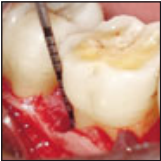




Behandlung parodontaler intraossärer Defekte mit β -TCP allein oder in Kombination mit rhPDGF-BB: Eine randomisierte kontrollierte klinische und radiologische Studie



Sneha Maroo, MDS¹
K. Raja V. Murthy, MDS²

Um die Vorhersagbarkeit der parodontalen Regeneration zu fördern, setzen Ärzte und Wissenschaftler zunehmend Zytokine in Kombination mit osteokonduktiven Gerüsten ein. Diese Vorgehensweise basiert auf dem Prinzip des Tissue Engineering. In der hier vorgestellten klinischen und radiologischen Studie wurde das regenerative Potenzial einer Kombination aus Beta-Tricalciumphosphat (β -TCP) und rekombinatem humanem Platelet-derived Growth Factor BB (rhPDGF-BB) bei der Transplantation intraossärer Defekte mit dem regenerativen Potenzial der etablierten Knochentransplantation nur mit β -TCP verglichen. Dazu wurden bei 15 Patienten insgesamt 30 intraossäre Defekte in zwei verschiedenen Quadranten ausgewählt und randomisiert im Split-Mouth-Design in Test- (rhPDGF + β -TCP) und Kontrolldefekte (nur β -TCP) eingeteilt. Bei Studienbeginn sowie nach sechs und neun Monaten wurden die klinischen Parameter Sondierungstiefe, klinisches Attachment und Tiefe der Gingivarezession ermittelt. Die radiologische Evaluation erfasste die Defektfüllung, die Höhenänderung des Alveolarkamms sowie den Anteil der Defektfüllung bei Studienbeginn, nach sechs und nach neun Monaten. In beiden Gruppen nahm die Sondierungstiefe signifikant ab und die Höhe des klinischen Attachments signifikant zu. Beim Vergleich zwischen den Gruppen zeigten die mit rhPDGF + β -TCP behandelten Defekte eine signifikant stärkere Reduktion der Sondierungstiefe ($p < 0,05$) und einen signifikant stärkeren klinischen Attachmentgewinn ($p < 0,01$). Die mittlere anteilige Defektfüllung war nach sechs und neun Monaten in den Testdefekten signifikant größer als in den Kontrolldefekten ($p < 0,01$). Die mit rhPDGF + β -TCP behandelten Defekte wiesen nach sechs und neun Monaten einen im Mittel signifikant höheren Alveolarkamm auf ($p < 0,05$), während bei den mit β -TCP behandelten Defekten eine Resorption eingetreten war. Beide Gruppen wiesen eine potenziell bessere parodontale Regeneration auf. Im Vergleich zwischen den Gruppen waren die klinischen und radiologischen Ergebnisse bei den mit rhPDGF + β -TCP behandelten Patienten signifikant. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 793–799.)

¹ Privatpraxis, Visakhapatnam, Indien.

² Professor und Direktor, Department of Periodontics, GITAM Dental College, Visakhapatnam, Indien.

Korrespondenz an: Dr. Sneha Maroo, Flat no. 402, Roshan Towers, Balajinagar, Siripuram, Visakhapatnam – 530003, Indien. Fax: +91 891 2562901; E-Mail: drsnehamaroo@gmail.com

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

Ein wichtiges Ziel der parodontalen Therapie ist auch weiterhin die Regeneration des Zahnhalteapparats, zu dem neugebildeter Knochen, das Parodontalligament und der Zement gehören, die durch die Parodontal-krankheit zerstört wurden. Die Ergebnisse der histologischen Studien zeigen, dass die konventionelle parodontale Therapie eine Reparatur und keine Regeneration bewirkt^{1,2}. Man geht davon aus, dass bei der Regeneration verschiedener parodontaler Defekte ein vorhersagbares Ergebnis nur mithilfe neuartiger therapeutischer Ansätze erreicht wird, mit denen nicht nur die Migration unerwünschter Zellen verhindert, sondern auch die Migration, Proliferation und Differenzierung der Mesenchym- und Endothelzellen sowie der Zellen des Parodontalligaments gefördert wird. Um die Vorhersagbarkeit der parodontalen Regeneration zu fördern, setzen Ärzte und Wissenschaftler nach dem Prinzip des Tissue Engineering zunehmend Zytokine in Kombination mit osteokonduktiven Gerüsten ein.

