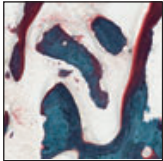


Histomorphometrischer Vergleich verschiedener Konzentrationen von rhBMP mit allogenem Knochen und 100 % mineralisiertem spongiosen Knochen-Allograft bei der Sinusbodenelevation



Stuart J. Froum, DDS¹/Stephen Wallace, DDS²/Sang-Choon Cho, DDS³
Ismael Khouly, DDS, MS⁴/Edwin Rosenberg, DMD¹/Patricia Corby, DDS, MS⁵
Scott Froum, DDS³/Timothy Bromage, PhD⁶/Robert Schoor, DDS⁷
Robert Norman, PhD⁸/Dennis P. Tarnow, DDS⁹

In der vorliegenden Studie wurden Kieferhöhlen mit zwei verschiedenen Konzentrationen von rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein/azellulärem Kollagenschwamm (rhBMP-2/ACS) in Kombination mit mineralisiertem spongiosen Knochen-Allograft (MCBA) transplantiert. Anschließend wurde histomorphometrisch der Anteil an vitalem Knochen bestimmt und die Ergebnisse mit denen von Kontrollkieferhöhlen, die nur mit MCBA transplantiert worden waren, verglichen. Dazu wurden insgesamt 36 Kieferhöhlen bei 18 Patienten mit zwei der drei Transplantatkombinationen behandelt: (1) Kontrolle, nur MCBA, (2) Testgruppe 1 mit MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS (mit 8,4 mg rhBMP-2) und (3) Testgruppe 2 mit MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS (mit 4,2 mg rhBMP-2). Die histologischen Proben wurden sechs bis neun Monate nach der Sinusbodenaugmentation entnommen und erbrachten keinen statistisch signifikanten Unterschied des Anteils von vitalem Knochen zwischen den beiden Testgruppen und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser randomisierten, prospektiven Studie sollten in weiteren Studien mit mehr Patienten, die auch das Überleben von Implantaten in augmentierten Kieferhöhlen berücksichtigen, überprüft werden. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2013;33:667–676.)

¹ Klinischer Professor, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

² Außerordentlicher klinischer Professor, Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, USA.

³ Klinischer Assistenzprofessor, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

⁴ Klinischer Assistenzprofessor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

⁵ Stellvertretende Direktorin und Assistenzprofessorin, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

⁶ Professor, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

⁷ Ehemaliger Direktor, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA; verstorben.

⁸ Außerordentlicher wissenschaftlicher Professor, Department of Epidemiology and Health Promotion, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

⁹ Klinischer Professor, Department of Periodontology, Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, USA.

Korrespondenz an: Dr. Stuart J. Froum, 17 W 54th Street, Suite 1 C/D, New York, NY 10019, USA; Fax: +1 212-246-7599; E-Mail: dr.froum@verizon.net

©2013 by Quintessence Publishing Co Inc.

Die Sinusbodenelevation ist ein zuverlässiges Verfahren, um enossale Implantate auch bei unzureichendem Knochenangebot oder schlechter Knochenqualität in den oberen Seitenzahnbereich zu inserieren. Ursprünglich wurde dazu autogener Knochen, der intra- oder extraoral entnommen wurde, verwendet^{1–4}. Der dadurch erforderliche zweite Eingriff verlängerte die Gesamtdauer der Operation und erhöhte das Risiko sowie die postoperative Morbidität, da mehrere Operationswunden abheilen mussten.

Um die Nachteile durch die Entnahme von autogenem Knochen zu umgehen, wurden für die Sinusbodenelevation Knochenersatzmaterialien verwendet, die sich als zuverlässig erwiesen haben und Implantationen mit hohen Erfolgsraten ermöglichen^{5–7}. Dazu gehören Allografts^{8,9}, Xenografts^{10–13} und alloplastische Materialien^{14–20}. Vor Kurzem wurde für die Regeneration des Knochens in Extraktionsalveolen und bei Sinusbodenelevationen erfolgreich ein Wachstumsfaktor (Bone Morphogenetic Protein) eingesetzt^{21–24}.

In dieser Studie wurde als Augmentationsmaterial ein Kombinationspräparat aus rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein und azellulärem Spongiosaschwamm (rhBMP-2/ACS, Infuse Bone graft, Medtronic) verwendet, das bereits gründlich untersucht wurde^{25–33}.

Das Knochentransplantat besteht aus zwei Teilen: einer Lösung mit rhBMP-2 und ACS aus bovinem Typ-I-Kollagen, das im Lauf der Zeit resorbiert wird. Das Protein ist die genetisch konstruierte Version des natürlichen Proteins, das normalerweise in kleinen Mengen im Körper vorkommt. Intraoperativ wird ACS mit der Proteinlösung getränkt. Im Operationssitus verbindet sich ACS mit BMP-2. Damit dient ACS als Gerüst für die Bildung von neuem Knochen, die durch das Protein gefördert wird. Sicherheit und Effektivität von Infuse Bone Graft wurden bereits in einer klinischen Studie untersucht³⁴; außerdem ist es von der United States Food and Drug Administration zum Einsatz bei der Sinusbodenaugmentation zugelassen.

Mineralisiertes spongiöses allogenes Knochentransplantat (Mineralized Cancellous Bone Allograft, MCBA) wurde zur intraoralen Transplantation bei infraossären Defekten³⁵, Extraktionsalveolen^{36–40} sowie zur Alveolar-kammaugmentation^{41,42} verwendet. Außerdem wurden mit diesem Knochenersatzmaterial Sinusbodenaugmentationen durchgeführt^{9,43–45}.

