

## Gewebetechnik und Regeneration von Parodontalgewebe: Eine Zusammenfassung von drei Konsens-Reviews zur Parodontalregeneration

Sechster Europäischer Workshop für Parodontologie, 2. – 6. Februar 2008, Kartause Ittingen, Thurgau, Schweiz



Experten aus Gruppe B: „Gewebetechnik und Regeneration von Parodontalgewebe“

Hintere Reihe, von links nach rechts: Kuonen, P., Jepsen, S., Fourmouis, I., Van der Velden, U., Hughes, F., Etienne, D., Sculean, A.,  
Vordere Reihe, von links nach rechts: Yilmaz, S., Sicilia, A., Palmer, R., De Sanctis, M., Cortellini, P., Trombelli, L., Christgau, M., Bosshardt, D.,  
Cairo, F.

Im Februar 2008 lud die European Academy of Periodontology (EAP), ein ständiger Ausschuss der European Federation of Periodontology (EFP), dreiundsiebzig Wissenschaftler und klinische Experten aus Europa und der Welt zu einer 5-tägigen Konsensustagung zum Thema „Moderne Parodontologie“ ein. In fünf Arbeitssitzungen wurden die Themen „Innovationen in der Parodontalpraxis“, „Gewebetechnik und Regeneration von Parodontalgewebe“, „Kritische Fragen bei der Knochenregeneration“, „Periimplantäre Infektionen“ und „Parodontalgesundheit und -krankheit“ behandelt. Der Konferenz-

bericht, 24 Reviews und fünf Konsensusberichte wurden im Journal of Clinical Periodontology veröffentlicht. Im Workshop zur Gewebetechnik und Regeneration von Parodontalgewebe bildeten Schmelzmatrixproteine (SMP) und Emdogain von Straumann, die kommerzielle Formulierung des Schmelzmatrixderivats (EMD), einen wichtigen Teil der Diskussionen. Die nachstehenden Artikel fassen die Reviews zusammen, die sich auf dieses spezielle Thema beziehen. Die vollständigen Reviews und Konsensusberichte sind im Journal of Clinical Periodontology, Band 35, Beilage 8, zu finden.

Der 6. Europäische Workshop für Parodontologie wurde durch einen Forschungszuschuss von der Institut Straumann AG unterstützt. Straumann hatte keinen Einfluss auf das Programm oder auf die Ausführungen des europäischen Workshops.

## Positiver Einfluss von Schmelzmatrixproteinen auf die Parodontalregeneration

### Zusammenfassung der Arbeit „Biologische Mediatoren in der Parodontalregeneration: ein Review über Schmelzmatrixproteine auf Zell- und Molekularebene“<sup>1</sup>

Dr. D. Bosshardt, Universität Bern, Schweiz

#### Einleitung

Obwohl SMP seit über 10 Jahren klinisch eingesetzt werden<sup>2</sup> und ein grosser Korpus klinischer und histologischer Daten die begünstigende Wirkung für regenerative Parodontalbehandlungen nachweist, sind die zugrunde liegenden Mechanismen auf der Zell- und Molekularebene noch nicht ganz klar. Ziel des Reviews war daher die Analyse der wissenschaftlichen Evidenz auf Zell- und Molekularebene für SMP in der regenerativen Parodontaltherapie.

#### Methoden

Es wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt, unter Verwendung eines stringenten systematischen Ansatzes mit einem der folgenden Schlüsselwörter:

- Schmelzmatrixproteine
- Schmelzmatrixderivat
- Emdogain
- Amelogenin

Die Suche wurde separat für Zementoblasten, Epithelzellen, gingivale Fibroblasten, osteogene / chondrogene / Knochenmarkzellen, Parodontalligamentzellen, Wundheilung und Bakterien durchgeführt. Einschlusskriterien waren 1) Artikel in englischer Sprache und 2) *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien.

Ausschlusskriterien waren: 1) Artikel in anderen Sprachen als Englisch; 2) klinische oder radiographische Studien; 3) Parodontalregenerationsstudien mit deskriptiver Histologie, Histomorphometrie, Immunhistochemie oder *In-situ*-Hybridisierung; und 4) *In-vivo*- und *In-vitro*-Zahnentwicklungsstudien (mit Ameloblasten).