1989 entdeckten Lynch und Mitarbeiter erstmals, dass Platelet-derived Growth Factor (PDGF) die Regeneration von Parodontalgewebe, einschließlich Knochen, Zement und Parodontalligament, fördert³. Die Entwicklung von rekombinatem humanem PDGF-BB (rhPDGF-BB) in der

Parodontologie und der Oralchirurgie kam erheblich voran, nachdem histologische Pilotstudien am Menschen über rhPDGF-BB in Kombination mit dekalzifiziertem gefriergetrocknetem Knochen-Allograft bei der Behandlung schwerer parodontaler intraossärer und Klasse-II-Furkationsdefekte eine robuste parodontale Regeneration belegten^{4,5}. Das rhPDGF-BB besitzt potente mitogene, angiogene und chemotaktische Wirkungen auf die Zellen des Knochens und des Parodontalligaments. In einer großen Multicenter-Studie wurde die Effizienz und Sicherheit der Behandlung von parodontalen Knochendefekten mit rhPDGF-BB und Beta-Tricalciumphosphat (β -TCP) untersucht⁶. Entwickelt wurde rhPDGF-BB + β -TCP in Indien (Virchow Biotech), und die Effizienz bei der Behandlung parodontaler intraossärer Defekte ist belegt⁷. β -TCP ist eine gereinigte multikristalline poröse Form von Calciumphosphat mit einem Ca/PO₄-Verhältnis ähnlich der von natürlichem Knochen. Das osteokonduktive Gerüst wird oft in der rekonstruktiven parodontalen Chirurgie verwendet und ist eine etablierte Technik zur Knochentransplantation intraossärer Defekte^{8,9}.

In dieser Split-Mouth-Studie wurde für die Transplantation intraossärer Defekte die Effizienz von rhPDGF + β -TCP mit der Effizienz von β -TCP allein untersucht.

Material und Methode

Diese klinische Split-Mouth-Studie wurde doppelblind, aktiv kontrolliert, randomisiert und prospektiv durchgeführt.

Patienten

Insgesamt wurden 15 Patienten mit chronischer Parodontitis (mitt-

leres Alter \pm Standardabweichung: $38,4 \pm 7,6$ Jahre) aus dem ambulanten Zentrum der Abteilung für Parodontologie am GITAM Dental College, Visakhapatnam, Indien, aufgenommen. Bei ihnen wurden insgesamt 30 interproximale intraossäre Defekte behandelt. Die Defekte wurden randomisiert durch Münzwurf in Test- und Kontrolldefekte unterteilt. Die Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen: systemische Gesundheit, Alter zwischen 20 und 60 Jahre, zwei Parodontaltaschen mit einer Tiefe ≥ 5 mm an kontralateralen Stellen in demselben oder im gegenüberliegenden Kiefer sowie radiologische Hinweise auf mindestens zwei intraossäre Defekte an kontralateralen Stellen desselben oder des gegenüberliegenden Kiefers. Patienten mit schlechter Mundhygiene, Raucher, Schwangere und Frauen in der Stillzeit, Patienten mit einer Grad-III-Mobilität des Studienzahns sowie Patienten, die Medikamente mit nachteiligen Wirkungen auf das Parodont einnahmen, wurden ausgeschlossen. Alle Patienten stimmten der Studienteilnahme nach Aufklärung schriftlich zu.

Klinische Parameter

Nach der initialen Untersuchung und Behandlungsplanung wurde bei den Patienten ein Scaling und eine Wurzelglättung durchgeführt sowie bei Bedarf die Okklusion angepasst. An einem Modell des Kiefers wurde für die zu behandelnden Zähne aus Kunststoff eine Okklusionsschiene mit zentraler Kerbe angefertigt, um die Angulation für die Aufzeichnung der klinischen Parameter zu fixieren. Die klinischen Parameter, zu denen der Full-Mouth-Plaque-Index und -Gingiva-Index¹⁰ sowie der Plaque- und der Gingiva-Index am jeweiligen Test- und Kontrollzahn gehörten, wur-

den bei Studienbeginn sowie nach einem, drei, sechs und neun Monaten erfasst, während die Sondierungstiefe (PD), das klinische Attachment (CAL) und die Gingivarezession (GR) nach sechs und neun Monaten mit einer UNC-15-Sonde auf den nächsten Millimeter genau gemessen wurden.