In der vorliegenden Studie wurden Sinusbodenaugmentationen mit zwei verschiedenen Konzentrationen von rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein/azellulärem Kollagenschwamm (rhBMP-2/ACS) in Kombination mit mineralisiertem spongiösem Knochen-Allograft (MCBA) vorgenommen. Sechs bis neun Monate nach der Augmentation wurde histomorphometrisch der Anteil an vitalem Knochen bestimmt und die Ergebnisse mit denen der Kontrollkieferhöhlen, die nur mit MCBA transplantiert wurden, verglichen.

Material und Methode

Insgesamt stellten sich 30 Patienten beim Implant Department and Blue-

stone Center for Clinical Research am New York University College of Dentistry (NYUCD) vor, weil sie trotz eines unzureichenden Knochenangebots Implantate im oberen Seitenzahnbereich wünschten. Aus diesen 30 Patienten wurden 21 für diese Studie ausgewählt. Diese Anzahl war erforderlich, damit die statistische Power der Studie ausreichte, um einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse zwischen den Testgruppen und der Kontrollgruppe aufzuzeigen. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren dieselben wie bei einer vorausgegangenen Studie⁴⁶. Außerdem musste die Indikation für eine bilaterale subantrale Sinusbodenaugmentation bestehen.

Chirurgisches Vorgehen

Die Indikation für die Implantationen und Sinusbodenaugmentationen wurde mithilfe von Panoramaraöntgenaufnahmen und axialen Computertomografiebildern gestellt. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie sowie über Behandlungsalternativen mit und ohne Implantate im oberen Seitenzahnbereich aufgeklärt. Bei ihrem Einverständnis zur Studienteilnahme unterzeichneten sie eine vom New York University School of Medicine Institutional Review Board akzeptierte Einwilligungserklärung und erhielten eine Kopie der Erklärung.

Alle Patienten erhielten eine Stunde präoperativ eine Antibiotikaprophylaxe mit Amoxicillin 2000 mg (Novopharm). Bei Penicillinallergie wurde stattdessen Clindamycin 600 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals) gegeben. Die Lokalanästhesie erfolgte abhängig von der Patientenanamnese, den Präferenzen des Operateurs und/oder den Operationsbedingungen mit Lidocain HCl 2 % mit 1:100000 Adrenalin, Lidocain HCl 2 % mit

1:50000 Adrenalin, Mepivacain/Carbocain 3 % ohne Adrenalin oder Bupivacain HCl 0,5 % mit 1:200000 Adrenalin (Abbott Laboratories).

Anschließend wurde die laterale Kieferhöhlenwand durch Mobilisation eines Vollschichtlappens freigelegt.

Abhängig von den lokalen Gegebenheiten wurde die Osteotomie der lateralen Sinuswand komplett oder in Scharniertechnik durchgeführt. Sofern sie erhalten waren, wurden die Sinusmembran und die Knochenwand angehoben. Wurde zur Erleichterung der Membranelevation oder bei einer piezoelektrischen Osteotomie ein Knochenfenster entnommen, wurde es nicht zum Transplantatmaterial hinzugegeben. Perforationen der Sinusmembran > 10 mm wurden mit einer Barrieremembran (Bio-Gide, Osteohealth) oder Biomend Extend (Zimmer) repariert und der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Perforationen ≤ 10 mm wurden mit der gleichen Kollagenmembran repariert und die Augmentation wie geplant beendet.

Mithilfe der Blockrandomisierung erhielt jeder Patient in jede Kieferhöhle eine der drei möglichen Transplantatkombinationen. Es ergaben sich drei Gruppen: Kontrollgruppe (nur MCBA), Testgruppe 1 (T1) (MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS [vier Schwämme] mit 8,4 mg rhBMP-2) und Testgruppe 2 (T2) (MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS [zwei Schwämme] mit 4,2 mg rhBMP-2).

In der Kontrollgruppe wurde zu 100 % MCBA transplantiert. Der subantrale Raum wurde abhängig von der Größe des zu augmentierenden Bereichs mit 3 bis 6 mg MCBA aufgefüllt. Das MCBA-Volumen wurde mit einer volumetrischen Spritze (ACE Dental Implant System) ermittelt. Die MCBA-Mischung bestand jeweils zur Hälfte aus 0,25 bis 1,0 mm bzw. 1,0 bis 2,0 mm großen Partikeln.

Für die T1-Gruppe wurden vier Streifen Kollagengaze vor dem Ein-

bringen für 15 min mit jeweils 1,4 ml rhBMP-2 getränkt. Die rhBMP-2-Konzentration war bei jedem Schwamm gleich (1,5 mg/ml). Dann wurde der subantrale Raum abhängig von der Größe des zu augmentierenden Bereichs mit 2 bis 4 mg MCBA, das mit Stücken der vier gesättigten Kollagenschwämme vermischt war, aufgefüllt (Gesamtdosis: 8,4 mg rhBMP-2/ACS). In der T2-Gruppe wurde ähnlich viel Transplantatmaterial, das aus MCBA (2 bis 4 mg) und Stücken der beiden gesättigten Kollagenschwämme bestand, eingebracht (Gesamtdosis: 4,2 mg rhBMP-2/ACS). Bei allen Operationen wurden die lateralen Fenster der Osteotomien mit Kollagenmembranen abgedeckt, wie es auch in früheren Studien am NYUCD der Fall war^{9,10,13,43,46}.

Bei sechs Patienten erfolgte eine Kontroll- und eine T1-Augmentati- on, bei sechs Patienten eine Kontroll- und eine T2-Augmentati- on und bei acht Patienten eine T1- und eine T2-Augmentati- on. Nach Abschluss der Randomisierung wurden zwei Patienten ergänzt, um zwei aus der Studie ausgeschiedene Patienten zu ersetzen: Der eine Patient wurde wegen einer Sinusperforation > 10 mm aus der Studie ausgeschlossen und der andere entschied sich nach dem Entfernen der Fäden für einen Studienabbruch. Drei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil für sie keine Beobachtungsdaten vorhanden waren und keine Gewebeproben entnommen wurden.