#### Ergebnisse

Daten aus insgesamt 103 Arbeiten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden ausgewertet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass SMP eine Vielzahl von Zelltypen beeinflussen und insbesondere folgende Prozesse:

- Zellhaftung, Zellausbreitung und Chemotaxis
- Zellproliferation und -überleben
- Expression von Transkriptionsfaktoren, Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Bestandteilen der extrazellulären Matrix und sonstigen Makromolekülen
- Expression von Molekülen, die an der Knochenregulierung beteiligt sind

Im Einzelnen führten in den meisten Studien SMP zu einer Zunahme der Zellhaftung von Epithelzellen, gingivalen Fibroblasten und PDL-Fibroblasten, während die Adhäsion von osteogenen Zellen in Abhängigkeit vom Stadium der Differenzierung / Reifung gefördert wurde. EMD hatte ebenfalls eine chemotaktische Wirkung auf Endothelzellen.

Die Daten zur Zellproliferation zeigen, dass SMP die Proliferation von PDL-Fibroblasten gegenüber gingivalen Fibroblasten begünstigen, während die Wirkung auf Epithelzellen zytostatisch (aber nicht zytotoxisch) zu sein scheint.

Die osteogene Zellproliferation ist am auffallendsten für Zellen in frühen Phasen des Umbaus / der Reifung / Differenzierung. Eine verbesserte Zellmigration und -proliferation scheint zu beschleunigter Wundfüllung *in vitro* zu führen unter Verwendung von PDL-Fibroblasten, gingivalen Fibroblasten und osteoblastenähnlichen Zellen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass SMP die Ausbildung neuer Blutgefässe stimulieren und die Anzahl der Endothelzellen erhöhen. Für EMD und insbesondere sein Trägermaterial, Propylenglycolalginat (PGA), wurden ebenfalls antibakterielle Eigenschaften nachgewiesen.

Zusätzlich zu diesen Wirkungen auf Zellebene werden diverse Effekte auf die Expression von Transkriptions- und Wachstumsfaktoren berichtet. SMP verstärken nachweislich die Expression von Transkriptionsfaktoren im Zusammenhang mit der Differenzierung von Osteoblasten / Zementoblasten sowie Chondroblasten. In Bezug auf die Genexpression sorgen SMP für die Down-Regulation von Genen, die an frühen Entzündungsprozessen beteiligt sind, während bei Genen, die für wachstums- und reparaturförderliche Moleküle kodieren (einschliesslich, aber nicht beschränkt auf TGF- $\beta$ , BMP-2, BMP-7, PDGF-AB und VEGF), eine Hochregulierung stattfindet. SMP stimulieren ausserdem die gesamte Proteinsynthese und die Synthese spezieller extrazellulärer Matrixmoleküle. Aus Studien, die das Regulierungssystem für den Knochenumbau untersuchen, geht hervor, dass SMP dieses beeinflussen, indem die OPG- und RANKL-Expression moduliert wird, woraus sich eine indirekte Beteiligung am Knochenumbauprozess ergibt.

#### Schlussfolgerung

SMP verbessern die Zellproliferation von PDL- und gingivalen Fibroblasten und Zellen des Osteoblasten- und Chondrozytenstammbaums. SMP haben biologische Wirkungen auf Zellen des Osteoblastenstammbaums einschliesslich der Hochregulierung von Markern der Knochenbildung<sup>3</sup>.

Zusammengefasst weisen die in diesem Review analysierten Daten nach, dass SMP die Wundheilung und die Neubildung von Parodontalgewebe unterstützen.

#### Auswirkungen auf die Praxis

Die zur Verfügung stehenden umfangreichen Informationen bieten eine biologische Begründung für den Einsatz von SMP für die Parodontalregeneration.