Radiologische Parameter

Präoperativ (Studienbeginn) sowie sechs Monate und neun Monate postoperativ wurden von jedem Defekt intraorale periapikale (IOPA) Röntgenaufnahmen in Langkonustechnik angefertigt. Die IOPA-Röntgenaufnahmen wurden digitalisiert und mit dem Programm ImageJ (National Institutes of Health) ausgewertet. Folgende Messungen wurden nach sechs und neun Monaten an den Röntgenaufnahmen durchgeführt: der Abstand zwischen der Schmelz-Zement-Grenze (SZG) und der Defektbasis (A), der Abstand zwischen der SZG und dem Alveolarknochen (B), die Defektfüllung und die anteilige Defektfüllung sowie die Höhenveränderung des Alveolarkamms¹¹.

Chirurgisches Vorgehen

Nach einer Mundspülung mit 0,2 % Chlorhexidin für 1 min wurde eine Lokalanästhesie (2 % Xylocain mit 1:80000 Adrenalin) gegeben. Dann wurden bukkal/labial und lingual/palatal krevikuläre Inzisionen durchgeführt und mukoperiostale Vollschichtlappen abgehoben, wobei das Gewebe der Interdentalspapille möglichst vollständig erhalten wurde. Nachdem ein Lappen mobilisiert und der Knochendefekt freigelegt wurde, erfolgte eine gründliche Kürettage des Defekts mit Gracey-Küretten. Anschließend wurden die Wurzeln geglättet.

Abb. 1 Testdefekt (rhPDGF + β -TCP). (a) Defekttiefe. (b) Mit Transplantat gefüllter Defekt.

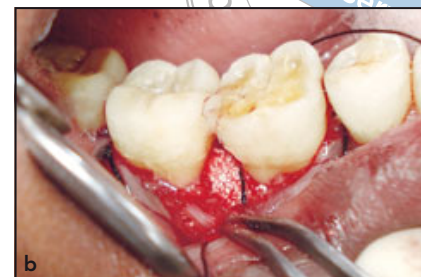
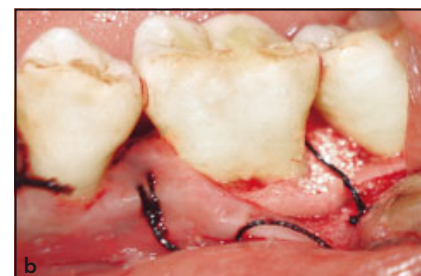


Abb. 2 Kontrolldefekt (β -TCP). (a) Defekttiefe. (b) Mit Transplantat gefüllter Defekt.



Mit einer UNC-15-Sonde wurden direkte Messungen am Defekt durchgeführt (Abb. 1a und 2a). Der Lappen wurde vor dem Einbringen des Transplantats partiell mit geflochtener Seide der Stärke 3-0 vorfixiert. Bei den Testdefekten wurde die erforderliche Menge von β -TCP + Knochen-Transplantat auf ein steriles Dappenglas gegeben, mit in Natriumazetatpuffer (Virchow Biotech) gelöstem rhPDGF getränkt und für 10 min ziehen gelassen, damit sich das rhPDGF-BB an die β -TCP-Partikel binden konnte. Bei den Kontrolldefekten wurde β -TCP (Virchow Biotech) nur einmal mit Natriumazetatpuffer gemischt. Die erforderliche Transplantatmenge wurde allmählich in den Knochen-defekt gegeben und mit leichtem Druck mit dem scheibenförmigen Ende eines Cumine-Scalers komprimiert. Das Material wurde locker bis zum oberen Ende der verbliebenen Knochenwände in den Defekt gepackt (Abb. 1b und 2b). Dann wurde der vorfixierte Mukoperiostlappen repositioniert und mit Einzelknopfnähten befestigt.

