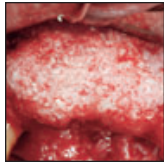


Horizontale gesteuerte Knochenregeneration im oberen Seitenzahnbereich mit rekombinantem humanem Platelet-Derived Growth Factor: Ein Fallbericht



Istvan A. Urban, DMD, MD, PhD¹
Jaime L. Lozada, DMD²
Sascha A. Jovanovic, DDS, MS³
Katalin Nagy, DDS, PhD⁴

Dieser klinische Fallbericht beschreibt die erfolgreiche Rekonstruktion schwerer Alveolarkammdefekte unter Verwendung von gereinigtem rekombinantem humanem Platelet-derived Growth Factor in Verbindung mit autogenem Knochen, anorganischem bovinem Knochenmineral und einer Barrieremembran. Mit diesem Verfahren wurde im oberen Seitenzahnbereich eine signifikante horizontale Knochenregeneration erreicht. In den augmentierten Alveolarkamm wurden drei Implantate gesetzt. Nach einer Belastungszeit von 36 Monaten war der Alveolarkamm weiterhin stabil. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2013;33:421–425.)

¹ Assistenzprofessor, Graduate Implant Dentistry, Loma Linda University, Loma Linda, Kalifornien, USA; Privatpraxis, Budapest, Ungarn.

² Professor, Department of Restorative Dentistry; Direktor, Graduate Implant Dentistry, Loma Linda University, Loma Linda, Kalifornien, USA.

³ Dozent, University of California at Los Angeles, Los Angeles, Kalifornien, USA; Privatpraxis, Los Angeles, Kalifornien, USA; Academic Chairman, gIDE Institute, Los Angeles, Kalifornien, USA.

⁴ Professor und Leiter der Oralchirurgie; Dekan, Faculty of Dentistry, University of Szeged, Szeged, Ungarn.

Korrespondenz an: Dr. Istvan A. Urban, Sodras utca 9, Budapest, Ungarn 1026.
Fax: +36 12004447. E-Mail: Istvan@implant.hu

©2013 by Quintessence Publishing Co Inc.

Die Augmentation mit gesteuerter Knochenregeneration (GBR) ist inzwischen eines der wichtigsten Verfahren zur Schaffung eines optimalen Knochenangebots für osseointegrierte Implantate¹. Mit dem GBR-Verfahren konnten bei horizontalen und vertikalen Alveolarkammaugmentationen zuverlässige Ergebnisse mit einer hohen Implantatüberlebensrate und einer geringen Komplikationsrate erreicht werden^{2–5}. Die Überlebens- und Erfolgsraten von Implantaten nach einer Kammaugmentation mit GBR scheinen jedoch nicht konsistent zu sein^{5,6}. Eine Möglichkeit, besser vorhersagbare Ergebnisse zu erreichen, könnte die Gabe von osseoinduktiven Wachstumsfaktoren sein, die die Entwicklung von reifem Lamellenknochen fördern und vermutlich früher und zuverlässiger zur Stabilität von Implantaten führen.

Die Sicherheit und Effizienz von gereinigtem rekombinantem humanem Platelet-derived Growth Factor (rhPDGF-BB) für die parodontale Regeneration wurde bereits belegt⁷. In zwei präklinischen Hundestudien bildete sich nach Anwendung von rhPDGF-BB in Kombination mit Xenografts (einem equinen und einem bovinen) und ohne Barrieremembran in schweren Alveolarkammdefekten des Unterkiefers eine signifikante Menge an neuem Knochen^{8,9}.

Bislang wurden mehrere Fallstudien mit unterschiedlichen Kombinati-



onen aus autogenem Knochen, anorganischem bovinem Knochenmineral und rhPDGF-BB veröffentlicht, die erfolgreiche histologische und klinische Ergebnisse für die GBR belegen¹⁰⁻¹².

In diesem klinischen Fallbericht wird die erfolgreiche Anwendung von rhPDGF-BB, autogenem Knochen, anorganischem bovinem Knochenmineral und einer Barrieremembran für die Rekonstruktion schwerer Alveolarkammdefekte im oberen Seitenzahnbereich beschrieben.

