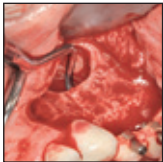


Negativer Effekt einer Kombination von rhBMP-2 und Bio-Oss auf die Knochenneubildung bei der Sinusbodenaugmentation



Daniel W. K. Kao, DDS, MS, DMD*/Atsushi Kubota, DDS**
Myron Nevins, DDS***/Joseph P. Fiorellini, DMD, DMSc****

Im oberen Seitenzahnbereich kann eine Sinusbodenaugmentation mit verschiedenen Knochentransplantatmaterialien vor dem Setzen eines Implantats erforderlich sein. In dieser Studie wurde die Knochenneubildung nach einem Sinuslift mit lateraler Fensterung verglichen. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt: Gruppe 1 erhielt eine Augmentation mit rekombinatem humanem knochenmorphogenetischem Protein-2/azellulärem Kollagenschwamm (rhBMP-2/ACS) und Bio-Oss, Gruppe 2 nur ein Bio-Oss-Transplantat. Nach einer Einheilungsphase wurden Knochenzylinder entnommen. Histologisch zeigte sich eine geringere Knochenneubildung bei Gruppe 1 als bei Gruppe 2. Mit dieser Studie wird belegt, dass sich die Zugabe von rhBMP-2/ACS zu Bio-Oss nachteilig auf die Knochenneubildung auswirkt. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2012;32:61–67.)

- * Direktor der Predoctoral Periodontics, Department of Periodontics, University of Pennsylvania School of Dental Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- ** Privatpraxis, Matsuyama, Japan.
- *** Klinischer Professor, Department of Periodontics, University of Pennsylvania School of Dental Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- **** Professor und Chefarzt, Department of Periodontics, University of Pennsylvania School of Dental Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Korrespondenz an: Dr. Daniel W. K. Kao, University of Pennsylvania School of Dental Medicine, Room F-20, Evans Building, 240 S. 40th Street, Philadelphia, PA 19104, USA. Fax: +1 215-573-3939. E-Mail: drdankao@gmail.com

Oft wird die Versorgung des oberen Seitenzahnbereichs mit enossalen Implantaten durch ein unzureichendes Alveolarkammvolumen erschwert. Wenn die Kieferhöhle pneumatisiert ist, kann mit der Sinusbodenaugmentation im oberen Seitenzahnbereich das vertikale Knochenniveau gut erhöht werden, sodass ein Implantat inseriert werden kann. Die Anhebung der Sinusmembran zur Augmentation des Sinusbodens wurde erstmals von Tatum mit autogenem Knochen aus dem Beckenkamm durchgeführt¹. Allerdings beeinflusst die Entnahme des Knochentransplantats aus einem zweiten Operationsbereich die Behandlungsdauer und die postoperative Morbidität und ist für den Patienten belastend. Daher wurden zur Sinusbodenaugmentation zahlreiche Knochenersatzmaterialien verwendet, wie Allografts, Xenografts und alloplastisches Material^{2–8}. Systemische Reviews dieses Verfahrens ergaben, dass die Überlebensrate der Implantate bei einer Augmentation mit Xenografts ähnlich gut ist wie bei dem Einsatz eines autogenen Knochentransplantats^{4, 9–11}. Vor Kurzem wurden Wachstumsfaktoren, wie das rekombinante humane knochenmorphogenetische Protein-2 (rhBMP-2) und rekombinanter humaner Blutplättchenwachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) bei der Sinusboden-



augmentation eingesetzt¹²⁻¹⁵. Die Herstellung von rhBMP-2 erfolgt synthetisch, und es gehört zur Familie des Transforming Growth Factor- β (TGF- β), der in situ die enchondrale und intramembranöse Knochenneubildung aus mesenchymalen Zellen stimuliert. Durch rhBMP-2 wird die Differenzierung der mesenchymalen Zellen in Osteoblasten und die Knochenneubildung in ektopen Geweben initiiert¹⁶. Mehrere Studien an Tieren und Menschen haben eine rasche Knochenneubildung bei der Verwendung von rhBMP-2 und einem resorbierbaren Kollagenschwamm (ACS) belegt^{14, 17-20}. Aktuell wird partikuliertes Knochen-
transplantatmaterial verwendet, um das Volumen und die Festigkeit von rhBMP-2/ACS zu erhöhen.

