

DISPUTATS

# Deproteiniseret bovin knogle i parodontologien

---

## Dyreeksperimenter og kliniske studier.

---

Andreas Stavropoulos, Afdeling for Parodontologi, Tandlægeskolen i Aarhus

---



**F**ormål med parodontalbehandling er primært at kontrollere infektionen forårsaget af den orale bakterielle biofilm og dermed stoppe det progressive fæstetab og forhindre yderligere sygdomsprogression, som i sidste ende kan føre til tandtab. I klinikken omfatter dette, at der efter behandling findes et reduceret antal steder – ideelt set ingen steder – med blødning efter sondering, og der ses lav lommedybde, fæstegenivst, og radiologisk knogleregeneration samt dentogingivale forhold, der muliggør effektiv mundhygiejne.

Ideelt set bør målet med behandlingen omfatte regeneration af det tabte parodontium. Dette betyder, at sårheling efter parodontalbehandling er karakteriseret ved dannelse af ny cement med funktionelt orienteret indlejrede kollagenfibre på den tidligere udsatte del af roden samt modsvarende gendannelse af alveoleknoglen og et parodontalligament med fysiologisk bredde og sammensætning.

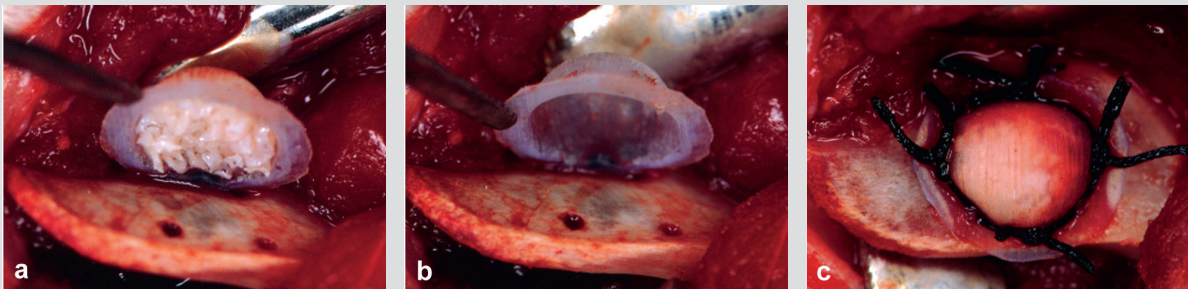
På basis af observationer gjort i dyreforsøg og humane histologiske undersøgelser har konventionel (ikke-kirurgisk eller kirurgisk) parodontalbehandling været associeret med dannelsen af et langt epitelialfæste langs den parodontalinvolverede og instrumenterede rodoverflade. En gennemprøvet protokol, som under visse forhold kan resultere i parodontalregeneration, indebærer kirurgisk placering af en membran, som under heling isolerer rodens overflade fra det gingivale bindevæv og epitel og samtidig skaber et afgrænset rum, hvor knogle og parodontalligamentceller kan migrere; teknikken er kendt under navnet styret vævsregeneration (GTR). Resultaterne fra nyere

systematiske oversigtsartikler om effekt af GTR-behandling i intraosseøse parodontale defekter og furkaturer viste statistisk signifikant større kliniske forbedringer efter GTR, dvs. større fæstegevinst og lommedybdereduktion, sammenlignet med defekter behandlet med konventionel parodontal lapkirurgi.

Bevarelse/sikring af et hulrum, hvori dannelse og modning af det ny væv kan ske, er en faktor af allerstørste betydning for parodontalregeneration. Reduceret mængde af regenereret knogle og dermed også af parodontalregeneration er observeret i histologiske snit fra dyreforsøg, fordi membranen kollaberede under helingen på roden eller ind i defekten. I øjeblikket findes ikke GTR-membraner, som kan opfylde denne vigtige sikring af hulrum. Imidlertid kan dette ske ved hjælp af placering af et knogletransplantat eller knoglesubstitut i defekten mhp. at støtte den bløde membran, som derved bevares sin oprindelige position efter placering. Biomaterialerne, der skal anvendes til dette formål, må ikke hæmme den igangværende parodontale sårheling, og ideelt set bør de fremme den.

Et række af dyreforsøg samt kliniske og humanhistologiske studier (se nederst listen med delarbejder) vedr. emnet GTR i kombination med deproteiniseret bovin knoglesubstitut har dannet grundlag for doktorafhandlingen med titlen: »Deproteinized bovine bone in Periodontology: Animal experiments and clinical studies«.