Der primäre Lappenschluss erfolgte mit Seide, Polyglaktin 910 (Vicryl) oder Chromcatgut. Nach der Sinusbodenelevation wurde die korrekte Lage der Materialien mit einer Panoramaröntgenaufnahme überprüft.

Die provisorische festsitzende oder herausnehmbare Prothese über dem unbezahn- ten Bereich wurde vor dem Einsetzen angepasst. Die Patienten erhielten für sieben bis 10 Tage das- selbe Antibiotikum wie präoperativ

(Amoxicillin oder Clindamycin) sowie Analgetika (Paracetamol mit Codein Nr. 3 oder 4 oder Ibuprofen 600 mg alle sechs Stunden). Außerdem wurden für zwei Wochen Mundspülungen mit Chlorhexidindigluconat 0,12 % (in den USA rezeptpflichtig) verordnet.

Alle Patienten stellten sich sieben bis 14 Tage postoperativ wieder in der Klinik vor, um die Fäden entfernen zu lassen (falls erforderlich). Gleichzeitig wurde eine postoperative Untersuchung durchgeführt.

Nach einer Heilungsphase von sechs bis neun Monaten folgte die Implantation. Dabei wurde zwischen dem oberen und unteren Rand des lateralen Fensters für die Sinusbodenelevation mit einem Trepanbohrer eine Gewebeprobe (Länge 10 mm, Durchmesser 2,7 bis 4,0 mm) entnommen. Auch wenn sich ein Patient gegen eine Implantation entschieden hatte, wurde sechs bis neun Monate nach der Sinusbodenelevation ein Stanzbiopsat aus dem abgeheilten Knochen entnommen. Dazu war ein kleiner Hautschnitt erforderlich, der anschließend genäht wurde. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Biopsiezylinder aus dem vormaligen Fenster und dem zentralen Bereich des Transplantats entnommen wurden. An dieser Stelle ist das Transplantat am wenigsten gereift und die Implantation wird durch die Biopsie nicht gestört. Die Sinusbodenaugmentationen wurden von fünf Untersuchern durchgeführt. Die Biopsiezylinder wurden von einem der Untersucher, der anhand der Fotografien und Röntgenaufnahmen der Augmentationsverfahren die korrekte Position der Biopsie auswählte, aus den Test- und Kontrollstellen entnommen. Die Patienten stimmten der Gewebsentnahme sechs bis neun Monate postoperativ und unabhängig von einer durchzuführenden Implantation als Teil der Studie nach Aufklärung schriftlich zu.

Nach der Operation, bei der die Implantate gesetzt und die Biopsiezylinder entnommen wurden, erhielten die Patienten dieselben Antibiotika wie nach der Sinusbodenaugmentati- on. Die Fäden wurden sieben bis 14 Tage postoperativ entfernt, sofern dies erforderlich war.

Die sechs bis neun Monate nach der Sinusbodenelevation entnommenen Gewebeproben wurden geblin- det histomorphometrisch untersucht, um den Anteil an vitalem Knochen und verbliebenem Transplantatmaterial zu ermitteln. Der native krestale Knochen wurde abgegrenzt und getrennt von dem neu in der Kieferhöhle geschaffenen Knochen untersucht.

Datenauswertung und Untersuchungsverfahren

Die Methodik der histologischen Auswertung wurde bereits in einem früheren Artikel beschrieben⁴⁶. Die Proben wurden in 10 % gepuffertem Formalin fixiert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, nicht dekalkifiziert in Polymethylmethacrylat (Polysciences) eingebettet, entlang der mittleren Längsachse des Kerns mit einer Niedertourensäge (Isomet, Buehler) in 60 µm dicke Schnitte zertrennt und mit einem automatisierten Exakt-400-CS-Präzisions-Mikro- Schleifsystem (Exakt Technologies) geschliffen und poliert. Anschließend wurden die Schnitte mit Stevenel-Blau und van Gieson-Pikro- fuchsin gefärbt und mit einem ScanScope-Digital-Scanner (Aperio) hochauflösende Fotomontagen angefertigt. Sie wurden am Computer mit hauseigenen Algorithmen, die für das Quantimet Image Analysis System QWin Version 3.0 (Leica Microsystems) entwickelt wurden, ausgewertet.

Vor Beginn des Projekts sowie nach der Hälfte der Studiendauer wurde an einer Auswahl dünner

histologischer Schnitte eine dichte-abhängige Rasterelektronenmikroskopie im Rückstreuerelektronenkontrast (BSE-SEM) (Zeiss EVO 50 SEM) durchgeführt, um das Transplantatmaterial eindeutig vom nativen Knochen unterscheiden zu können. Mithilfe dieser Daten, die bei den lichtmikroskopischen und BSE-SEM-Untersuchungen gewonnen wurden, konnten in allen Schnitten zwei Bereiche von vitalem Knochen (neuer und nativer Knochen) aufgesucht und vermessen werden. Außerdem wurde für jede Fotomontage der Anteil von Allograft, fibrösem Bindegewebe und Knochenmark berechnet (mit Berechnung der Gesamtfläche, um die Summe der gemessenen Flächen zu überprüfen). Dokumentiert wurden die relativen Flächenanteile (in %). Auf den BSE-SEM-Aufnahmen der Dünnschnitte war der neue Knochen zweifelsfrei zu erkennen, da er im Vergleich zum nativen Knochen und zum Allograft eine geringe Mineraleichte zeigt. Der Anteil dieser geringen Mineraleichte wurde abhängig von der gewählten Färbung beurteilt. Bei der Gomori-Trichrom-Färbung zeigte der neue Knochen Rottöne und wurde mit zunehmendem Alter immer dunkler. Bei der Färbung mit Stevenel-Blau und van Gieson-Pikrofuksin absorbierte der neue Knochen mehr van Gieson-Pikrofuksin als der native Knochen und das Allograft. Die Identifikation von neuem Knochen wurde erleichtert, weil zwischen dem neuen Knochen und dem nativen Knochen bzw. dem Allograft eine Zementlinie vorhanden war und weil Unterschiede bei der Organisation der Osteozytenlakunen und der Lebensfähigkeit der Zellen erkennbar waren. Letztere war am Vorhandensein von Zellkernen zu erkennen. (Nativer Knochen enthält in der Regel apoptotische Zellen und leere Lakunen, während die Lakunen des Allografts immer leer sind.)