Ziel dieser Studie am Menschen war die histologische Analyse der Knochenneubildung nach einer Sinusbodenaugmentation, bei der entweder rhBMP-2/ACS (Infuse, Medtronic) mit bovinem Knochen-Xenograft (Bio-Oss, Geistlich) verwendet wurde oder Bio-Oss allein.

Material und Methode

Diese Untersuchung wurde vom lokalen Untersuchungsausschuss der Universität Pennsylvania genehmigt. Es nahmen insgesamt 22 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren an der Studie teil, die sich mit einem unzureichenden vertikalen Knochenniveau im oberen Seitenzahnbereich und einer Indikation für eine Sinusbodenaugmentation mit lateraler Fensterung vorstellten. Einschlusskriterien waren eine röntgenologisch festgestellte Mindesthöhe des verbliebenen Alveolarkamms von 5 mm und fehlende Kontraindikationen für die Sinusbodenaugmentation. Nachdem eine klinische Untersuchung mit Panoramarönt-

genaufnahmen oder digitaler Computertomografie (DVT) Hinweise auf ein unzureichendes vertikales Knochenniveau ergeben hatte, gaben die Patienten schriftlich ihre Einwilligung nach Information zu der Behandlung. Das chirurgische Vorgehen wurde bereits andernorts beschrieben²¹ (Abb. 1a bis f). Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit verschiedenen Knochen-
transplantatmaterialien eingeteilt: Gruppe 1 wurde mit einer Mischung aus rhBMP-2/ACS und Bio-Oss im Verhältnis 80/20 behandelt, Gruppe 2 nur mit Bio-Oss.

Histologisches Vorgehen und Histomorphometrie

Die Knochenzylinder wurden in axialer Richtung aus dem lateralen augmentierten Bereich des Sinusbodens entnommen. Die Proben wurden mit Formalin fixiert und für Schleifsnitte weiterverarbeitet. Anschließend wurden sie mit Toluidinblau angefärbt und lichtmikroskopisch mit einem Leitz-DM-RBE-Mikroskop (Leica) mit einem Bildgeber (Q-500 MC, Leica) untersucht. Das Verhältnis von Bio-Oss, Lamellenknochen, Knochenmark und Bindegewebe wurde ermittelt, indem die betreffenden Bereiche mit dem Cursor umrandet wurden (25-fache und 100-fache Vergrößerung). Anschließend wurde in den Zylindern der Anteil an vitalem Knochen, Bindegewebe (Knochenmarkraum) und verbliebenem Transplantatmaterial ermittelt.

Statistische Auswertung

Die demografischen Daten der Patienten wurden erfasst und zusammengestellt. Der Anteil von neuem