En eksperimentel model på rotter er blevet anvendt ved de første fire dyreforsøg (**Studie I, II, III, IV**) inkluderet i denne afhandling. Modellen indebærer placering af en hemisfæ-



**Fig. 1.** Teflonkapsler fyldt med DBB (venstre) eller efterladt tomme (midten) blev placeret på ramus mandibulae i rotter og stabiliseret med silk suture (højre).

risk teflonkapsel på ramus mandibulae i begge sider af kæben. Kapslen i den ene side fyldes med deproteiniseret bovin knogle (DBB), mens kapslen i den anden side er efterladt tom og betragtes som kontrolside. Resultaterne fra **Studie I, II, III** tyder på, at ny knogledannelse i defekter implanteret med DBB selv efter længere helingsperioder er afgrænset til områder tæt på den oprindelige knogle. Resultaterne antyder, at under optimale helingsbetingelser, dvs. i godt beskyttede defekter, hvori hulrummet til styret vævsregeneration (GTR)/styret knogleregeneration (GBR) er sikret, øger DBB-implantation ikke knogledannelse, men i virkeligheden kan det hæmme knoglehelingen (Fig.1 og 2). Derfor er det rimeligt at antage, at en snæver knogledefekt fyldt med DBB vil hele fuldstændigt, mens bredere defekter ikke vil. På samme måde vil en trevægs knogledefekt hele lettere end en to- eller etvægs defekt. De positive resultater fra tidligere publikationer om knoglehelning efter DBB-implantation skyldes højst sandsynligt, at defekterne i disse studier har haft små dimensioner og en favorabel udformning, hvorfor de har kunnet udfyldes alene af den begrænsede knogledannelse, der kan finde sted tæt på den oprindelige knoglevæg. Ydermere antyder resultaterne af **Studie III**, at knoglen produceret ved GTR i kombination med DBB-implantation er ganske stabil på længere sigt. Dette resultat bekræfter resultater fra andre nyere dyreforsøg, hvor der blev konstateret væsentlig mindre resorption



**Fig. 2.** Begrænset knogledannelse (pile) i nærhed af den oprindelige knogleoverflade (HB) (afgrænset af en hvid linje) kan ses efter 1 års heling i teflonkapsler (afgrænset af den grå linje) fyldt med DBB-partikler (venstre), mens voluminøs knogledannelse (pile) kan ses i oprindeligt tomme kapsler (højre).

af transplantat- eller opbygningsvolumen i bihuler implanteret med DBB alene sammenlignet med bihuler implanteret med autogen knogle. Dette kan desuden forklare det gode langsigtede resultat af implantatbehandling i forbindelse med DBB-implantation.

Resultaterne fra **Studie III** og **IV** og af andre dyreforsøg samt kliniske undersøgelser viser en tilsvarende succes- og overlevelsesrate for implantater indsat på steder, hvor knoglen er bygget op med GTR/GBR. Det er derfor rimeligt at antage, at regenereret/genereret knogle reagerer på mekaniske stimuli som implantatindsættelse eller traume på samme måde som uberørt knogle uanset dens topografiske placering, dvs. inden for eller uden for den genetisk bestemte skeletale afgrænsning. Baseret på resultaterne af

den foreliggende undersøgelse kan det desuden tænkes, at de opnåede resultater med kapselmodellen, som er blevet anvendt i **Studie I-IV**, måske er gyldige også for andre dele af skelettet.

Resultaterne fra **Studie I, II, III** og af andre undersøgelser tyder på, at DBB fungerer som en rumbevarende skabelon for vævsindvækst snarere end som en knoglefremmende substans. Brug af DBB som et supplement til GTR i intraossøse defekter mhp. at støtte et smidigt membranmateriale og sikre plads til den tilstræbte vævsnydannelse synes rimelig. Flere undersøgelser, herunder **Studie V, VI** og **VIII**, har beskrevet væsentlige kliniske forbedringer, dvs. klinisk fæstegevinst og pochedybderektion efter behandling af intraossøse defekter med GTR i kombination med DBB (Fig. 3), og typen af re-



**Fig. 3.** Dyb intraossøs defekt behandlet med DBB lagt under en resorberbar membran (a-d); resultatet 1 år (e,f) og 6 år (g,h) efter behandlingen.

sorberbar membran synes ikke at påvirke det kliniske resultat (**Studie VI**). På den anden side ser det ud til, at rygning har negativ indflydelse på resultatet af GTR-behandling af parodontale defekter. I **Studie VII** viste en retrospektiv analyse således, at rygere havde ca. 1 mm mindre fæstegevinst end ikkerygere, og at rygere havde en væsentlig ringere chance for at opnå  $\geq 4$  mm i fæstegevinst sammenlignet med patienter, som ikke røg.

Desuden viser resultaterne fra randomiserede kliniske undersøgelser, at de kliniske forbedringer efter GTR+DBB-behandling er væsentligt større end dem, der er opnået efter parodontal lapoperation alene. Der er dog blevet rapporteret modstridende resultater, når DBB+GTR-kombinationen er blevet direkte sammenlignet med GTR alene. I modsætning til, hvad der er rapporteret andetsteds, var de kliniske og radiologiske forbedringer opnået med disse to behandlingsmodaliteter ikke signifikant forskellige i **Studie V**. På basis af disse resultater er det således fortsat usikkert, om alene implantation af DBB i en intraossøs defekt som et supplement til GTR medfører bedre kliniske resultater end dem, der opnås med GTR alene.