## Nachgewiesene klinische Evidenz für den Einsatz von Emdogain bei intraossären Defekten

### Zusammenfassung des Artikels „Klinische Ergebnisse mit biologisch aktiven Substanzen allein oder in Kombination mit Transplantation oder gesteuerter Geweberegeneration“<sup>4</sup>

L. Trombelli, R. Farina, Universität Ferrara, Italien

#### Einleitung

Obwohl die Knochentransplantation und gesteuerte Geweberegeneration (GTR) allein oder in Kombination in der Literatur intensiv untersucht worden sind, ist eine vollständige und voraussagbare Rekonstruktion von Parodontalgewebe mit diesen beiden Methoden schwer zu erreichen. Das vorliegende Review konzentriert sich daher auf die Feststellung der Auswirkung eines Einsatzes bioaktiver Substanzen allein oder in Kombination mit Transplantaten und / oder GTR bei **intraossären** und **Furkationsdefekten**. Zu diesen bioaktiven Substanzen zählen Emdogain, rekombinanter humaner aus Blutplättchen gewonnener Wachstumsfaktor-BB (PDGF), thrombozytenreiches Plasma (PRP), Peptid P-15, insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF), Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und morphogenetische Knochenproteine (BMP).

#### Methoden

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der MEDLINE-Datenbank und des Cochrane Oral Health Group Specialist Register durchgeführt. Dabei wurden Referenzlisten von Reviewartikeln und relevanten Texten durchsucht. Nur englischsprachige Artikel mit bioaktiven Substanzen, die klinisch getestet wurden, fanden Eingang. Da randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit biologisch aktiven Substanzen selten sind (mit Ausnahme von Emdogain), wurde die für jede bioaktive Substanz verfügbare veröffentlichte Evidenz in unterschiedliche Kategorien eingeteilt:

- Nachweis des Wirkprinzips (Berichte zu deskriptiven Studien);
- klinische Wirksamkeit (nur RCT und systematische Reviews [SR]);
- Kombination mit Transplantaten und/oder GTR (deskriptive Studien, RCT und SR)
  - klinische Wirkung einer bioaktiven Substanz bei Transplantat und/oder GTR
  - zusätzliche klinische Wirkung einer bioaktiven Substanz kombiniert mit Transplantat und/oder GTR, im Vergleich zu Transplantat und/oder GTR allein
  - zusätzliche klinische Wirkung des Transplantats und/oder der GTR, wenn mit der bioaktiven Substanz kombiniert, im Vergleich zur bioaktiven Substanz allein

Insgesamt wurden 149 Studien in dieses Review eingeschlossen.

#### Ergebnisse

Für Emdogain® (111 Studien) gab es die bei weitem höchste Anzahl verfügbarer Studien, die eingeschlossen werden konnten, gefolgt von PRP (19 Studien), P-15 (10 Studien) und PDGF (6 Studien). Mit Ausnahme von Emdogain gibt es nur wenige RCT, die die klinische Wirksamkeit unterschiedlicher biologischer Wirkstoffe untersuchen, und Emdogain war der einzige biologische Wirkstoff, für den SR – mit dem höchsten Evidenzgrad – zur Verfügung stehen [Abb. 1]. Mehrere Berichte zeigten beträchtliche Verbesserungen des klinischen Attachmentniveaus (CAL) nach Anwendung von Emdogain bei intraossären Defekten, oft begleitet durch röntgenologisch festgestellte Defektauffüllung. Für mit Emdogain behandelte Furkationsdefekte konnten eine Fallserie sowie ein RCT analysiert werden, welche Verbesserungen des CAL und der Sondierungstiefe (PD) gegenüber der Baseline bestätigten, wobei es sich um unterschiedliche Arten von Knochentransplantatmaterialien (autogene, allogene,

xenogene und alloplastische) bei intraossären Defekten handeln konnte. Aus den Daten geht hervor, dass die Kombination die klinische Wirkung im Vergleich zu Emdogain allein verbessern kann, während eine zusätzliche GTR-Membran das Behandlungsergebnis nicht weiter verbessert hat. Alle drei SR ergaben signifikante Verbesserungen im Hinblick auf postoperatives Attachmentniveau, Sondierungstiefe und röntgenologisches marginales Knochenniveau, wenn Emdogain mit einer offenen Kürettage (Open Flap Debridement) allein verglichen wurde.