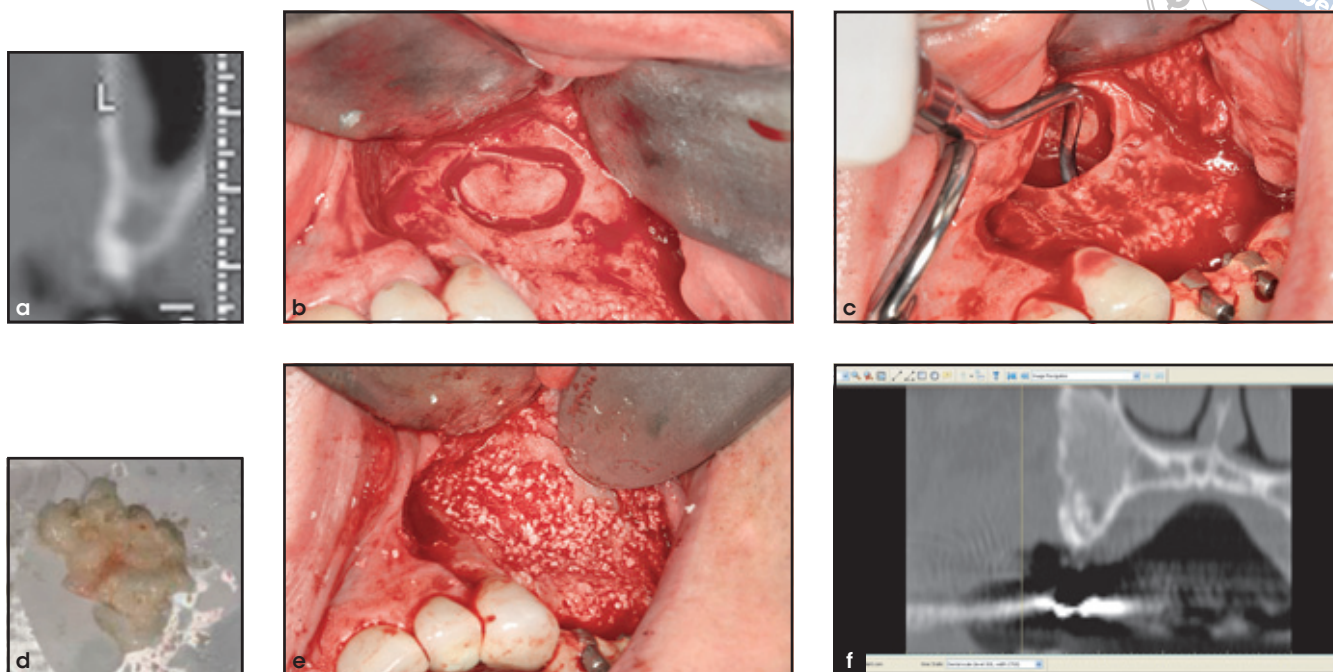


Abb. 1 Operation mit lateraler Fensterung. (a) CT der Ausgangssituation, (b) laterale Osteotomie, (c) Anhebung der Sinusmembran, (d) rhBMP-2/ACS in Kombination mit Bio-Oss, (e) Einbringen der Transplantatmaterialien in die Kieferhöhle, (f) CT-Kontrolle 6 Monate postoperativ.

Knochen, verbliebenem Transplantatmaterial und Knochenmarkraum wurde mit t-Tests für paarige Stichproben analysiert.

Ergebnis

Insgesamt wurden in diese Studie 22 Patienten aufgenommen (13 Männer, neun Frauen; Altersbereich 34 bis 67 Jahre, mittleres Alter 50,8 Jahre). Gruppe 1 wurde mit rhBMP-2/ACS + Bio-Oss behandelt und umfasste 11 Patienten (sieben Männer, vier Frauen; Altersbereich 36 bis 67

Jahre, mittleres Alter 51,09 Jahre). Gruppe 2 wurde nur mit Bio-Oss behandelt. Zu dieser Gruppe gehörten ebenfalls 11 Patienten, (sechs Männer, fünf Frauen; Altersbereich 34 bis 62 Jahre, mittleres Alter 50,45 Jahre).

Die Heilung verlief in beiden Behandlungsgruppen ereignislos. Alle Implantate erreichten nach sechs- bis neunmonatiger Einheilung Primärstabilität. Sowohl aus Gruppe 1 als auch aus Gruppe 2 konnten 10 der 11 Knochenproben untersucht werden (jeweils ein Knochenzylinder konnte nicht weiterverarbeitet werden).

In den Knochenproben wurde der Anteil an neugebildetem Knochen, verbliebenem Bio-Oss und Knochenmark/Bindegewebe ermittelt. Bei der histologischen Untersuchung ergab sich, dass alle Transplantatbereiche der Gruppe 1 und 2 ereignislos und ohne Entzündungszeichen abheilten (Abb. 2a und 2b). Außerdem fanden sich in den Knochenzylindern der Gruppe 1 relativ weniger verbliebene Bio-Oss-Partikel als den Proben der Gruppe 2. Der neugebildete mineralisierte Knochen bestand aus einer Mischung von Geflecht- und reifem Knochen.