Resultaterne fra **Studie VIII** og **XI** antyder, parallelt med resultater fra andre dyreforsøg og humanhistologiske studier, at implantation af DBB under en GTR-membran ikke hindrer parodontal sårheling, men understøtter parodontal regeneration og kan muligvis forbedre det histologiske resultat af behandlingen sammenlignet med GTR-behandling alene. Desuden ligner det nydannede parodontalligamentet efter GTR+DBB-behandling parodontalligamentet i det ubørte parodontium (**Study XI**), og den nydannede cement har samme udseende som cement, der er dannet efter de hidtil eksisterende regenerative behandlinger (**Studie IX**). Resultaterne i **Studie XI** tyder desuden på, at de ovenfor nævnte bekymringer om, at DBB forstyrrer eller blokerer knoglehelingen i store knogledefekter, ikke er gyldige med hensyn til parodontale defekter.

Oprindeligt var det opfattelsen, at DBB er et resorberbart knoglebiomateriale, idet flerkernede osteoklastlignede celler blev observeret på overfladen af DBB-partikler i flere histologiske undersøgelser. Ikke desto mindre er der ved adskillige eksperimentelle studier, herunder **Studie I, II, III** og **XI**, ikke observeret nogen reduktion af DBB-materialet over tid, hvilket antyder, at DBB næppe er et resorberbart materiale. De radiologiske tegn, som indikerer tilstedeværelsen af DBB i det parodontale væv lang tid efter GTR-DBB-behandlingen, blev også observeret i **Studie X**, som dermed stemmer overens med tidligere rapporter om DBB-implantation i parodontal- og knogledefekter. Resultaterne af **Studie X** og af andre rapporter, som på langt sigt viser stabilitet af de kliniske forbedringer opnået efter GTR+DBB for flertallet af cases, belyser, at den blotte tilstedeværelse af DBB-partikler i det regenererede parodontalvæv ikke har nogen indflydelse på resultaternes stabilitet.

Kombinationen af DBB med en bioaktiv agent (P-15) havde ikke nogen mærkbar effekt på knogleregneration i »kritisk-størrelse-defektmodellen« på rottekraniet i **Studie XII**, og dette er i overensstemmelse med andre rapporter, hvor der ikke er observeret nogen fordel i klinikken ved DBB i kombination med en bioaktiv agent, ud over det der blev opnået med implantation af DBB alene.



### Konklusion for klinikken

De ovenævnte studier viser, at GTR+ DBB kan resultere i parodontalregeneration og store kliniske forbedringer, samt at

defektens facon og størrelse ikke spiller nogen stor rolle for resultatet. Derimod vil anvendelse af DBB i rene knogledefekter ikke nødvendigvis føre til komplet knog-

legendannelse, og heling er afhængig af defektens facon og størrelse.

### Delarbejder

Afhandlingen med titlen »Deproteinized bovine bone in Periodontology: Animal experiments and clinical studies« omfatter 169 sider og er baseret på følgende 12 arbejder:

1. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Mardas N et al. Deproteinized bovine bone used as an adjunct to guided bone augmentation: An experimental study in the rat. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3: 156-65.
2. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Nyegaard JR et al. Deproteinized bovine bone (Bio-Oss®) and bioactive glass (Biogran®) arrest bone formation when used as an adjunct to guided tissue regeneration (GTR). *J Clin Periodontol* 2003; 30: 636-43.
3. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Nyegaard JR et al. Fate of bone formed by guided tissue regeneration (GTR) with or without grafting of Bio-Oss® or Biogran®. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 30-9.
4. Stavropoulos A, Nyegaard JR, Kostopoulos L et al. Implant placement in bone formed beyond the skeletal envelope by means of guided tissue regeneration: an experimental study in the rat. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1108-15.
5. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L et al. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 486-95.
6. Stavropoulos A, Sculean A et al. GTR treatment of intrabony defects with PLA/PGA copolymer or collagen bioresorbable membranes in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss®). *Clin Oral Investig* 2004; 8: 226-32.
7. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F et al. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 945-50.
8. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P et al. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovine-derived xenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Investig* 2004; 8: 70-4.
9. Sculean A, Stavropoulos A, Berakdar M et al. Formation of human cementum following different modalities of regenerative therapy. *Clin Oral Investig* 2005; 9: 58-64.
10. Stavropoulos A, Karring T. Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss®) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 200210.
11. Stavropoulos A, Wikesjö UM. Influence of defect dimensions on periodontal wound healing/regeneration in intrabony defects following implantation of a bovine bone biomaterial and provisions for guided tissue regeneration: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 534-43.
12. Mardas N, Stavropoulos A, Karring T. Calvarial bone regeneration by a combination of natural anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix coupled with a synthetic cell-binding peptide (PepGen®): An experimental study in rats. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19: 1010-5.

### Afsluttende forelæsning

Den afsluttende forelæsning med titlen: »Deproteinized bovine bone in Periodontology: Animal experiments and clinical studies«, fandt sted den 7. januar 2011 i disputatsauditoriet, bygning 1231, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Medlemmerne af bedømmelsesudvalget var professor, dr.odont. Flemming Isidor (formand), Tandlægeskolen i Århus, professor, odont.dr. Björn Klinge, Department of Periodontology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, og professor, dr.med.dent. Daniel Buser, Department of Oral Surgery and Stomatology, School of Dental Medicine, University of Berne, Bern, Schweiz.