



Rigenerazione verticale con osso autologo particolato: membrane riassorbibili sostenute da placchette di osteosintesi verso membrane rinforzate al titanio. Una valutazione “ad interim” di uno studio clinico randomizzato

M. Esposito, M. Migani*, M. Merli*

*Senior Lecturer in Chirurgia Orale, Manchester - UK, *Libero professionista, Rimini*

ATTI DELLA SESSIONE DI RICERCA PREMIO “HENRY M. GOLDMAN” - 2006

RIASSUNTO

In questo studio randomizzato a triplo cieco si è valutata l'efficacia di 2 tecniche di rigenerazione verticale con innesti di osso autologo particolato in 22 pazienti parzialmente edentuli: placchette di osteosintesi opportunamente sagomate con barriere riassorbibili verso barriere rinforzate al titanio. Entrambe le tecniche si sono dimostrate efficaci nella rigenerazione ossea verticale, ma circa il 15% dei pazienti ha avuto delle serie complicazioni.

INTRODUZIONE

È desiderabile rigenerare l'osso verticalmente in modo predicibile. Varie tecniche di rigenerazione verticale sono state proposte ⁽¹⁻⁴⁾ ma non è chiaro quale sia la più efficace ⁽⁵⁾. L'obiettivo di questo studio randomizzato controllato era di valutare l'efficacia e le complicazioni in pazienti parzialmente edentuli trattati con innesti di osso autologo particolato e membrane per rigenerare verticalmente l'osso simultaneamente all'inserimento implantare. Sono state valutate due tecniche diverse: l'utilizzo di placchette di osteosintesi con membrane riassorbibili (Bio-Gide) verso membrane e-PTFE non riassorbibili rinforzate in titanio (Gore-Tex) che fungevano da controllo (gold-standard). Viene presentata una valutazione “ad interim” dei primi 22 pazienti trattati, incentrata sulla quantità di osso rigenerato verticalmente e sulle complicazioni fino alla consegna della protesi provvisorie. Il protocollo dello studio è stato disegnato per includere 42 pazienti da seguire fino al quinto anno di carico ed è stato riportato seguendo i suggerimenti del CONSORT statement per migliorare la qualità delle pubbli-

cazioni degli studi randomizzati controllati a gruppi paralleli (<http://www.consort-statement.org/>).

MATERIALI E METODI

Qualsiasi paziente parzialmente edentulo in cui è stata considerata opportuna una rigenerazione ossea verticale era potenzialmente includibile in questo studio (Fig. 2a; Fig 3a). I criteri di esclusione erano: 1) controindicazioni generali ad interventi chirurgici implantari, 2) terapia irradiante alle testa e al collo, 3) scarsa igiene e motivazione, 4) diabete non controllato, 5) gravide o lattanti, 6) tossicodipendenti ed alcolisti, 7) chi fumava più di 20 sigarette al giorno.

I pazienti sono stati reclutati presso un studio privato di Rimini con notevole esperienza nella terapia di casi implantari complessi. Inizialmente i pazienti riferiti da altri centri sono stati inclusi (6 pazienti), ma dato che il follow-up di questi pazienti è risultato essere estremamente impegnativo, si è deciso di non includere più pazienti che non potessero essere seguiti per l'intero periodo di follow-up nel centro di Rimini.