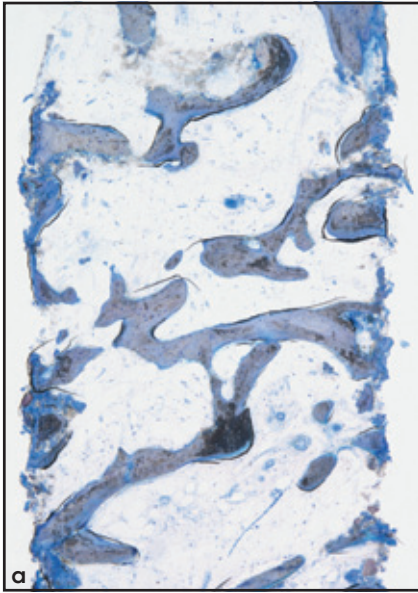
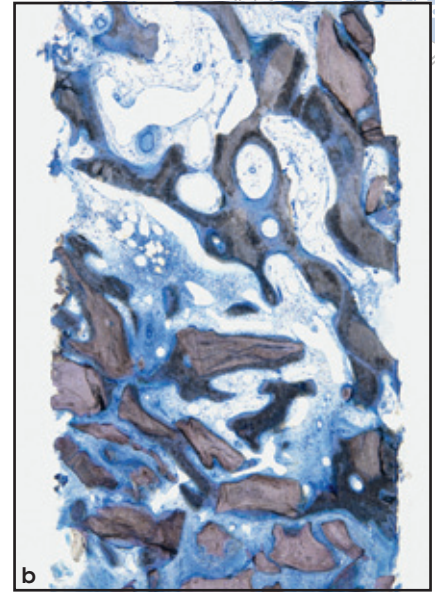


Abb. 2 Histologische Bilder der Knochenzylinder (a) der Gruppe 1 (rhBMP-2/ACS + Bio-Oss im Verhältnis 80/20) (b) der Gruppe 2 (nur Bio-Oss).



Das Bio-Oss zeigte sehr regelmäßig angeordnete Lamellen und leere Lakunen. In engem Kontakt mit den Bio-Oss-Partikeln fanden sich Zeichen einer Knochenanlagerung, wie Osteoide, die mit einer durchgehenden Schicht von Osteoblasten ausgekleidet waren. Der histologisch ermittelte Anteil des an den Bio-Oss-Partikeln neugebildeten Knochens betrug $16,04 \pm 7,45$ % in Gruppe 1 und $24,85 \pm 5,82$ % in Gruppe 2. Der Anteil der verbliebenen Bio-Oss-Partikel lag bei $15,70 \pm 4,97$ % in Gruppe 1 und bei $39,70 \pm 7,27$ % in Gruppe 2. Der Anteil des Knochenmarkraums betrug $68,26 \pm 7,47$ % in Gruppe 1 sowie $35,45 \pm 4,91$ % in Gruppe 2. Knochenneubildung, verbliebene Bio-Oss-Partikel und Knochenmarkgehalt unterschieden sich jeweils statistisch signifikant zwischen

den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 1).

Diskussion

Derzeit werden erfolgreich zahlreiche Knochenmaterialien für die Sinusbodenaugmentation verwendet. Üblicherweise werden partikuliert Knochen-Transplantate eingebracht. Der Nutzen dieser Materialien wird allgemein am Überleben oder Erfolg der Implantate gemessen, die in den augmentierten Sinusboden gesetzt werden. Systematische Reviews zum Überleben von Implantaten nach einem Sinuslift ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Transplantatarten^{9, 22}. Ein oft im Sinus verwendetes Material zur Augmentation ist Bio-Oss. Präklinische und

klinische Untersuchungen belegen, dass Bio-Oss bei einem Sinuslift vorhersagbar zur Knochenneubildung beiträgt. In einem systematischen Review fanden Jensen et al.²³ keine Unterschiede zwischen der Implantation mit Bio-Oss alleine und mit Bio-Oss in Kombination mit einem autogenen Transplantat. Das mittlere Implantatüberleben betrug bei Bio-Oss alleine 96 % und bei einem Mischtransplantat 94 %.

Seit Kurzem wird rhBMP-2/ACS zur Regeneration von Knochen in der Kieferhöhle verwendet. Wada et al.²⁴ führten eine präklinische Studie an Kaninchen durch, in der sie rhBMP-2/ACS mit partikulierter Spongiosa sowie mit Knochenmark für den Sinuslift verglichen. Mit allen Augmentationsmaterialien erreichten sie ein ähnliches Knochenvolumen. Nevins et al.¹⁸