Der Operationsbereich wurde mit einem nicht eugenolhaltigen Parodontalverband (Coe-Pak, GC Asia Dental) geschützt und bedeckt.

Postoperativ erhielten die Patienten für fünf Tage Antibiotika (Amoxicillin 3 x 500 mg/d) und Analgetika (Aceclofenac 2 x 100 mg/d). Die Patienten spülten den Mund eine Woche lang zweimal täglich mit 10 ml 0,2 % Chlorhexidin. Eine Woche postoperativ wurden der Verband und die Fäden entfernt. Außerdem wurden die Patienten zur Mundhygiene remotiviert.

Statistische Auswertung

Der Vergleich innerhalb der Gruppen wurde mit dem Student-t-Test und der Vergleich zwischen den Gruppen mit dem t-Test für unpaarige Stichproben durchgeführt. Zum Vergleich des Plaque- und des Gingiva-Index sowie des defektbezogenen Plaque- und Gingiva-Index zu den verschie-

denen Zeitpunkten innerhalb der Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen herangezogen. Der Vergleich des defektspezifischen Plaque-Index zwischen den Test- und Kontrolldefekten erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 15 Patienten 30 Defekte (zwei Defekte bei jedem Patienten) entweder mit rhPDGF + β -TCP oder nur mit β -TCP behandelt. Kein Patient beendete die Studie vorzeitig und es traten keine unerwünschten Wirkungen auf.

Die Patienten sorgten im Studienverlauf für eine gute Mundhygiene. Die mittleren Plaque- und Gingiva-Scores hatten bei der postoperativen Kontrolle nach einem Monat signifikant gegenüber dem Ausgangswert (Erstvorstellung des Patienten) abgenommen, änderten sich aber nach drei, sechs und neun Monaten nicht signifikant gegenüber dem einen

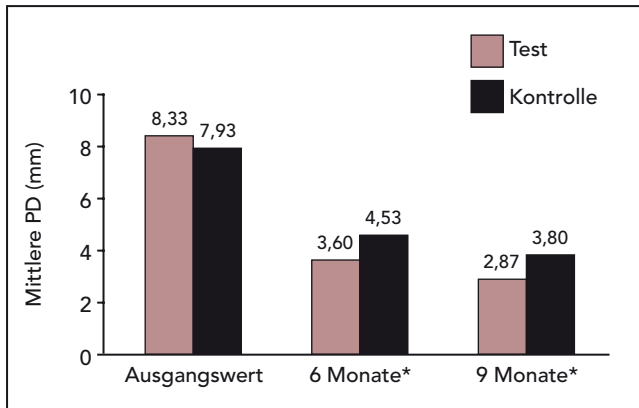


Abb. 3 Vergleich der Sondierungstiefe (PD) eines Test- und eines Kontrolldefekts bei Studienbeginn, nach sechs und nach neun Monaten. * $p < 0,05$.

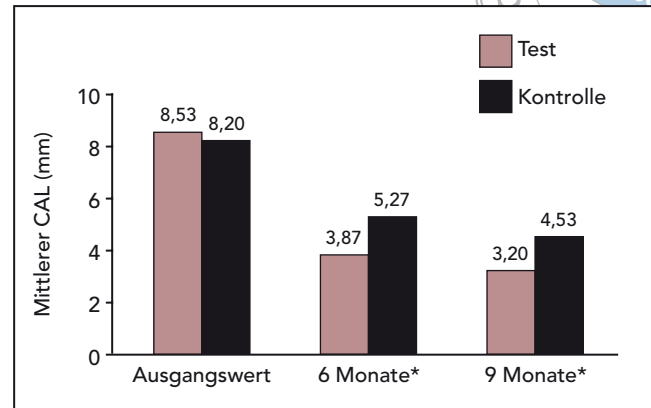


Abb. 4 Vergleich des klinischen Attachments (CAL) eines Test- und eines Kontrolldefekts bei Studienbeginn, nach 6 und nach 9 Monaten. * $p < 0,01$.

