & Grenier, D. (2009). Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and activity. *Journal of dental research*, 88(7), 627-632.

Labrecque, J., Bodet, C., Chandad, F., & Grenier, D. (2006). Effects of a high-molecular-weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(2), 439-443.

Lai HY et al. (2015). Clinical Efficacy of Colgate® Sensitive Pro-Relief™ Repair & Prevent Toothpaste in Controlling Established Plaque and Gingivitis after 6 months. Colgate-Palmolive 2015, Data on File.

Lange, D.E., Plagmann, H.C., Eenboom A. et al. (1977) [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnarztl Z* 32: 44-47.

Mukherjee, M., Bandyopadhyay, P., & Kundu, D. (2014). Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(2), 136.

Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000, 14(1), 9-11.

Prakash, S., Sunitha, J., & Hans, M. (2010). Role of coenzyme Q10 as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian journal of pharmacology*, 42(6), 334.

Saxer, U.P., Muhlemann, H.R. (1975) [Motivation and education]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 85: 905-919.

Singh, N., Chander Narula, S., Kumar Sharma, R., Tewari, S., & Kumar Sehgal, P. (2014). Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*, 85(2), 242-249.

Torshabi, M., Rezaei Esfahrood, Z., Jamshidi, M., Mansuri Torshizi, A., & Sotoudeh, S. (2017). Efficacy of vitamins E and C for reversing the cytotoxic effects of nicotine and cotinine. *European Journal of Oral Sciences*, 125(6), 426–437. S.

Woelber, J.P., Bremer, K., Vach, K., König, D., Hellwig, E. Ratka-Krüger, P., Al-Ahmad, A., Tennert, C. (2017). An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans – a randomized controlled pilot study.



BMC Oral Health, 17:28

Yamanaka-Okada, A., Sato, E., Kouchi, T., Kimizuka, R., Kato, T., & Okuda, K. (2008). Inhibitory effect of cranberry polyphenol on cariogenic bacteria. The Bulletin of Tokyo Dental College, 49(3), 107-112.