Sono state usate delle mascherine chirurgiche con cilindri cavi in titanio per guidare il posizionamento implantare nella posizione ideale per la riabilitazione protesica. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia antibiotica profilattica (Amoxicillina per os per 8 giorni; 1 gr 2 volte al giorno) a cominciare da un'ora prima dell'intervento. Lembi a tutto spessore sono stati elevati per esporre completamente l'area da rigenerare dopo un'incisione buccale nelle zone posteriori inferiori o un'incisione crestale. Tagli di scarico sono stati eseguiti quando opportuno. L'operatore era libero di scegliere i diametri e le lunghezze degli impianti opportuni. Sono stati utilizzati impianti XiVE®S CELLplus (Friadent GmbH, Mannheim, Germania) seguendo le istruzioni di inserimento suggerite dal produttore. I diametri implantari impiegati sono stati 3,8; 4,5 e 5,5 mm, mentre le lunghezze degli impianti erano 8; 9,5; 11; 13 e 15 mm. Il chirurgo era libero di prelevare l'osso intraoralmente con la tecnica preferita. L'osso è stato prelevato dalle zone circostanti i siti implantari e solamente in un caso si è reso necessario scollare un lembo addizionale per recuperare osso in quantità sufficiente per riempire il difetto. In ogni caso, osso particolato proveniente dalla preparazione dei siti implantari è stato raccolto tramite una trappola ossea situata in un aspiratore opportunamente dedicato ed utilizzato per riempire i difetti. A seconda del risultato della randomizzazione, l'operatore ha tagliato e opportunamente sagomato una o più placchette di osteosintesi in modo da mantenere lo spazio desiderato per la rigenerazione. Le placchette sono state fissate all'osso con delle microviti del diametro di 1,5 mm (Fig 2c). La corticale ossea è stata perforata in più punti per aumentare il sanguinamento. Una o due membrane riassorbibili (R) al collagene (Bio-Gide®, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Svizzera) (Fig. 2e) sono state posizionate e

l'innesto di osso autologo è stato modellato nella forma desiderata. Nel gruppo di controllo sono state usate delle barriere non riassorbibili (NR) rinforzate al titanio (W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, USA) (Fig. 3a), seguendo una procedura operative simile, ma senza l'uso di placchette di osteosintesi. Le barriere al titanio sono state fissate con delle microviti di diametro 1,5 mm (Fig. 3f). Sono state eseguite delle incisioni periostee per rilasciare i lembi coronalmente e, quando ritenuto necessario, un lembo periosteale è stato scollato e richiuso sotto il lembo controlaterale.⁶ I lembi sono stati suturati con punti a materassaio orizzontale usando suture 4-0. I pazienti sono stati istruiti a sciacquare con clorexidina 0,12%, 2 volte al giorno, per 2 settimane ed ad usare del gel alla clorexidina 0,12%, 2 volte al giorno per 1 mese, ad evitare spazzolamento e traumi nelle zone operate. Analgesici (Nimesulide 100 mg) sono stati prescritti, 2 volte al giorno, per 2 giorni e successivamente al bisogno. Impacchi di ghiaccio sono stati dati ai pazienti. Le suture sono state rimosse dopo 2 settimane. I controlli sono stati eseguiti ad una 1, 2 settimane, 1, 2, 3, e 4 mesi dopo l'intervento. La connessione dei pilastri è stata programmata 5 mesi dopo (Fig. 2f e Fig. 3f). Una volta rimosse le membrane (Fig. 3g) o le placchette di osteosintesi, (Fig. 2h), è stata controllata la stabilità dei singoli impianti e sono state inserite le viti di guarigione. Dopo circa 2 settimane sono state prese le impronte e poi sono stati consegnati dei provvisori avvitabili in resina acrilica. Dopo 2 o 3 mesi sono state consegnate le protesi definitive in metallo-ceramica (avvitabili o cementabili) (Fig. 2i e Fig. 3h). Alla connessione degli pilastri e all'inserimento delle protesi provvisorie sono state prese delle radiografie intraorali con la tecnica a raggi paralleli.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti da un singolo operatore esperto nelle procedure, ma in 6 pazienti le protesi sono state fabbricate dai dentisti che hanno inviato i pazienti.

In questo studio sono stati valutati i seguenti parametri (outcome measure):

- 1) *Fallimento protesico*: protesi che non sono state consegnate a causa dei fallimenti implantari.
- 2) *Fallimento implantare*: impianti mobili (misurazioni eseguite manualmente su singoli impianti alla connessione dei pilastri e alla consegna dei provvisori) e ogni infezione che ha determinato la rimozione degli impianti.
- 3) *La quantità di tessuti regenerati verticalmente*: misurati intraoperatoriamente in mm (approssimati a 1/2 mm) con una sonda parodontale millimetrata all'inserimento implantare e alla rimozione delle placchette/membrane. Solamente l'impianto con la maggior componente verticale da rigenerare è stato misurato. Se presente, la componente infraossea del difetto è stata esclusa dalle misurazioni.