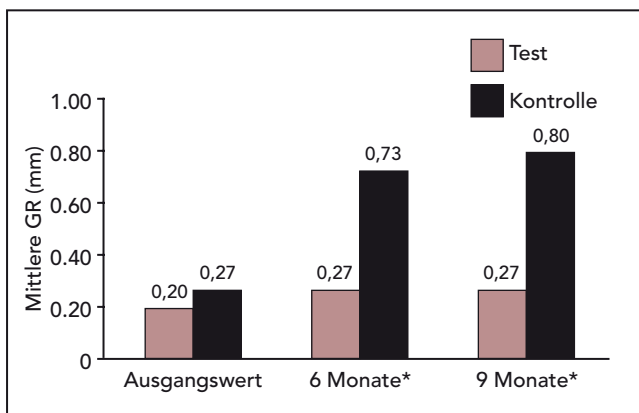


Abb. 5 Vergleich der Tiefe der Gingivarezession (GR) eines Test- und eines Kontrolldefekts bei Studienbeginn, nach 6 und nach 9 Monaten. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

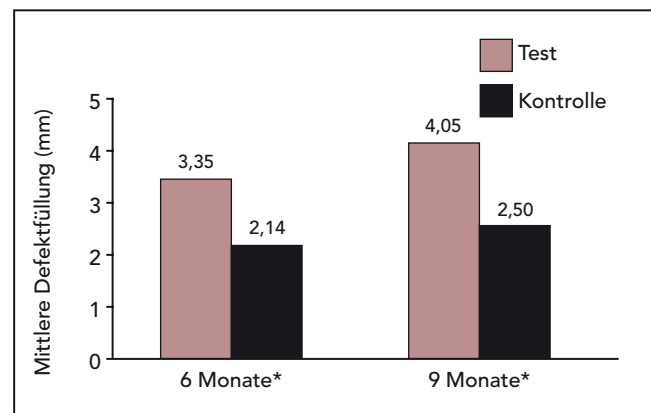


Abb. 6 Vergleich der Defektfüllung eines Test- und eines Kontrolldefekts nach 6 und nach 9 Monaten. * $p < 0,01$.

Monat postoperativ ermittelten Wert. Auch zwischen den Messungen nach drei, sechs und neun Monaten traten keine signifikanten Änderungen auf. Der Vergleich der defektabhängigen Plaque- und Gingiva-Scores zwischen den Behandlungsgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten.

Bei Studienbeginn unterschieden sich die klinischen und radiologischen Parameter nicht signifikant zwischen den Defekten ($p > 0,05$). In beiden Gruppen nahm die Sondierungstiefe (PD) nach sechs und neun

Monaten signifikant ab und das klinische Attachment (CAL) signifikant zu. Bei den mit rhPDGF-BB + β -TCP behandelten Defekten ging die PD nach sechs Monaten ($4,73 \pm 1,58$ mm) und neun Monaten ($5,46 \pm 1,60$ mm) signifikant stärker gegenüber dem Ausgangswert zurück als bei den mit β -TCP behandelten Defekten nach sechs Monaten ($3,40 \pm 1,55$ mm) und neun Monaten ($4,13 \pm 1,51$ mm) ($p < 0,05$, Abb. 3). Der mittlere CAL zwischen den Gruppen (Abb. 4) nahm bei den Testdefekten nach sechs Monaten ($4,66 \pm 1,63$ mm) und neun Monaten ($5,33 \pm 1,72$ mm)

signifikant stärker gegenüber dem Ausgangswert zu als bei den Kontrolldefekten nach sechs Monaten ($2,93 \pm 1,44$ mm) und neun Monaten ($3,67 \pm 1,45$ mm) ($p < 0,01$). Der Vergleich der mittleren GR zwischen den beiden Gruppen bei Studienbeginn, nach sechs Monaten und nach neun Monaten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$; Abb. 5). Allerdings stieg die GR in der Kontrollgruppe nach neun Monaten signifikant stärker ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert ($0,53 \pm 0,52$ mm) als in der Testgruppe ($0,07 \pm 0,26$ mm).