Statistische Auswertung

In den Biopsiezylindern, die sechs bis neun Monate nach der Sinusbodenelevation bei den Test- und Kontrollgruppen entnommen worden waren, wurde jeweils der Anteil von Knochen, residualen MCBA-Partikeln und Weichgewebe bestimmt.

Dazu wurde der Mittelwert aus den drei von jedem Kern untersuchten Schnitten gebildet und der prozentuale Anteil an vitalem Knochen, residualen MCBA-Partikeln und Knochenmark bzw. Weichgewebe angegeben.

Die Verteilung aller Variablen wurde mit Lage- und Streuungsmaßen, Varianz und höheren Momenten sowie Verteilungskurven und Häufigkeitshistogrammen überprüft.

Die Unterschiede des prozentualen Anteils an vitalem Knochen zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem linearen gemischten Modell mit der Behandlung als Inter-Subjekt-Faktor und einem subjektsspezifischen Random-Effects-Modell identifiziert. Auf ähnliche Weise wurde der Anteil des residualen MCBA und der Anteil von Weichgewebe und Knochenmark zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Unterschiede zwischen T1 und der Kontrolle sowie T2 und der Kontrolle wurden getrennt für neuen Knochen und residuales Transplantatmaterial mit einem linearen gemischten Modell mit fixen Effekten der Dummy-kodierten Gruppe (T1 und T2, die Kontrollgruppe dient als Referenz) und einem subjektsspezifischen Random-Effects-Modell ermittelt. Anschließend wurde die Berechnung mit einem fixen Effekt für T2 berechnet, wobei T1 als Referenz diente. Einfachere Tests, wie der t-Test, waren aufgrund des Split-Mouth-Designs der Studie und der drei prinzipiell möglichen Paarungen von Testgruppen und Kontrollgruppe ungeeignet.

Ergebnisse

In dieser Studie wurden 32 Sinusbodenaugmentationen durchgeführt und insgesamt 32 Gewebeproben (Kontrolle: 11, T1: 10 und T2: 11) präpariert, von denen Dünnschnitte und Bilder angefertigt und ausgewertet wurden. Tabelle 1 zeigt die statistischen Werte für den prozentualen Anteil von neuem Knochen und residualem Transplantatmaterial zum Zeitpunkt der Probenentnahme in der Kontroll- (nur MCBA), der T1- (MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS) und der T2-Gruppe (MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS).

Die Auswertung ergab weder statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Knochenneubildung in T1 (25,3 %) und der Kontrolle (21,5 %) ($P = 0,252$) noch zwischen T2 (17,5 %) und der Kontrolle ($P = 0,215$). Zwischen T1 und T2 unterschied sich der Anteil des neugebildeten Knochens hingegen signifikant ($P = 0,019$). Für das residuale Transplantatmaterial ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T1 (10,5 %) und der Kontrolle (23,2 %) ($P = 0,003$), nicht aber zwischen T2 (22,6 %) und der Kontrolle ($P = 0,631$). Zwischen T1 und T2 unterschied sich der Anteil des residualen Transplantatmaterials signifikant ($P = 0,011$).

Bei fünf Kieferhöhlen (15,6 %) wurde die Sinusmembran perforiert (≤ 10 mm). Vier dieser Kieferhöhlen gehörten zu T1 und eine zu T2. In der Kontrolle traten keine Perforationen auf. Aufgrund der geringen Probengröße ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Knochenneubildung bei perforierter (18,04 %) und nicht perforierter (21,9 %) Sinusmembran ermitteln. Die T1-Kieferhöhlen mit Perforation (22,37 %) wiesen einen etwas höheren Anteil an vitalem Knochen auf als solche ohne Perforation (21,9 %).

Tabelle 1 Neugebildeter Knochen und residuelles Transplantatmaterial (%)

	Kontrolle (nur MCBA)		T1 (8,4 mg rhBMP-2/ACS)		T2 (4,2 mg rhBMP-2/ACS)	
	Neuer Knochen	Residuelles Transplantat	Neuer Knochen	Residuelles Transplantat	Neuer Knochen	Residuelles Transplantat
Gesamtzahl Gewebeprobe(n)	11	11	10	10	11	11
Mittelwert	21,5	23,2	25,3	10,5	17,5	22,6
SA	11,6	12,9	15,3	12,8	10,9	7,0
Minimum	0	0,0	2,4	0,0	0,7	13,1
Maximum	35,0	40,2	52,2	35,8	32,2	37,1