Für PDGF wurde bei kombinierter Anwendung eines Allotransplantats eine positive klinische Wirkung berichtet. Im Vergleich zwischen PDGF mit dem zugelassenen Trägermaterial und dem Trägermaterial allein wurde jedoch kein zusätzlicher Nutzen hinsichtlich einer Verbesserung des Attachmentniveaus nach 6 Monaten der Einheilung festgestellt.

Für den Einsatz von P-15 allein in der Behandlung intraossärer oder Furkationsdefekte sind keine klinischen Studien vorhanden, aber ein zusätzlicher Nutzen wurde bei Kombination mit einem Transplantat als Trägermaterial beobachtet.

Widersprüchliche Ergebnisse wurden für die Anwendung von PRP in Kombination mit einem Transplantat berichtet und es liegen keine RCT für intraossäre und Furkationsdefekte mit PRP allein vor.

#### Schlussfolgerung

**Im Hinblick auf Emdogain wurde geschlossen, dass Emdogain allein oder in Kombination mit Transplantaten zur wirksamen Behandlung intraossärer Defekte eingesetzt werden kann und dass die klinischen Ergebnisse langfristig stabil zu sein scheinen.** Bezüglich der Auswirkungen für die Praxis liegt derzeit unter den bioaktiven Substanzen wie PDGF, PRP, P-15 nur für die Anwendung von Emdogain bei intraossären Defekten, entweder allein oder in Kombination mit Knochentransplantaten, eine solide Evidenz vor. Darüber hinaus ist Emdogain die einzige bioaktive Substanz mit Evidenz für die Behandlung von mandibulären Grad-II-Furkationsdefekten.

Klinische Auswirkungen  
Robuste Evidenz indiziert den klinischen Einsatz von Emdogain für die Parodontalregeneration bei intraossären Defekten<sup>3</sup>

Evidenz für bioaktive Substanzen in der Parodontologie

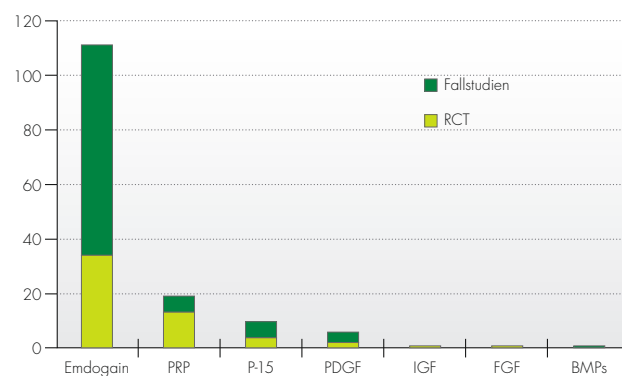


Abb. 1 Anzahl der analysierten klinischen Studien. Nur für Straumann® Emdogain liegt eine solide Evidenz für die Parodontalregeneration vor

## Ästhetische Verbesserungen bei Rezessionsdefekten mit Straumann Emdogain

### Zusammenfassung des Artikels „Behandlung von Zahnfleischrückgang mit koronalem Verschiebelappen: eine systematische Übersicht“

F. Cairo, U. Pagliaro, M. Nieri, Universität Florenz, Italien

#### Einleitung

Ästhetische Probleme oder Wurzelempfindlichkeit erfordern oft die Behandlung bukkaler Zahnfleischrezessionen. Hierbei sind eine vollständige Wurzelabdeckung mit einem guten Aussehen des Gewebes und minimaler Sondierungstiefe die Behandlungsziele. Der koronale Verschiebelappen (CAF) ist eine sehr häufig verwendete Methode, um eine Wurzelabdeckung zu erreichen. In der systematischen Übersicht wurde dieses Verfahren für die Behandlung von Zahnfleischrezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II<sup>5</sup> und der klinische Nutzen von zusätzlichen Hilfsmitteln bewertet, darunter Bindegewebstransplantat (CTG), Barrieremembranen oder Emdogain®.