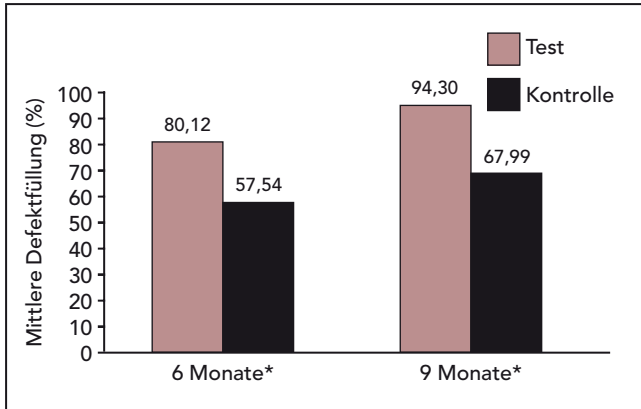


Abb. 7 Vergleich der anteiligen Defektfüllung eines Test- und eines Kontrolldefekts nach 6 und nach 9 Monaten. * $p < 0,01$.

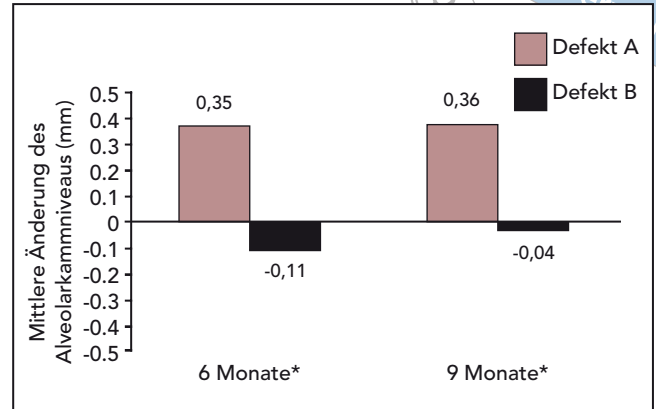


Abb. 8 Vergleich der Änderung des Alveolarkammniveaus eines Test- und eines Kontrolldefekts nach 6 und 9 Monaten. * $p < 0,05$.

Die absolute (Abb. 6) und die anteilige Defektfüllung (Abb. 7) unterschieden sich statistisch signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten ($3,35 \pm 1,20$ mm) und neun Monaten ($4,05 \pm 1,52$ mm) war die mittlere Füllung der Testdefekte signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den Kontrolldefekten nach sechs Monaten ($2,14 \pm 1,11$ mm) und neun Monaten ($2,50 \pm 1,21$ mm). Die mittlere anteilige Defektfüllung war bei den Testdefekten nach sechs Monaten ($80,12 \pm 19,20$) und neun Monaten ($94,30 \pm 14,36$) signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den Kontrolldefekten nach sechs Monaten ($57,54 \pm 21,62$) und neun Monaten ($67,99 \pm 25,13$). Die mittlere Höhe des Alveolarkamms stieg bei den Testdefekten signifikant ($p < 0,05$) nach sechs Monaten um $0,35 \pm 0,17$ mm und nach neun Monaten um $0,36 \pm 0,56$ mm gegenüber dem Ausgangswert, während sie bei den Kontrolldefekten signifikant ($p > 0,05$) nach sechs Monaten um $0,11 \pm 0,50$ mm und nach neun Monaten um $0,04 \pm 0,51$ mm gegenüber dem Ausgangswert zurückging (Abb. 8).

Diskussion

Diese randomisierte, kontrollierte klinische und radiologische Split-Mouth-Studie unterstützt die bereits vorhandenen Daten zur effizienten Verbesserung der regenerativen parodontalen Therapie durch rhPDGF-BB. Das Split-Mouth-Design der vorliegenden Studie ist ideal, um das Ansprechen auf β -TCP in der Kontrollgruppe mit dem Ansprechen auf rhPDGF-BB in der Testgruppe vergleichend zu evaluieren. Die mit rhPDGF-BB behandelte Testgruppe erreichte bei allen Schlüsselparametern (PD, CAL, Knochenfüllung und krestale Knochenhöhe) signifikant bessere Werte als die Kontrollgruppe.