SA: Standardabweichung.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Zugabe des osteokonduktiven MCBA zu zwei verschiedenen Konzentrationen von osteoinduktivem rhBMP-2/AC das Volumen von rhBMP-2/AC bei einer Sinusbodenelevation vor einer Implantation deutlich reduziert und trotzdem die gleiche Menge an vitalem Knochen erzeugt. Mithilfe der randomisierten bilateralen Materialauswahl und der geblindeten histomorphometrischen Auswertung wurden etwaige Bias oder potenzielle Störvariablen reduziert. Es ergab sich ein statistisch signifikant höherer Anteil an vitalem Knochen in der Testgruppe mit der höheren Konzentration von rhBMP-2/ACS (8,4 mg)/MCBA (T1) als in der Testgruppe mit der niedrigeren Konzentration von rhBMP-2/ACS (4,2 mg/MCBA) (T2). Diese Ergebnisse passen zu denen von Boyne et al.²⁷, obwohl sie in ihrer Studie Unterschiede bei der insgesamt vorhandenen Knochenneubildung ermittelten und nicht, wie in der vorliegenden Studie,

nur den vitalen Knochen berücksichtigten. Außerdem setzen Boyne et al. in der mit 1,50 mg/ml rhBMP-2/ACS behandelten Testgruppe mit 10,8 bis 24,0 mg rhBMP-2 weitaus höhere Dosierungen ein. In der vorliegenden Studie betrug die rhBMP-2-Dosis in der T1-Gruppe 8,4 mg und in der T2-Gruppe 4,2 mg. Diese Dosen waren deutlich niedriger als in der Boyne-Studie, auch wenn die Konzentration der Lösung dieselbe war.

Allerdings fand sich weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T1 und der Kontrolle (nur MCBA) noch zwischen T2 und der Kontrolle. Der Anteil des vitalen Knochens betrug in der T1-Gruppe 25,3 %, in der T2-Gruppe 17,5 % und in der Kontrollgruppe 21,5 %. Der in dieser Studie in der Kontrolle beobachtete mittlere Anteil an vitalem Knochen ähnelte dem in einer früheren Studie ermittelten Anteil (28,25 %). In der damaligen bilateralen Kieferhöhlenstudie wurden die alleinige Transplantation von anorganischem bovinem Knochen und MCBA verglichen⁹. Die histologische

Untersuchung aller drei Materialien ergab, dass der vitale Knochen sehr nahe am residualen Transplantat lag; außerdem fanden sich Hinweise auf Osteoid als Zeichen einer aktiven Knochenneubildung (Abb. 1 bis 6). Der Anteil des residualen Transplantatmaterials unterschied sich statistisch signifikant zwischen T1 und der Kontrolle sowie zwischen T1 und T2, nicht aber zwischen T2 und der Kontrolle. Entweder wurde in T1 (aufgrund des durch die Schwämme besetzten Volumens) weniger MCBA verwendet oder es wurde stärker resorbiert. Ersteres scheint wahrscheinlicher zu sein, da sich der Anteil des residualen Transplantatmaterials zwischen T2 und der Kontrolle nicht unterschied, was bei einer durch rhBMP-2 vermehrten Transplantatre-sorption hätte der Fall sein müssen. Alle Biopsiezylinder wurden, ebenso wie in früheren Studien, sechs bis neun Monate nach der Operation entnommen^{9,10,13,46}. Dieses Zeitfenster ist erforderlich, um die Abbruchrate aufgrund der fehlenden Compliance mit dem Biopsietermin

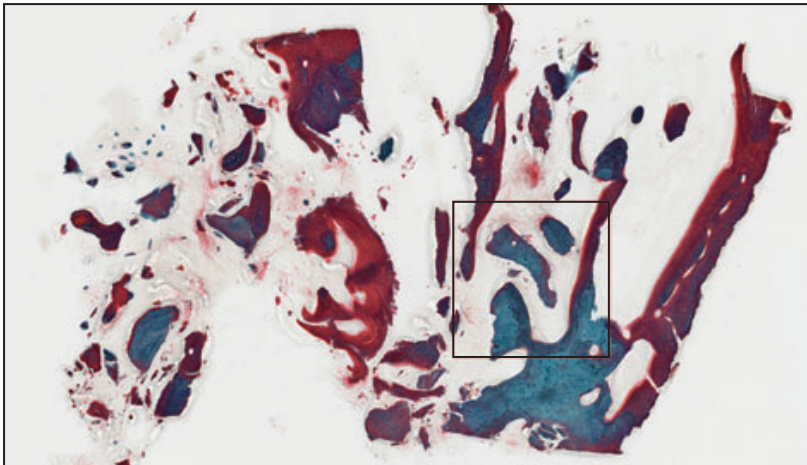


Abb. 1 Querschnitt eines Biopsiezylinders aus der Kontrollgruppe mit einem Anteil an 21,02 % von unterschiedlich reifem, neugebildetem vitalem Knochen (8 Monate) (Gomori-Trichrom-Färbung; Feldbreite = 1,403 mm).

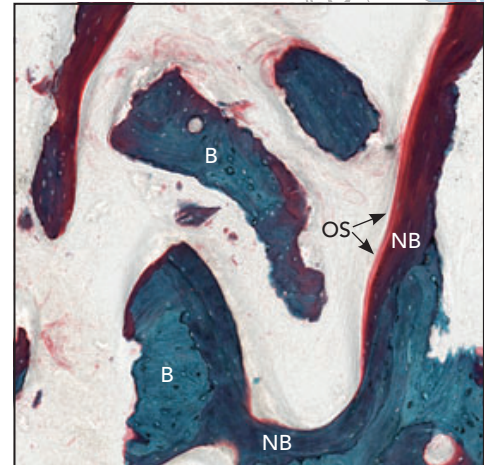


Abb. 2 Hochauflösendes Bild von unreifem, neugebildetem Knochen (NB), der MCBA-Partikel (B) umschließt. Zwischen den residualen MCBA-Partikeln bildet sich neuer Knochen (Gomori-Trichrom-Färbung; Feldbreite = 4.887 mm). OS = Osteoid.

möglichst gering zu halten. Außerdem kann nach neun Monaten mehr neugebildeter Knochen vorhanden sein als nach sechs Monaten. Der zeitliche Ablauf der Resorption und der Zeitpunkt, an dem diese Transplantatmaterialien endgültig durch vitalen Knochen ersetzt werden, sind weiterhin nicht vollständig geklärt⁴⁶.

