

■ K.-H. Schuckert, S. Jopp, U. Müller

Einsatz von rhBMP-2 in der Parodontalchirurgie – mikrochirurgische Rekonstruktion und Flap

Vertikales Knochenwachstum in der Parodontalchirurgie zu erzeugen ohne das Vorhandensein von Knochenwänden war bislang fast unmöglich. Mit dem Einsatz von Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) ergeben sich hier neue Perspektiven. Es war unser Ziel, im Rahmen eines Einzelheilversuches den vertikalen Verlust des Alveolarfortsatzes im Zahnzwischenraum eines Patienten durch den Einsatz von „recombinant human bone morphogenetic protein-2“ (rhBMP-2) mit neu entstandenem Knochen wieder aufzufüllen. Mit einer hierfür neu entwickelten Operationstechnik, die sowohl aus makrochirurgischen als auch aus mikrochirurgischen und endoskopisch assistierten Elementen besteht, wurde der Eingriff vorgenommen und mit rhBMP-2 auf einem humanen Kollagen Typ I augmentiert. Die Kontrolluntersuchung nach drei Monaten ergab deutliches vertikales Knochenwachstum gegenüber der Ausgangssituation und eine deutliche Reduktion der Parodontaltaschen.

Schlüsselwörter: osteoinduktives Protein, rhBMP-2, vertikales Knochenwachstum, endoskopisch assistierte Oralchirurgie, Parodontitis

The use of rhBMP-2 in periodontal surgery – microsurgical reconstruction and flap. In a single clinical trial the possibility of reconstructing new bone in vertical dimension is demonstrated by means of a newly developed technique in periodontal surgery. This surgical technique consists of macro surgical as well as micro surgical elements and is partly endoscopically assisted. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on a human collagen carrier type I was used for the augmentation. The clinical control three months postoperative clearly shows a close cranial attachment of the papilla to the tooth surface and a reduced pocket depth. The x-ray control proved a visible vertical rise in total bone height.

Keywords: reconstruction, flap, periodontal surgery, endoscopically assisted, rhBMP-2, collagen carrier

1 Einleitung

Bei zwei- und mehrwandigen Knochentaschen sind in der Vergangenheit mit unterschiedlichen Augmentationsmaterialien und OP-Techniken befriedigende bis gute, teils hervorragende Ergebnisse erzielt worden. Demgegenüber blieben die Versuche, vertikales Knochenwachstum in Gebieten ohne umgebende Knochenwände zu kreieren, bislang weitgehend ohne Erfolg. Lediglich mit der Transplantation von Beckenkammpongiosa, die ein recht hohes osseoinduktives Potenzial enthält, waren Teilergebnisse möglich [3].

1965 veröffentlichte *Urist* [14] die erste Publikation über „Bone Morphogenetic Proteins“. Seit 1980 wurde mit ständi-

ger Zunahme experimentelle und auch tierexperimentelle Forschung mit diesen Knochenwachstumshormonen betrieben. Seit 1997 [2] werden Publikationen über die Anwendung von BMPs in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Menschen veröffentlicht. Im Jahr 2002 wurden sowohl rhBMP-2 als auch rhBMP-7 als Medikamente für Teilgebiete der Chirurgie zugelassen (Wirbelsäulenchirurgie, Fraktur des Unterschenkels, Pseudarthrosen). Die Anwendung der BMPs in der Oralchirurgie stellt somit „Off-label“-Einsatz dar. Dies ist auch der Grund für die bislang geringe Zahl der publizierten Anwendungen von BMPs in unserem Fachgebiet am Menschen. Demgegenüber stehen bisher über 100.000 Anwendungen im Label-Bereich. Sowohl die Arbeiten von *Boyne et al.* [2], *Kofron et al.* [8] und *Fiorellini et al.* [5], die rhBMP-2 in Kombination mit einem Rinderkollagen Typ I (ACS) benutzten, als auch die Arbeiten von *Warnke et al.* [15] und *Jung et al.* [7], die zusätzlich zu rhBMP-7 bzw. rhBMP-2 noch bovines Knochenmineral einsetzten, berichten übereinstimmend über gute Ergebnisse bei der Induktion neuen Knochens und der Rekonstruktion von Knochendefekten bzw. dem Aufbau des Alveolarfortsatzes. Auch eigene Arbeiten, die bei unterschiedlichen Indikationen Einzelheilversuche darstellen, weisen in diese Richtung [10–13].