Die PD-Reduktion und die CAL-Zunahme waren in der Testgruppe nach sechs und neun Monaten signifikant stärker als in der Kontrollgruppe, was mit den Ergebnissen der Studie von Jayakumar et al.⁷ übereinstimmt. Diese Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu der Studie von Nevins et al.⁶, die nach sechs Monaten bei der Behandlung mit β -TCP bzw. β -TCP

+ rhPDGF-BB keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der CAL-Zunahme feststellen konnten. Die Verbesserung der Weichgewebewerte spiegelt die chemotaktischen Effekte von PDGF auf die Osteoblasten des Parodontalligaments, die Fibroblasten und die Zementoblasten wider^{4,5,12,13}.

Die mittlere GR hatte nach neun Monaten gegenüber dem Ausgangswert bei den Kontrolldefekten signifikant stärker zugenommen als bei den Testdefekten. Dies widerspricht den Ergebnissen der Studien von Nevins et al.⁶, Jayakumar et al.⁷ und Thakare et al.¹⁴. Der wichtigste Unterschied zwischen diesen Studien und der hier vorgestellten Studie ist, dass es sich bei ihnen um parallele Vergleichsstudien mit Abweichungen zwischen den Patienten handelte, während die vorliegende Studie im Split-Mouth-Design durchgeführt wurde. McGuire et al.¹³ führten eine histologische Studie zur Behandlung gingivaler Rezessionsdefekte durch. Hierbei setzten sie rhPDGF + β -TCP in Kombination mit einer bioresorbierbaren Kollagenmembran und einem koronalen

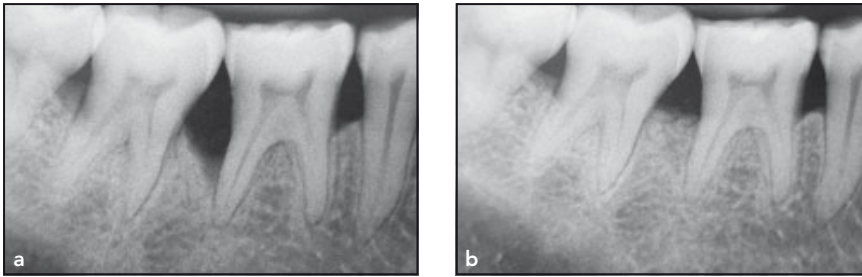


Abb. 9 Testdefekt (rhPDGF + β -TCP). (a) Präoperative Röntgenaufnahme. (b) Röntgenaufnahme 9 Monate postoperativ.

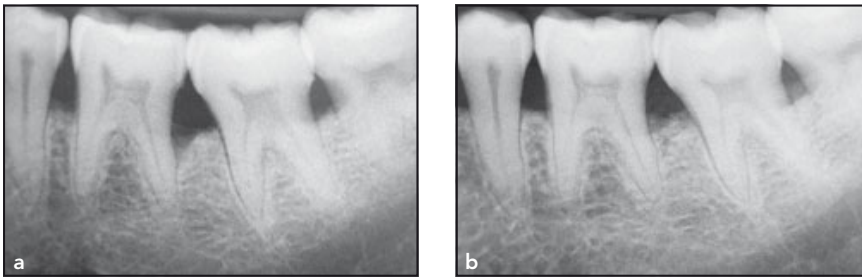


Abb. 10 Kontrolldefekt (β -TCP). (a) Präoperative Röntgenaufnahme. (b) Röntgenaufnahme 9 Monate postoperativ.

Verschiebelappen ein. Es ergaben sich Hinweise auf eine Regeneration des Zements, des Parodontalligaments mit einstrahlenden Bindegewebsfasern und von stützendem Alveolarknochen.

Die Testdefekte (Abb. 9) wiesen nach sechs und neun Monaten eine signifikant stärkere Defektfüllung auf als die Kontrolldefekte (Abb. 10). Zu gleichen Ergebnissen kamen Studien von Nevins et al.⁶, McGuire et al.¹⁵, Jayakumar et al.⁷ und Nevins et al.¹⁶. Von rhPDGF-BB wird das Einwandern von Osteoblasten nach koronal sowie im Defekt gefördert. Diese chemotaktische Wirkung auf die Osteoblasten des Parodontalligaments (zusätzlich zur osteokonduktiven Wirkung von β -TCP) ist für die bessere Knochenfüllung der Testdefekte im Gegensatz zu den Kontrolldefekten verantwortlich, bei denen nur die osteokonduktive Wirkung von β -TCP-Alloplast zur Knochenfüllung beitrug^{5,12}. β -TCP wird über einen Zeitraum von sechs bis acht Monaten resorbiert und behinderte somit auf den Röntgenaufnahmen nicht die Darstellung der