Fallbericht

Eine 50-jährige, allgemein gesunde Patientin stellte sich zur Untersuchung ihres rechten oberen Seitenzahnbereichs vor. Anamnestisch waren dentoalveoläre Infektionen und ein Zahnverlust in der Prämolarenregion vorhanden. Es waren bereits mehrere Jahre nach der Zahnextraktion vergangen, und die Patientin wünschte nun ein Implantat. Wie nicht anders zu erwarten, bestand ein schwerer horizontaler Alveolarkammdefekt, der eine Implantation in diesem Bereich nahezu unmöglich machte. Da die Patientin eine festsitzende Rekonstruktion wünschte, wurde die Regeneration des Alveolarkammdefekts beschlossen, um eine optimale Knochenform und -ästhetik zu herzustellen (Abb. 1).

Chirurgisches Vorgehen

Als Medikation erhielt die Patientin eine Stunde präoperativ Amoxicillin (2 g) und postoperativ eine Woche lang 3 x 500 mg/d Penicillin. Vor Beginn des Eingriffs spülte die Patientin den Mund 1 min mit 0,12 % Chlorhexidinguconatlösung (PERIDEX Oral Rinse, 3M ESPE). Anschließend wurde die Haut im Bereich des Operationsgebiets desinfiziert und steril ab-

gedeckt, um die Kontamination aus extraoralen Quellen auf ein Minimum zu reduzieren.

Die Patientin wies einen dicken Biotyp auf. Zunächst wurde eine mittkrestale Vollschichtinzision in der keratinisierten Gingiva auf dem Alveolarkamm geführt. Für einen ausreichenden operativen Zugang wurde im mesialen Winkel des oberen rechten Eckzahns eine divergierende vertikale Inzision angelegt und im Bereich der Tuberositas maxillae eine schräge vertikale Inzision. Der Lappen wurde so geplant, dass ein spannungsfreier Primärverschluss möglich war, obwohl das Knochenvolumen nach der Transplantation des Defekts größer war. Nach den primären Inzisionen wurde mit Periostelevatoren ein Vollschichtlappen über die Mukogingivallinie und mindestens 5 mm über den Knochendefekt hinaus abgehoben. Durch die Kortikalis des Transplantatbetts wurde der Markraum an mehreren Stellen mit einem kleinen Rundbohrer eröffnet. Anschließend wurde aus dem rechten Ramus mandibulae autogener Knochen entnommen und in einer Knochenmühle zerkleinert (Roswitha Quéting Dental). Nachdem der autogene Knochen mit anorganischem bovinem Knochenmineral (ABBM) (Bio-Oss, Geistlich Pharma) vermischt worden war, wurde das Kompositransplantat mit rhPDGF-BB (GEM 21S, Osteohealth) infundiert.

Eine Kollagenmembran (Bio-Gide Resorbable Bilayer Membrane, Geistlich Pharma) wurde so zugeschnitten, dass sie über das Transplantat passte, und palatinal mit drei Tinstiften befestigt. Das Kompositransplantat wurde in den Defekt gelegt, die Membran darübergefaltet und vestibulär mit Tinstiften befestigt. Mit der Befestigung der Membran war das Knochenimplantat fixiert. Nun wurde der Lappen so mobilisiert, dass ein spannungsfreier Primärverschluss möglich war. Um die Elastizität des

Lappens zu gewährleisten, wurde ein periostaler Entlastungsschnitt geführt, der die beiden vertikalen Inzisionen verband. Anschließend wurde der Lappen in zwei Lagen mit einem Faden aus expandiertem Polytetrafluorethylen (GORE-TEX CV-5 Suture, WL Gore & Associates) vernäht. Zunächst wurden 4 mm von der Inzisionslinie horizontale Matratzennähte angelegt. Anschließend wurden am Lappenrand Einzelknopfnähte platziert, um den Lappen zu schließen, sodass eine 4 mm dicke Bindegewebsschicht zwischen der Membran und dem oralen Epithel lag. Die vertikalen Inzisionen wurden mit Einzelknopfnähten verschlossen. Alle Einzelknopfnähte wurden 10 bis 14 Tage postoperativ entfernt und die Matratzennähte nach drei Wochen.