Eine wichtige Bedeutung bei der Rekonstruktion von Knochen in der vertikalen Dimension kommt dem Trägermaterial zu. Hier steht an erster Stelle die Forderung nach Formstabilität während der Zeit des Knochenwachstums, gefolgt von kompletter Biodegradierbarkeit bis zum Abschluss des erfolgten Knochenwachstums. Das zur Originalanwendung des rhBMP-2 vorgesehene Rinderkollagen (ACS) erfüllt einen Großteil dieser Anforderungen, erwies sich aber in etlichen Studien als nicht ausreichend formstabil über die geforderte Zeit hinweg. Aus diesem Grund wurde im Tierexperiment



Abbildung 1 Klinische Situation präoperativ
Figure 1 Clinical situation preoperative



Abbildung 2 Röntgenbild präoperativ
Figure 2 X-ray picture pre-operative

auch mit anderen Trägermaterialien wie Polyurethanen, Bioglas und demineralisierter Knochenmatrix (demineralized bone graft) gearbeitet. Diese Trägermaterialien entsprachen eher den Forderungen nach Formstabilität [1,6,8].

Vor dem Hintergrund dieses Wissens und angesichts der Tatsache, dass das Rinderkollagen (ACS) beim Einsatz am Menschen gegenüber vergleichbarem humanem Kollagen sehr viel häufiger zur Antikörperbildung führt, haben wir uns bei dem hier vorgelegten individuellen Heilversuch für ein humanes Kollagen Typ I als Träger entschieden.

2 Falldarstellung

Der dargestellte Einzelheilversuch beschreibt die Situation eines 53-jährigen Patienten mit einer deutlichen Rezession der Papille zwischen den Zähnen 42 und 43 (Abb. 1). Das präoperativ angefertigte Röntgenbild lässt einen erheblichen vertikalen Knochendefekt erkennen (Abb. 2). Die sondierbare Taschentiefe betrug am Zahn 42 distolabial 6 mm und am Zahn 43 mesiolabial 4 mm. Eine präoperativ durchgeführte Bestimmung hoch pathogener Parodontalkeime mittels DNS (microDent, Fa. Hain Lifescience) ergab lediglich für die Keime *Peptostreptococcus micros* und *Eikenella corrodens* ein schwach positives Ergebnis. Alle übrigen getesteten Keime waren nicht nachweisbar. Somit bestand keine Notwendigkeit gegen eine eventuell vorhandene Besiedlung hoch pathogener Keime im Vorfeld antibiotisch vorgehen zu müssen.

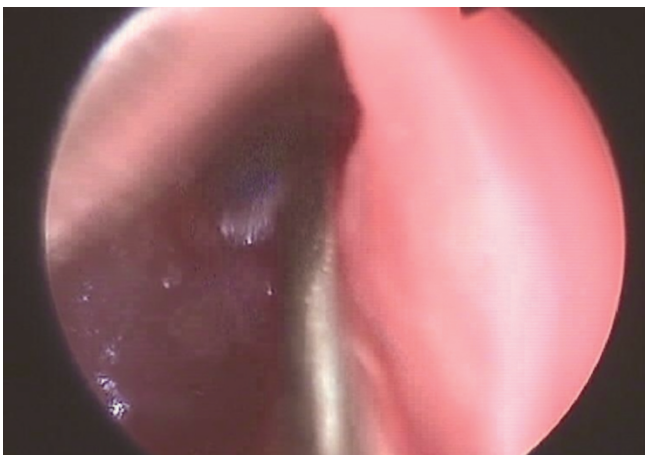


Abbildung 4 Reinigung der Wurzeloberfläche unter endoskopischer Sicht
Figure 4 Cleansing of the root surface under endoscopic view



Abbildung 3 Schnittführung
Figure 3 Transection

3 Operatives Vorgehen

Die parodontale Operation zur Rekonstruktion des Knochens wurde in Lokalanästhesie durchgeführt. Zusätzlich wurde der Patient aus Sicherheitsgründen durch einen Anästhesisten mit Monitoring überwacht.

Die angewandte OP-Technik verfolgte das Ziel, die Papille zu erhalten und sie nach koronal zu verlagern und im Interdentalbereich zwischen den Zähnen 43 und 42 neuen Knochen entstehen zu lassen. Um eine Verletzung der Papille beim Abpräparieren des Lappens zu verhindern, wurde zunächst eine Sicherheitsnaht durch die Papille gelegt. Danach erfolgten zwei vertikale Schnitte (Abb. 3), das Untertunneln und Abheben eines Brückenlappens und das Mobilisieren desselben nach koronal. Unter endoskopischer Sicht wurden Wurzeloberflächen und Knochen von Granulationsgewebe gereinigt und geglättet (Abb. 4). Darauf erfolgte das Einbringen des rhBMP-2 auf dem humanen Trägerkollagen Typ I (Abb. 5). Nach spannungsfreier Naht verheilte die Wunde komplikationslos (Abb. 6).

4 Ergebnis

Bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten imponierte eine gegenüber dem Ausgangsbefund deutlich nach kranial verlagerte Papille, die dicht an der Zahnoberfläche anlag (Abb. 7). Radiologisch zeigt sich im Vergleich zur präoperativen Situation eine deutliche Zunahme des alveolären Kno-



Abbildung 5 Einbringen des Augmentationsmaterials
Figure 5 Insertion of augmentation materials



Abbildung 6 Wundverschluss
Figure 6 Wound closure



Abbildung 7 Klinische Situation nach 3 Monaten
Figure 7 Clinical situation after 3 months

chenniveaus nach kranial (Abb. 8). Die vergleichende Taschentiefenmessung ergab am Zahn 42 distolabial 3 mm und am Zahn 43 mesiolabial 2 mm gegenüber 6 bzw. 4 mm präoperativer Taschentiefe.