Knochenfüllung. Da β -TCP zudem in der Test- und in der Kontrollgruppe verwendet wurde, wäre die Erhöhung der Röntgendichte aufgrund von verbliebenem β -TCP in beiden Gruppen gleich ausgefallen. Bei den Kontrolldefekten kam es nach sechs und neun Monaten zu einer Resorption des kristallinen Knochens, wobei der Unterschied gegenüber den Testdefekten klinisch nicht signifikant war. Allerdings stieg die mittlere Alveolarkammhöhe an den Testdefekten unerwartet an. Zuvor wurde in histologischen Studien von Nevins et al.⁴, Camelo et al.⁵ und Ridgway et al.¹² koronal des ursprünglichen Knochenkammes eine Regeneration (neuer Knochen, Zement und Parodontalligament) nachgewiesen.

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund ethischer Bedenken und Einschränkungen durch das Patientenmanagement keine histologische Untersuchung durchgeführt, obwohl sie den einzigen sicheren Nachweis einer parodontalen Regeneration erlaubt. Außerdem soll erwähnt werden, dass die Alveolarknochenfüllung

radiologisch oft geringer eingestuft wird als klinisch (d. h. bei einer Freilegungsoperation). Daher könnte die radiologisch ermittelte Zunahme der Knochenfüllung in der vorliegenden Studie unter der tatsächlich erreichten Füllung liegen.

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie führte die Behandlung mit rhPDGF + β -TCP zu einer signifikant stärkeren PD-Reduktion, CAL-Zunahme, Defektfüllung und Zunahme der Alveolarkammhöhe als die alleinige Behandlung mit β -TCP.

Danksagungen und Interessenerklärung

Die Autoren danken Dr. Hemanth Nandigala, Hauptgeschäftsführer von Virchow Biotech, Hyderabad, Indien, für die Bereitstellung der Studiensubstanzen rhPDGF und β -TCP. Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Caton J, Nyman S. Histometric evaluation of periodontal surgery I. The modified Widman flap procedure. *J Clin Periodontol* 1980;7:212–223.
2. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol* 1980;7:224–231.
3. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989;16:545–548.
4. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003;74:1282–1292.
5. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:213–225.
6. 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.
7. Jayakumar A, Rajababu P, Rohini S, et al. Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet derived growth factor with β -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *J Clin Periodontol* 2011;38:163–172.
8. Synder AJ, Levin MP, Cutright DE. Alloplastic implants of tricalcium phosphate in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1984;55:273–277.
9. Saffar JL, Colombier ML, Detienville R. Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observation in humans. *J Periodontol* 1990;61:209–216.
10. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index system. *J Periodontol* 1967;38(suppl):610–615.
11. Charlene BK, Krejci CB, Bissada NF, Farah C, Greenwell H. Clinical evaluation of porous and non porous hydroxyapatite in the treatment of human intrabony defects. *J Periodontol* 1987;58:521–528.
12. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:171–179.
13. McGuire MK, Scheyer ET, Schupbach P. Growth factor-mediated treatment of recession defects: A randomized controlled trial and histologic and micro-computed tomography examination. *J Periodontol* 2009;80:550–564.
14. Thakare K, Deo V. Randomized controlled clinical study of rhPDGF-BB + β -TCP versus HA + β -TCP for the treatment of infrabony periodontal defects: Clinical and radiographic results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:689–696.
15. McGuire MK, Scheyer ET. Comparison of recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus beta tricalcium phosphate and a collagen membrane to subepithelial connective tissue grafting for the treatment of recession defects: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:127–133.
16. Nevins M, Kao RT, McGuire M, et al. Platelet derived growth factor promotes periodontal regeneration in localized osseous defects: 36-month extension results from a randomized, controlled, double-masked clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:456–464.