#### Methoden

Für diese systematische Übersicht wurde eine Literaturrecherche in der MEDLINE-Datenbank, dem Cochrane Oral Health Group Specialist Register und in früheren systematischen Übersichtsartikeln durchgeführt. Nur RCT zur Behandlung von Zahnfleischrezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II wurden ausgewertet. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Länge von mindestens 6 Monaten, in denen CAF allein oder in Kombination mit einem Bindegewebs-transplantat (CTG), einer Barrieremembran (BM), Emdogain, azellulärer dermaler Matrix (ADM), PRP oder einem humanen von Fibroblasten abgeleiteten dermalen Ersatz (HF-DDS) aus lebendem Gewebe verwendet wurden.

Der primäre Endpunkt war eine vollständige Wurzelabdeckung (CRC). RCT, die CAF mit Mehrfachkombinationen der oben genannten Methoden verglichen, wurden ausgeschlossen. Hinsichtlich der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen.

#### Ergebnisse

25 RCT, die über 530 Patienten und 794 einzelne Zahnfleischrezessionsdefekte der Miller-Klassen I und II berichteten, erfüllten die Anforderungen und wurden in das Review eingeschlossen. Die Erkenntnisse zeigen, dass CAF ein sicheres und voraussagbares Verfahren für die Reduktion von Rezessionen und die Wurzelabdeckung ist. Die Metaanalyse ergibt allerdings, dass die Anwendung von Emdogain zusätzlich zu diesem Verfahren die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine vollständige Wurzelabdeckung zu erreichen ( $p=0,003$ ), und zu einer grösseren Reduktion der Rezession, Verbesserung des CAL und Zunahme der Breite des keratinisierten Gewebes (KT) im Vergleich zu CAF allein führt [Abb. 2].

Ähnlich führt die Anwendung von CTG zusätzlich zu CAF auch zu besseren Ergebnissen als CAF allein, während der zusätzliche Einsatz von Barrieremembranen die Resultate nicht verbessert hat und eine hohe Inzidenz von Komplikationen mit ihrer Anwendung verbunden war. Für weitere Hilfsmittel wie PRP, ADM oder HF-DDS konnte kein Vorteil gegenüber CAF allein nachgewiesen werden. [Abb. 3] Somit konnten nur zwei Behandlungen, CAF + Emdogain sowie CAF + CTG, die Ergebnisse im Vergleich zu CAF allein verbessern. CAF + CTG war mit einer höheren Zunahme des keratinisierten Gewebes assoziiert, aber Emdogain + CAF schien das einfachere Verfahren zu sein und erfordert kein Spendeareal für die CTG-Entnahme. In einer Split-Mouth-Studie, in der man CAF + Emdogain mit CAF + CTG<sup>6</sup> direkt verglichen hat, wurde eine durchschnittliche Wurzelabdeckung von 95,1 % in der Emdogain-Gruppe und 93,8 % in der CTG-Gruppe berichtet; der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

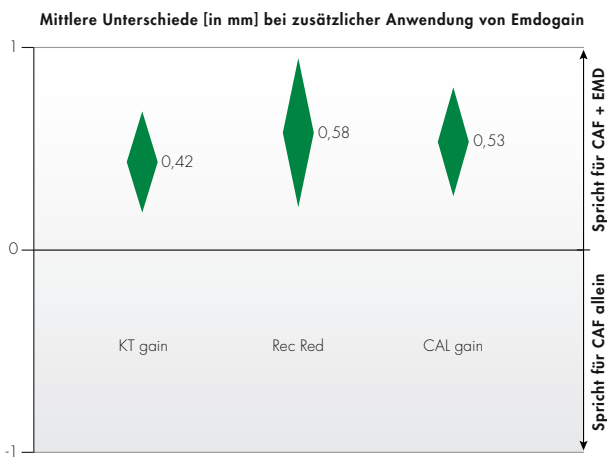
#### Schlussfolgerung

**Im Übersichtsartikel wird geschlussfolgert, dass die Anwendung von Emdogain oder CTG in Verbindung mit CAF die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine vollständige Wurzelabdeckung bei Rezessionen der Miller-Klasse I und II zu erreichen.** Hinsichtlich der Auswirkungen für die Praxis sollten diese Methoden zusammen mit CAF erwogen werden, um die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Wurzelabdeckung zu erhöhen<sup>5</sup>.