Tabelle 1	Histomorphometrische Ergebnisse nach dem Sinuslift: Knochenzylinder von Gruppe 1 (rhBMP-2/ACS + Bio-Oss im Verhältnis 80/20) und Gruppe 2 (nur Bio-Oss)				
	Gruppe 1		Gruppe 2		P*
	Mittelwert ± SA	Bereich	Mittelwert ± SA	Bereich	
Neuer Knochen (%)	16,04 ± 7,45	3,80–28,90	24,85 ± 5,82	12,70–31,88	0,0014
Verbliebenes Bio-Oss (%)	15,70 ± 4,97	8,20–22,18	39,70 ± 7,27	28,70–52,70	0,0001
Knochenmark (%)	68,26 ± 7,47	59,90–82,80	35,45 ± 4,91	29,28–45,14	0,0001

SA = Standardabweichung; * t-Test für paarige Stichproben.

stellten in einem Ziegenmodell zur Sinusbodenaugmentation fest, dass rhBMP-2/ACS im Vergleich zu ACS alleine eine Knochenneubildung induzieren konnte. Gutwald et al.²⁵ verglichen im Schafmodell den Einsatz von rhBMP-2 auf einem PLPG-Scaffold (Polylactid-co-Polyglykolsäure-Gelatine) (Test) mit autogener Beckenspongiosa (Kontrolle). Sie stellten fest, dass die Knochendichte und der Knochen-Implantat-Kontakt in der Testgruppe höher waren als in der Kontrollgruppe²⁵.

Die Anwendung eines genetisch konstruierten Produkts (rhBMP-2) beschleunigt die Regeneration und senkt die Morbidität^{14, 26, 27}. In klinischen Studien zur Sinusbodenaugmentation wurde die Sicherheit von rhBMP-2 in den zur Regeneration erforderlichen Dosen untersucht¹⁴.

Hierfür wurde rhBMP-2 gemeinsam mit ACS entweder in Konzentrationen von 0,75 mg/ml oder von 1,50 mg/ml oder mit einem konventionellen Knochentransplantat verwendet. Vor der Behandlung, vier Monate danach und sechs Monate nach der Implantatbelastung wurden CT-Scans angefertigt, auf denen die Höhe und Breite des Alveolarkamms sowie die Knochendichte gemessen wurde. Die Alveolarkammhöhe war nach vier Monaten in allen drei Gruppen ähnlich (etwa 10 mm). Die Verwendung von rhBMP-2/ACS verursachte keine Nebenwirkungen und hatte keine negativen Auswirkungen auf die Patienten. In einer Schlüsselstudie wurden 160 Patienten randomisiert entweder mit 1,50 mg/ml rhBMP-2/ACS (Test) oder mit einem autoge-

nen Transplantat (Kontrolle) behandelt¹². Zu den Wirksamkeitskriterien gehörten die Knochenhöhe und -dichte. Die Ergebnisse dieser Multi-center-Studie belegten, dass die induzierte Knochendichte in der Testgruppe höher war als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe war die Knochenhöhe geringfügig, aber nicht signifikant besser als in der Testgruppe.

Zu den Vorteilen von rhBMP-2/ACS als Augmentationsmaterial für den Sinusboden gehören die Knochenneubildung, seine leichte Anwendung und unbegrenzte Verfügbarkeit. Nachteile sind die Kosten und die fehlende Festigkeit zum Volumenerhalt. Aufgrund dieser Nachteile kombinieren viele Ärzte rhBMP-2/ACS mit partikuliertem Knochenmaterial. Durch die Zugabe von einem Material

wie Bio-Oss wird das Volumen erhöht und die Stabilität und der Volumenerhalt gefördert. In der vorliegenden Studie wurde das Ergebnis einer Kombination aus rhBMP-2/ACS mit Bio-Oss untersucht und ermittelt, dass sie sich negativ auf die Knochenneubildung auswirkt. Die histologische Analyse der Kombinationsbehandlung wurde bislang noch nicht veröffentlicht. Allerdings wurde in mehreren Studien die Knochenneubildung nach einer Behandlung mit Bio-Oss alleine beschrieben²⁸. Diese klinischen Evaluationen gaben den prozentualen Anteil von neuem Knochen, Knochenmark und verbliebenen Transplantatpartikeln an. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte liegen in demselben Bereich. Vor allem der Anteil des neugebildeten Knochens war mit $24,85 \pm 5,82$ % ähnlich hoch wie in vorausgegangenen Studien. Der Anteil von Knochenmark und verbliebenen Transplantatpartikeln hängt vermutlich mit der Partikelgröße zusammen.