Neben den prä- und postoperativ verordneten Antibiotika erhielt die Patientin eine Woche postoperativ dreimal täglich Antiphlogistika (Diclofenac 50 mg, Voltaren XR, Novartis Pharmaceuticals). 24 Stunden postoperativ begann die Plaque-Kontrolle mit 0,12 % Chlorhexidinguconatlösung täglich, bis die Fäden entfernt wurden.

48 Stunden postoperativ erreichte die Schwellung ihr Maximum. Sie klang zwar langsam ab, war aber auch nach einer Woche noch sichtbar und erst nach 10 Tagen vollständig verschwunden. Die postoperativen Beschwerden hingen überwiegend mit der schwellungsbedingten Spannung zusammen; Schmerzen waren kaum vorhanden. Die Schwellung und die Beschwerden waren ähnlich wie bei anderen, ohne rhPDGF behandelten Patienten. Weitere Symptome traten nach dem Eingriff nicht auf.

Nach einer komplikationslosen Heilung über neun Monate wurde der Bereich mit demselben Vollschichtlappendesign eröffnet. Bei der Wiedereröffnung war das darunterliegende Gewebe gesund. Zwischen Weichgewebe und Knochen lag eine

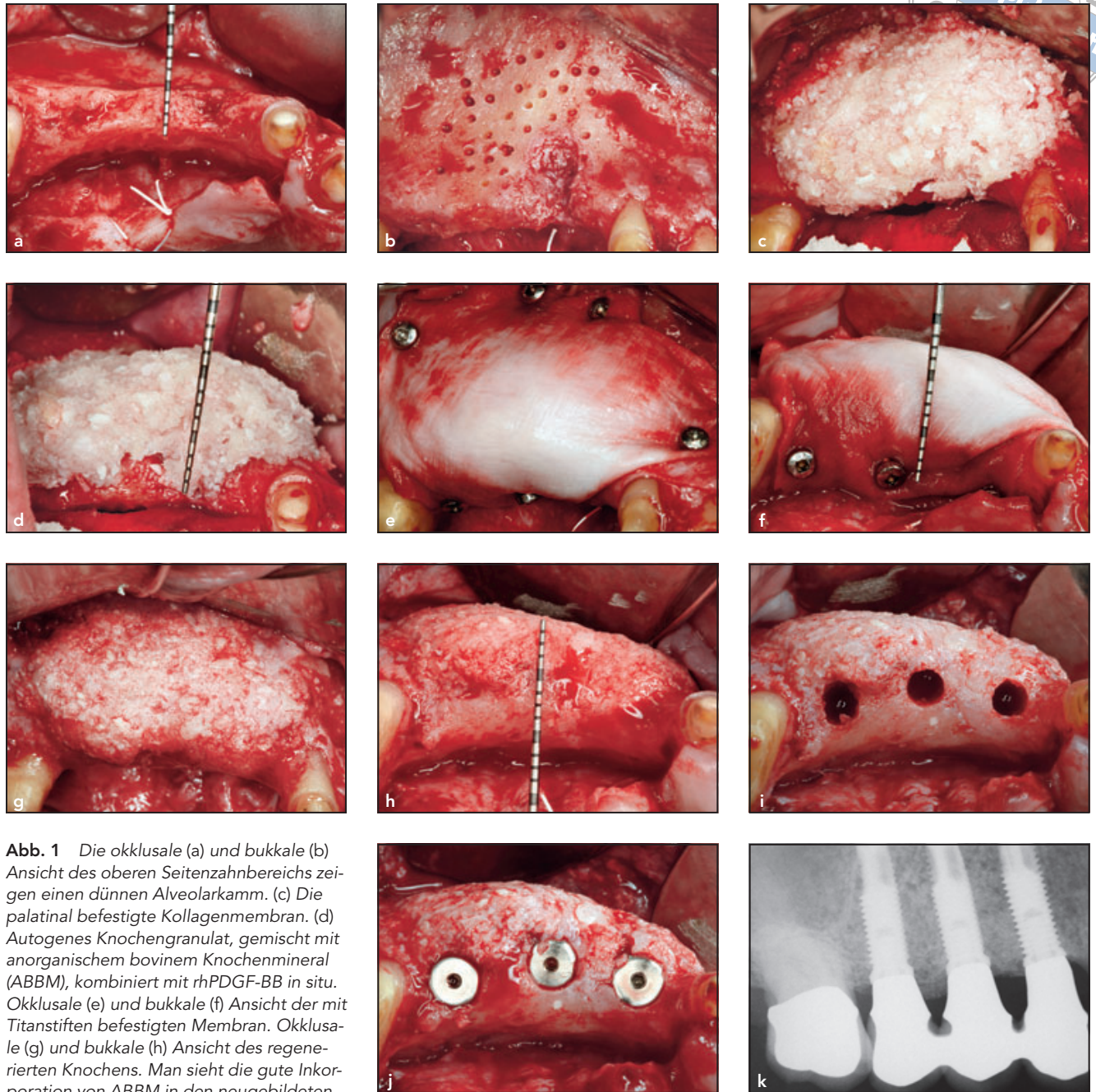


Abb. 1 Die okklusale (a) und bukkale (b) Ansicht des oberen Seitenzahnbereichs zeigen einen dünnen Alveolarkamm. (c) Die palatinal befestigte Kollagenmembran. (d) Autogenes Knochengranulat, gemischt mit anorganischem bovinem Knochenmineral (ABBM), kombiniert mit rhPDGF-BB in situ. Okklusale (e) und bukkale (f) Ansicht der mit Titanstiften befestigten Membran. Okklusale (g) und bukkale (h) Ansicht des regenerierten Knochens. Man sieht die gute Inkorporation von ABBM in den neugebildeten Alveolarkamm. Okklusale Ansicht der drei Osteotomien (i) und der Implantate (j) in situ. (k) Die postoperative periapikale Röntgenaufnahme zeigt stabilen krestalen Knochen.



gesunde Periostschicht und es fanden sich keine Überreste der Membran. Die horizontale Augmentation betrug 6 mm. Anschließend wurden nach Herstellerangaben drei TiUnite-Bränemark-Implantate (Nobel Biocare) mit Standarddurchmesser gesetzt.