#### Klinische Auswirkungen

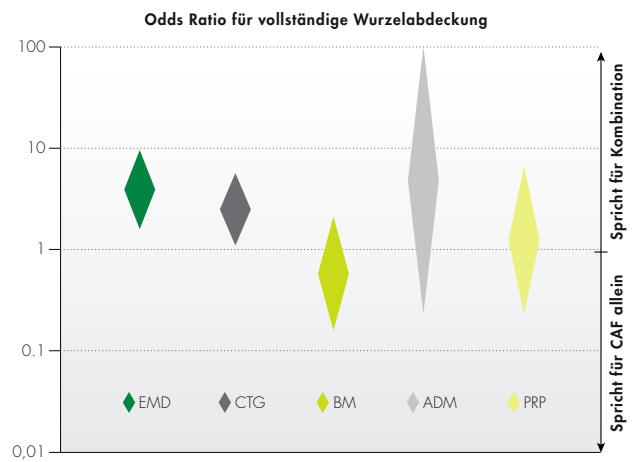
Die Anwendung von Emdogain kann die Rate der mit einem CAF erreichten vollständigen Wurzelabdeckung steigern<sup>3</sup>

**Emdogain in Kombination mit einem koronalen Verschiebelappen führt zu einem höheren Prozentsatz vollständiger Wurzelabdeckung**



**Abb. 2** Berechnete mittlere Unterschiede für Zunahme des keratinisierten Gewebes (KT gain), Reduktion der Rezession (Rec Red) und Verbesserung des klinischen Attachments (CAL gain) bei zusätzlicher Anwendung von Emdogain mit CAF im Vergleich zu CAF allein (KI 95 %)

**Verbesserte klinische Parameter durch Emdogain Odds Ratio für vollständige Wurzelabdeckung**



**Abb. 3** Odds Ratio für den Erhalt einer vollständigen Wurzelabdeckung (CRC) für Kombinationen der CAF-Technik mit zusätzlichen Materialien. Nur Emdogain oder ein Bindegewebstransplantat führen zu einer statistisch signifikant (\*) höheren Rate der CRC (Konfidenzintervall [KI] 95 %).

- ◆ EMD: Emdogain
- ◆ CTG: Connective Tissue Graft (Bindegewebstransplantat)
- ◆ BM: Barrieremembran
- ◆ ADM: Azelluläre dermale Matrix
- ◆ PRP: Platelet Rich Plasma (Thrombozytenreiches Plasma)

## **Bibliographie:**

- <sup>1</sup> Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the molecular and cellular levels. *J Clin Periodontol* 2008;35 (Suppl 8):87–105.
- <sup>2</sup> Straumann Emdogain, Institut Straumann AG, Basel, Switzerland
- <sup>3</sup> Palmer RM, Cortellini P Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus report of the Sixth European Workshop of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl.8): 83–86
- <sup>4</sup> Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35 (Suppl 8):117–135.
- <sup>5</sup> Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35 (Suppl 8):136–162.
- <sup>6</sup> McGuire MK, Nunn ME. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part I: Comparison of clinical parameters. *Journal of Periodontology* 2003; 74: 1110–1125

# NOTIZEN

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

[www.straumann.com](http://www.straumann.com)

---

**International Headquarters**

Institut Straumann AG  
Peter Merian-Weg 12  
CH-4002 Basel, Switzerland  
Phone +41 (0)61 965 11 11  
Fax +41 (0)61 965 11 01

**National Distributor**

Straumann GmbH  
Jechtinger Straße 9  
79111 Freiburg  
Tel.: 0761/4501 0  
Fax: 0761/4501 149

**Kundenberatung / Bestellannahme**

Tel.: 0761/4501 333  
Fax: 0800/4501 400  
[order.de@straumann.com](mailto:order.de@straumann.com)

---

© Institut Straumann AG, 2009. Alle Rechte vorbehalten.

Straumann® und/oder andere hier erwähnte Marken und Logos von Straumann® sind Marken oder eingetragene Marken der Straumann Holding AG und/oder ihrer verbundenen Unternehmen. Alle Rechte vorbehalten.