5 Beurteilung

Das Ergebnis der Knochen- und Weichteilrekonstruktion im vorliegenden Fall entspricht den Erwartungen an die neue Tissue-Engineering-Technologie mit BMPs. Dies wird durch Tierstudien in der Aussage unterstützt [4,9]. Basierend auf dem Therapieerfolg des individuellen Heilversuches soll eine folgende klinische Studie klären, inwieweit bei einer größeren Anzahl von Patienten durch die Augmentation mit rhBMP-2 bei knöchernen Parodontaldefekten signifikante Ergebnisse zu erzielen sind.

6 Ausblick

Ähnlich wie in anderen Bereichen der Oralchirurgie (Sinuslift, Aufbau des Alveolarfortsatzes), in denen klinische Studien auch an größeren Patientenzahlen bereits hervorragende Ergebnisse gezeigt haben, lassen tierexperimentelle Arbeiten und dieser Einzelheilversuch die Erwartung aufkommen, dass auch im Bereich der Parodontalchirurgie der Einsatz von „Bone Morphogenetic Proteins“ eine Verbesserung der Ergebnisse bei vertikalem Knochenaufbau durch die deutlich höhere Osseoinduktivität bewirkt. Eine wichtige

weitere Voraussetzung dieses Ziels ist jedoch die Zulassung der BMPs für den Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Oralchirurgie. Dies ist voraussichtlich für die nächsten Jahre zu erwarten.

Literatur

1. Barboza EP, Caula AL, Caula FO, de Souza RO, Geolas Neto L, Sorensen RG, Li XJ, Wikesjo UM: Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an absorbable collagen sponge with space-providing biomaterials on the augmentation of chronic alveolar ridge defects. *J Periodontol* 75, 702-708 (2004)
2. 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* 17, 11-25 (1997)
3. Boyne PJ, Christiansen EL, Thompson JR: Advanced imaging of osseous maxillary clefts. *Radiol Clin North Am.* 31, 195-207 (1993)
4. Danesh-Meyer MJ: Tissue engineering in periodontics and implantology using rhBMP-2. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 15, 144-149 (2000)
5. Fiorellini J, Howell T, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M: Randomized Study Evaluating rhBMP-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 76, 605-613 (2005)
6. Ganta SR, Piesco NP, Long P, Gassner R, Motta LF, Papworth GD, Stolz DB, Watkins SC, Agarwal S: Vascularization and tissue infiltration of a biodegradable polyurethane matrix. *J Biomed Mater Res* 64, 242-248 (2003)
7. Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE: Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res*, 14, 556-568 (2003)
8. Kofron MD, Li X, Laurencin CT: Protein- and gene-based tissue engineering in bone repair. *Curr Opin Biotechnol* 15, 399-405 (2004)
9. Ripamonti U, Crooks J, Petit JC, Rueger DC: Periodontal tissue regeneration by combined applications of recombinant human osteogenic protein-1 and bone morphogenetic protein-2. A pilot study in Chacma baboons (*papio ursinus*). *Eur J Oral Sci* 109, 241-248 (2001)
10. Schuckert KH, Jopp S: Bone tissue engineering in der Parodontalchirurgie mit rhBMP-2. *Oralchirurgie J* 3 (2005)
11. Schuckert KH, Jopp S: Aufbau des Alveolarfortsatzes mittels rhBMP-2 vor der Insertion von Implantaten. *Implantologie J* 2 (2005)
12. Schuckert KH, Jopp S: Rekonstruktion von körpereigenem Knochen an freiliegenden Implantatoberflächen unter Einsatz von Photodynamic Therapy (PDT) und Bone Morphogenetic Proteins (rh-BMP-2). *Implantologie J* 8 (2004)
13. Schuckert KH, Jopp S.: Rekonstruktion großer Zysten im Kieferknochen unter Einsatz von rhBMP-2. *Oralchirurgie J* 4 (2004)
14. Urist MR: Bone: Formation by autoinduction. *Science* 150, 893-899 (1965)
15. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmöller M, Russo PA, Behrens E, Terheyden H: Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet*, 364, 766-770 (2004)

I Korrespondenzadresse:

Dr. Karl-Heinz Schuckert
Indente – Institut für innovative Oralchirurgie und Zahnmedizin
Ellernstr. 23, 30175 Hannover
Tel.: 0511/8 50 62 32, Fax: 0511/28 17 57
e-Mail: info@indente.de



Abbildung 8 Röntgenkontrolle 3 Monate postoperativ
Figure 8 X-ray control 3 months postoperative