Die verringerte Knochenneubildung bei Verwendung des Mischtransplantats ist eventuell Folge einer verstärkten Osteoklastendifferenzierung durch rhBMP-2. Jensen et al.²⁸ stellten fest, dass Osteoklasten BMP-2-Rezeptoren exprimieren. In einer anderen Studie wiesen Tachi et al.²⁹ in der Zellkultur eine maximale Osteoklastenbildung nach, wenn BMP-2 vorhanden war. Sie schlussfolgerten, dass BMP-2 die Osteoklastenbildung durch die Heraufregulation des Rezeptoraktivators des Nuclear-Factor- κ B-Liganden (RANKL) fördert.

Schlussfolgerung

Die Kombination aus rhBMP-2/ACS und Bio-Oss als Augmentat bei einem Sinuslift führt zu einer signifikant geringeren Knochenneubildung als

die Anwendung von Bio-Oss alleine. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Arzt diese Materialien jeweils alleine verwenden sollte, um eine optimale Knochenregeneration in der Kieferhöhle zu erreichen.

Literatur

1. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986; 30:207-229.
2. Valentini P, Abensur DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: A clinical report of long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18: 556-560.
3. Gapski R, Neiva R, Oh TJ, Wang HL. Histologic analyses of human mineralized bone grafting material in sinus elevation procedures: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:59-69.
4. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26:543-551.
5. Wagner JR. A 3 1/2-year clinical evaluation of resorbable hydroxylapatite OsteoGen (HA Resorb) used for sinus lift augmentations in conjunction with the insertion of endosseous implants. *J Oral Implantol* 1991;17:152-164.
6. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: The use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1287-1293.
7. Stacchi C, Orsini G, Di Iorio D, Breschi L, Di Lenarda R. Clinical, histologic, and histomorphometric analyses of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using fresh frozen human bone allografts. *J Periodontol* 2008;79:1789-1796.
8. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28:273-281.
9. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8: 328-343.
10. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:565-577.
11. Zitzmann NU, Schärer P. Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:8-17.
12. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1947-1960.
13. Nevins M, Garber D, Hanratty JJ, et al. Human histologic evaluation of anorganic bovine bone mineral combined with recombinant human platelet-derived growth factor BB in maxillary sinus augmentation: Case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29: 583-591.
14. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1693-1707.
15. Whitesides LM, Radwan A, Sharawy M. Sinus floor augmentation using a composite graft of bone morphogenetic protein-2 and allogenic cancellous bone (Puros): Case report. *J Oral Implantol* 2006;32: 259-264.

16. Urist MR, Sato K, Brownell AG, et al. Human bone morphogenetic protein (hBMP). *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:194-199.
17. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:11-25.
18. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:8-19.
19. Cochran DL, Nummikoski PV, Jones AA, Makins SR, Turek TJ, Buser D. Radiographic analysis of regenerated bone around endosseous implants in the canine using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:739-748.
20. Hanisch O, Tatakis DN, Rohrer MD, Wöhrle PS, Wozney JM, Wikesjö UM. Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:785-792.
21. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613-616.
22. Graziani F, Donos N, Needleman I, Gabriele M, Tonetti M. Comparison of implant survival following sinus floor augmentation procedures with implants placed in pristine posterior maxillary bone: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:677-682.
23. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: A systematic review [epub ahead of print 28 March 2011]. *Clin Oral Implants Res* doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02168.x.
24. Wada K, Niimi A, Watanabe K, Sawai T, Ueda M. Maxillary sinus floor augmentation in rabbits: A comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:252-263.
25. Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, et al. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Craniomaxillofac Surg* 2010;38:571-579.
26. Allegrini S Jr, Yoshimoto M, Salles MB, König B Jr. Bone regeneration in rabbit sinus lifting associated with bovine BMP. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;68:127-131.
27. Tonetti MS, Hämmerle CH. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35(suppl):168-172.
28. Jensen ED, Pham L, Billington CJ Jr, et al. Bone morphogenic protein 2 directly enhances differentiation of murine osteoclast precursors. *J Cell Biochem* 2010;109:672-682.
29. Tachi K, Takami M, Zhao B, et al. Bone morphogenetic protein 2 enhances mouse osteoclast differentiation via increased levels of receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblasts. *Cell Tissue Res* 2010;342:213-220.