In einem zweizeitigen Verfahren heilten die Implantate gedeckt für sechs Monate ein und wurden dann freigelegt. Dazu wurde mit einer parakrestalen Inzision 2 mm lingual des Alveolarkamms ein Envelope-Lappen mobilisiert. Die keratinisierte Gingiva wurde an der bukkalen Seite der Einheilkappen vernäht. Bei der operativen Wiedereröffnung wurde um alle Implantate qualitativ gutes keratinisiertes Gewebe gefunden. Ursprünglich sollten die Implantate nach sechsmonatiger Einheilung gesetzt und nach weiteren sechs Monaten zur klassischen Osseointegration belastet werden. Allerdings musste die ursprüngliche Planung aufgrund von Termenschwierigkeiten seitens der Patientin aufgegeben werden, womit ein längerer Zeitraum für die Transplantateinheilung entstand.

Die Implantate wurden mit Metallkeramikronen versorgt.

Sie blieben in Funktion und die Patientin gab keine Beschwerden, wie Fremdkörpergefühle, Schmerzen oder Dysästhesien, an. Die intraorale Untersuchung ergab eine gesunde periimplantäre Mukosa ohne Eiterbildung, Schwellung oder Rötung. Radiologisch lag der erste Knochen-Implantat-Kontakt auf Höhe des ersten Gewindegangs der Implantate.

Diskussion

In Studien hat sich rhPDGF-BB für die parodontale Regeneration als sicher und effizient erwiesen. In Fallberichten^{10–12} wurde festgestellt, dass rh-PDGF-BB in Verbindung mit ABBM und autogenem partikulier-

tem Knochen zudem eine signifikante Knochenmenge regenerieren kann, selbst wenn hierzu Barrieremembranen eingesetzt wurden.

Für die Alveolarkammaugmentation im oberen Seitenzahnbereich wurden widersprüchliche Ergebnisse ermittelt^{5,6}. Eine mögliche Lösung dieser Widersprüche ist die Verwendung von knocheninduktiven Wachstumsfaktoren. Dies fördert die Entwicklung von reifem Lamellenknochen, in dem dentale Implantate vorhersagbar die Stabilität erreichen.