Die Ergebnisse früherer Studien mit rhBMP-2 als einzigem Transplantatmaterial bei der Sinusbodenaugmentation waren ermutigend, da sie eine ausreichende Knochenneubildung für die erfolgreiche Behandlung mit enossalen Implantaten zeigten^{27,47}. In der späteren prospektiven Studie wurde rhBMP-2 ebenso wie in der vorliegenden Studie gemeinsam mit ACS verwendet und mit einem autogenen Knochentransplantat verglichen. Bei dieser Studie an 21 Zentren in den USA wurden insgesamt 160 Patienten nachbeobachtet. Sechs Monate postoperativ gab es zwar keine histologische Untersuchung, bei den mit rhBMP-2/ACS behandelten Patienten wurde jedoch eine mittlere Zunahme der Knochen-

höhe um $7,83 \pm 3,52$ mm ermittelt, während sie bei den Patienten, die ein Knochentransplantat erhalten hatten, um $9,46 \pm 4,11$ mm betrug. Nach sechsmonatiger Belastung betrug die Erfolgsrate der Implantate in der mit rhBMP-2/ACS behandelten Gruppe 79 %⁴⁷.

Mehrfach wurde mit Xenografts und Allografts versucht, die erforderliche Menge an rhBMP-2/ACS (und damit die Kosten des Verfahrens) zu reduzieren. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei 11 Patienten rhBMP-2/ACS und bovines Knochen-Xenograft (Bio-Oss, Geistlich) mit bovinem Knochen-Xenograft allein verglichen. Dabei ergab sich bei der Zugabe von rhBMP-2 zu Bio-Oss ein negativer Effekt auf die Knochenneubildung verglichen mit Bio-Oss allein. Das Mischtransplantat bestand aus rhBMP-2/ACS und Bio-Oss im Verhältnis 80/20. In den histologischen Untersuchungen lag der Anteil von neuem Knochen bei der Kombinationstherapie bei $16,04 \pm 7,45$ % und bei alleiniger Verwendung von Bio-Oss bei $24,85 \pm 5,82$ %⁴⁸.

Dieser negative Effekt war in der vorliegenden Studie bei der Kombination von MCBA und rhBMP-2 nicht zu beobachten. Tatsächlich verbesserte sich in einem Fallbericht über die Kombination von 8,4 mg rhBMP-2/ACS und MCBA die Qualität und „es konnte mehr Knochenvolumen erzeugt werden“⁴⁹.

Auch in einem Bericht über drei Patienten wird eine bilaterale Sinusbodenelevation mit zwei Konzentrationen von rhBMP-2/ACS in Kombination mit Xenografts oder Allografts geschildert. Bei beiden Konzentrationen von rhBMP-2/ACS wurde unabhängig von der Kombination des Transplantats ein vergleichbarer Anteil an vitalem Knochen ermittelt⁵⁰.

Die häufigste Komplikation der Sinusbodenelevation ist die Perforation der Sinusmembran (11 bis 44 %)^{51,52}. In der vorliegenden Studie waren davon fünf Kieferhöhlen betroffen (15,6 %). Die Auswirkungen der Perforation auf die Bildung von vitalem Knochen ist nicht gut untersucht. Proussaefs et al.⁵³ wiesen nach, dass bei einer Perforation der Sinusmem-

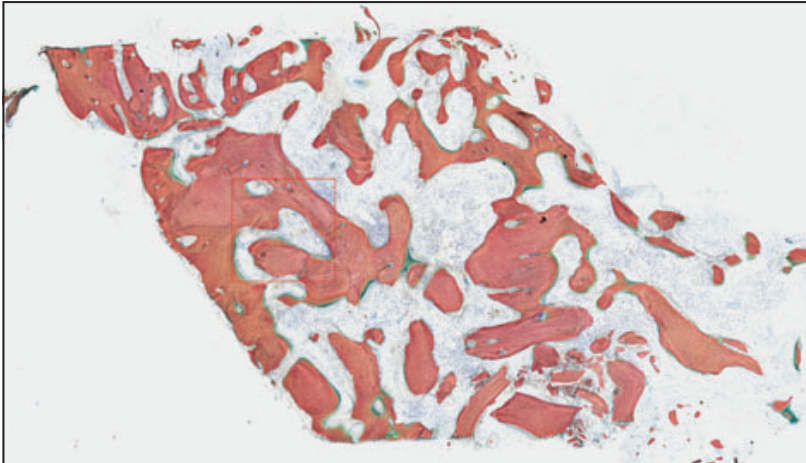


Abb. 3 Histomorphometrische Analyse eines Biopsiezylinders der T1-Gruppe, der nach 7 Monaten 24,57 % vitalen Knochen enthält (Stevenel-Blau und van Gieson-Färbung; Feldbreite = 1,403 mm).

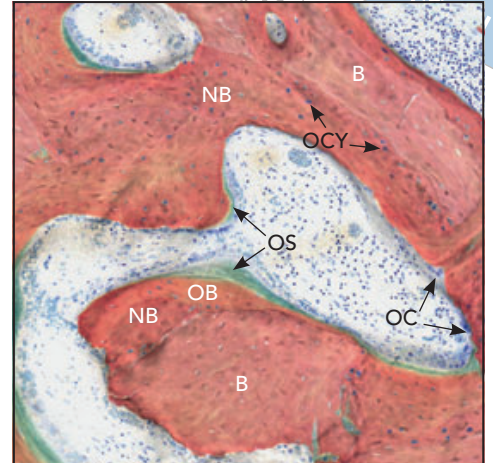


Abb. 4 Die starke Vergrößerung zeigt unreifen, neugebildeten Knochen (NB), der MSBA-Partikel (B) umgibt, sowie Osteoid (OS) und Osteoblasten (OB). Um das MCBA (B) liegen Osteozyten (OCY) und Osteoklasten (OC) (Stevenel-Blau und van Gieson-Pikrofuchsin; Feldbreite = 6,96 mm).

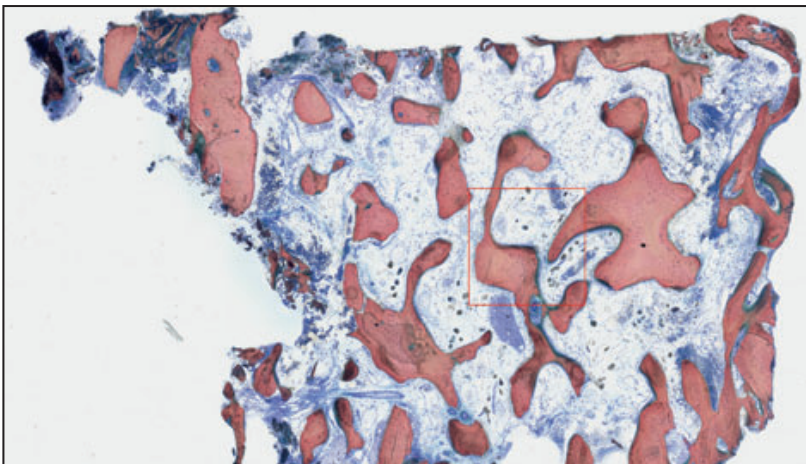


Abb. 5 Histomorphometrische Analyse eines Biopsiezylinders der T2-Gruppe mit 24,57 % vitalem Knochen (9 Monate), in dem die MCBA-Partikel weitgehend in den neugebildeten Knochen inkorporiert sind (Stevenel-Blau und van Gieson-Färbung; Feldbreite = 1,403 mm).

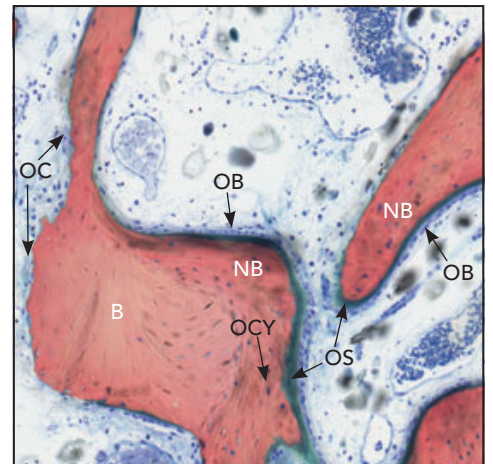


Abb. 6 Starke Vergrößerung von vitalem, neugebildetem Knochen (NB) direkt auf den residuellen MCBA-Partikeln (B) (Stevenel-Blau und van Gieson-Pikrofuchsin; Feldbreite = 6,800 mm). OC = Osteoklasten, OB = Osteoblasten, OCY = Osteozyten, OS = Osteoid.

bran > 2 mm weniger vitaler Knochen gebildet wurde. Vor Kurzem beschrieben jedoch Froum et al.⁵⁴ bei kleinen Perforationen (< 10 mm) die vermehrte Bildung von vitalem Knochen. In der vorliegenden Studie fand sich aufgrund der geringen Probengröße kein Zusammenhang zwischen der geringen Prävalenz der Sinusperforation und der Bildung von vitalem Knochen. Tatsächlich wurde in den perforierten Kieferhöhlen etwas weniger Knochen gebildet (18,04 %) als in den nicht perforierten (21,9 %). Interessanterweise war der Anteil an vitalem Knochen in einer perforierten Kieferhöhle, die mit der höheren Dosis von rhBMP-2/ACS behandelt worden war, höher (22,37 %).

Die Ergebnisse dieser Studie sollten an einer größeren Fallzahl überprüft werden, wobei auch der Erfolg der in diese augmentierten Kieferhöhlen gesetzten Implantate angegeben und beobachtet werden sollte.

Schlussfolgerungen

Die Auswertung des vitalen Knochens sechs bis neun Monate nach der Transplantation ergab, dass in der Gruppe mit der höheren Dosis von rhBMP-2 in Kombination mit MCBA (T1) mehr neuer Knochen entstanden war als in der Gruppe, die die niedrigere Dosis in Kombination mit MCBA (T2) erhalten hatte, und in der Kontrollgruppe, die nur mit MCBA behandelt wurde. Allerdings fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T1 bzw. T2 und der Kontrollgruppe. Außerdem ermittelte diese Studie sechs bis neun Monate nach der Operation in der T1-Gruppe weniger residuales Transplantatmaterial als in der T2- und der Kontrollgruppe. Der Anteil des residualen Transplantatmaterials unterschied sich statistisch signifikant zwischen der T1-Gruppe und der

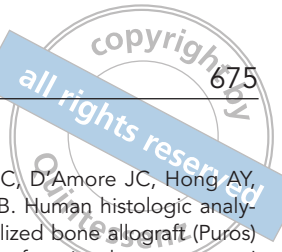
Kontrollgruppe sowie der T1- und T2-Gruppe, nicht aber zwischen der T2- und der Kontrollgruppe. Diese Trends müssen jedoch an einer größeren Fallzahl bestätigt werden.

Danksagung

Diese klinische Studie wurde von Medtronic Sofamor Danek USA finanziell unterstützt.