Dieser Fallbericht zeigt, dass eine signifikante horizontale Knochenregeneration bei komplexen klinischen Defekten des oberen Seitenzahnbereichs möglich ist und bei diesen drei Implantaten über 36 Monate zu einer krestalen Knochenstabilität führte. Aufgrund der Schwere des ursprünglichen Defekts konnten die Implantate nicht gleichzeitig mit der Knochentransplantation korrekt und stabil gesetzt werden. Daher wurde die Implantation in einem zweizeitigen Verfahren vorgenommen.

Obwohl diese Art von Kollagenmembranen eine frühzeitige transmembranöse Angiogenese fördert^{13,14}, könnte sie das Einwandern von Knochenvorläuferzellen aus dem Periost bei einem Wachstumsfaktorvermittelten regenerativen Verfahren verhindern⁹. In einer anderen experimentellen Studie behinderte eine derartige Kollagenmembran die Faktorenaktivität nicht, sondern stabilisierte die Transplantatpartikel¹⁵.

Dieser Fallbericht ist aufgrund der fehlenden Kontrolle eingeschränkt. Es kann jedoch festgestellt werden, dass sich eine bemerkenswerte horizontale Knochenregeneration ergab, wenn rhPDGF-BB in Verbindung mit autogenem Knochen und ABBM-Granulat angewendet und dieses Transplantat mit einer Barrieremembran fixiert wurde. Es sind kontrollierte Studien erforderlich, um den Nutzen von rhPDGF-BB zu ermitteln. Außer-

dem ist eine längere Beobachtungszeit zu fordern, um den langfristigen Erfolg der Implantate und die Stabilität des neugebildeten periimplantären Knochens zu erfassen.

Schlussfolgerung

Mit dem hier untersuchten Behandlungsverfahren ist eventuell keine Knochenentnahme mehr notwendig; die ersten Ergebnisse sind vielversprechend. Allerdings gibt es derzeit nur eingeschränkte klinische Informationen zu diesem Verfahren, einschließlich der Resorption des neugebildeten Knochens, des Implantatüberlebens und des periimplantären krestalen Umbaus. Es müssen noch weitere randomisierte, kontrollierte, klinische Langzeitstudien durchgeführt werden, bevor dieser neue Behandlungsansatz für den routinemäßigen klinischen Einsatz empfohlen werden kann.

Interessenerklärung

Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22:49–70.
2. Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: A 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:109–117.
3. Urban IA, Nagursky H, Lozada JL. Horizontal ridge augmentation with a resorbable membrane and particulated autogenous bone with or without anorganic bovine bone-derived mineral: A prospective case series in 22 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:404–414.

4. Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:35-45.
5. Urban IA, Jovanovic S, Lozada JL. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration (GBR) in three clinical scenarios prior to implant placement: A retrospective study of 35 patients 12 to 72 months after loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:502-510.
6. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Matorana C. Long-term evaluation of osseointegrated implants placed in sites augmented with sinus floor elevation associated with vertical ridge augmentation: A retrospective study of 38 consecutive implants with 1 to 7-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:208-221.
7. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005;76:2205-2215.
8. Simion M, Nevins M, Rocchietta I, et al. Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:245-255.
9. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histological study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:415-423.
10. Simion M, Rocchietta I, Dellavia C. Three-dimensional ridge augmentation with xenograft and recombinant human platelet-derived growth factor-BB in humans: Report of two cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:109-115.
11. Simion M, Rocchietta I, Monforte M, Maschera E. Three-dimensional alveolar bone reconstruction with a combination of recombinant human platelet-derived growth factor BB and guided bone regeneration: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:239-243.
12. Urban IA, Caplanis N, Lozada JL. Simultaneous vertical guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR) in the posterior maxilla using recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF). A case report. *J Oral Implantol* 2009;35:251-256.
13. Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Sagger M, Becker J. Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: An immunohistochemical study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:403-409.
14. Schwarz F, Rothamel D, Herten M, et al. Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:402-415.
15. Schwarz F, Ferrari D, Podolsky L, Mihaitovic I, Becker J. Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rhPDGF and guided bone regeneration: An immunohistochemical study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:90-99.