Literatur

1. Boyne PJ, James RA Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613–816.
2. Wood RM, Moore DL Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988; 3:209–214.
3. Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: Histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:857–862.
4. Van Den Bergh JP, Ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Sinus floor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9:429–435.
5. Aghaloo T, 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(suppl):49–70.
6. Wallace SS, Froum SJ. Effects of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systemic review. *Ann Periodontol* 2003;8:328–343.
7. Del Fabbro M, Testori T, Franceitti L, Weinstein R. Systemic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:565–578.
8. Van Den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized freeze dried bone. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:487–493.
9. Froum SJ, Wallace SS, Eijan 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.
10. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (OsteoGraf/N) with and without autogenous bone: A clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis. Part 2 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:528–543.
11. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz B, Schenk R. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: A 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:245–253.
12. Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: A histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:23–33.
13. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:116–125.
14. Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: The use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1287–1293.
15. Ransford AO, Morley T, Edyan MA, et al. Synthetic porous ceramic compared with autograft in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:13–18.
16. Cavagna R, Daculsi G, Bouler JM. Macroporous calcium phosphate ceramic: A prospective study of 106 cases in lumbar spinal fusion. *J Long Term Eff Med Implants* 1999;9:403–412.
17. Daculsi G, Goyenvalle E, Aguado E. Spongious and cortical bone substitution kinetics at the expense of macroporous biphasic calcium phosphate: Animal and human evidence. In: Ohgushi H, Hastings GW, Yoshikawa T (eds). *Bio-ceramics*, vol 18. Hackensack, NJ: World Scientific, 1999:287–290.



18. Nery EB, Lee KK, Capjkowski JT, et al. A Veterans Administration cooperative study of biphasic calcium in periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1990;61:737-744.

19. Tadjoein ES, De Lange GL, Holzmann PJ, Kuiper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:334-344.

20. Del Fabbro M, Rosano G, Taschieri S. Implant survival rates after maxillary sinus augmentation. *Eur J Oral Sci* 2008; 116:497-506.

21. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/ absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:124-139.

22. 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.

23. Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini FP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 2000; 71:1241-1257.

24. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 2005;76:605-613.

25. Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2/ACS) in patients with clefts. *J Craniofac Surg* 2005;16:778-789.

26. Carstens MH, Chin M, Ng T, Tom WK. Reconstruction of #7 facial cleft with distraction-assisted in situ osteogenesis (DISO): Role of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with helistat-activated collagen implant. *J Craniofac Surg* 2005;16:1023-1032.

27. 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; 63:1023-1032.

28. Chao M, Donovan T, Sotelo C, Carstens MH. In situ osteogenesis of hemimandible with rhBMP-2 in a 9-year old boy: Osteoinduction via stem cell concentration. *J Craniofac Surg* 2006;17:405-412.

29. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000;142: 9-21.

30. Salata LA, Franke-Stenport V, Rasmusson L. Recent outcomes and perspectives of the application of bone morphogenetic proteins in implant dentistry. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:27-32.

31. Geiger M, Li RH, Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55: 1613-1629.

32. Block MS, Achong R. Bone morphogenetic protein for sinus augmentation. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2006;14:99-105.

33. Wikesjo UM, Polimeni G, Qahash M. Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration: Experimental observations and clinical perspectives. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7:112-119.

34. Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84:2123-2134.

35. Rummelhart JM, Mellonig JT, Gray JL, Towle HJ. A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1989; 60:655-663.

36. Becker W, Urist M, Becker BE, et al. Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol* 1996;67:1025-1033.

37. Wang HL, Shotwell JL, Tatsuma I, Neiva RF. Multidisciplinary treatment approach for enhancement of implant esthetics. *Implant Dent* 2005;14:21-29.

38. Block MS, Finger I, Lytle R. Human mineralized bone in extraction sites before implant placement. Preliminary results. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1631-1638.

39. Minichette JC, D'Amore JC, Hong AY, Cleveland DB. Human histologic analysis of mineralized bone allograft (Puros) placement before implant surgery. *J Oral Implantol* 2004;30:74-82.

40. Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: Rationale and technique. *Implant Dent* 2004;13:286-296.

41. Feuille F, Knapp CL, Brunsvold MA, et al. Clinical and histologic evaluation of bone replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects. Part 1: Mineralized freeze-dried bone allografts. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23:29-35.

42. Block MS, Degen M. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: Preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;62(suppl 2): 67-72.

43. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, et al. The use of a mineralized allograft for sinus augmentation: An interim histological case report from a prospective clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 2005;26:81-88.

44. Schöpf C, Diaber W, Tadiz D. Tutoplast processed allografts and xenografts. In: Jacotti M, Antonelli P (eds). *3D Block Technique from Image Diagnostics to Block Graft Bone Regeneration*. Milano, Italy: RC Libri SRL, 2005:53-75.

45. Günther KP, Schaft HP, Pesch HJ, Puhl W. Osteointegration lösungsmittel-konserverter Knochen-transplantate im Tiermodell. *Osteologie* 1996;5:4-12.

46. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, et al. A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone vs Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: A postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013;33:269-279.

47. 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.

48. Kao DW, Kubota A, Nevins M, Fiorellini JP. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32: 61-67.

49. Whitesides LM, Radwan A, Sharawy M. Sinus floor augmentation using a composite graft of bone morphogenic protein-2 and allogenic cancellous bone (Puros): Case report. *J Oral Implantol* 2006;32:259–264.
50. Tarnow DP, Wallace SS, Testori T, Froum SJ, Motroni A, Prasad HS. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2/acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: A report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:139–149.
51. Zijderfeld SA, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. Anatomical and surgical findings and complications in 100 consecutive maxillary sinus floor elevations. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1426–1438.
52. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol* 2004;75:511–516.
53. Proussaefs P, Lozada JL, Kim J, Rohrer M. Repair of the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: A human study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:413–420.
54. Froum S, Khouly I, Favero G, Cho SC. Effect of maxillary sinus membrane perforation on vital bone formation and implant survival: A retrospective study. *J Periodontol* 2013;84:1094–1099.