Per ogni impianto sono state prese 2 misurazioni usando la testa dell'impianto (AJ) come punto fisso di riferimento (Fig 1; Fig 2b; Fig 3b; Fig 3c):

- a) la massima distanza verticale fra il margine osseo perimplantare e la testa dell'impianto (DL-AJ); e

b) la minima distanza verticale fra il margine osseo perimplantare e la testa dell'impianto (HL-AJ), che misura esclusivamente la componente puramente verticale del difetto. Per minimizzare il rischio di errori di misurazione, tutte le misurazioni sono state riefettuate su delle fotografie cliniche da un secondo misuratore cieco ed indipendente, usando le distanze fisse e conosciute fra le spire e l'altezza del collo implantare come punti di riferimento. La media delle 2 misurazioni (DL-AJ e HL-AJ) è stata calcolata per ottenere la valore medio della componente verticale del difetto.

4) Complicazioni: qualsiasi complicazione o evento avverso i.e.: gonfiore eccessivo con ingrossamento dei linfonodi, fistole, ascessi, esposizioni della membrana, membrane rimosse prematuramente per cause infettive, interventi aggiuntivi come la somministrazione di antibiotici sistemici e i loro eventuali effetti collaterali. La presenza di eventuali complicazioni sono state sistematicamente valutate ad 1, 2 settimane, 1, 2, 3, e 4 mesi dopo l'intervento.

Un dentista, non coinvolto nel trattamento dei pazienti e cieco al tipo di terapia eseguita, ha effettuato tutte le misurazioni. La misurazione intraoperatoria dei livelli ossei marginali è stata eseguita prima di aprire la busta chiusa contenente il codice di randomizzazione. In caso di dubbi su qualsiasi parametro valutato, un secondo misuratore indipendente è stato interpellato, e nel caso di interpretazioni diverse, si è trovato un accordo tramite discussione.

Il calcolo del campione è stato basato sul numero di complicazioni descritte in un altro RCT sulle tecniche rigenerative ⁽⁷⁾. Per trovare una differenza statisticamente significativa fra una proporzione di complicazioni da 0,27 a 0,80, bisognava includere 21 pazienti in ogni gruppo. Si è deciso comunque di effettuare una analisi "ad interim" dopo aver trattato circa la metà dei pazienti per valutare se ci fossero delle tendenze clinicamente significative che giustificassero delle modifiche o la sospensione dello studio.

I codici di randomizzazione erano sigillati in buste opache identiche e sequenzialmente numerate. Le buste sono state aperte in ordine sequenziale solamente dopo che gli impianti erano stati inseriti e le misurazioni effettuate, per cui la distribuzione nei gruppi (allocation concealment) è stata mantenuta segreta. I pazienti sono stati tenuti all'oscuro di quale terapia avessero ricevuto.

Il misuratore era cieco e indipendente, però in presenza di una esposizione di una placchetta di ostedintesi veniva a conoscenza del gruppo in cui il paziente era allocato. Inoltre in occasione della seconda misurazione intraoperatoria, sebbene chiamato a misurare dopo che le placchette e barriere fossero state rimosse, il misuratore poteva riconoscere l'impronta delle placchette sul tessuto neoformato (Fig. 2h). Anche lo statistico era cieco e ha effettuato tutte le analisi senza sapere a quale gruppo i pazienti appartenessero. Le analisi statistiche sono state condotte secondo un protocollo predeterminato usando il paziente come unità statistica. Le differenze fra i livelli ossei all'inserimento degli impianti e all'esposizione chirurgica sono state calcolate usando il paired t-test, mentre le differenze fra i gruppi con independent sample t-test. Le dif-

ferenze fra le proporzioni di fallimenti e complicazioni fra i gruppi sono state calcolate usando Fisher's exact probability test. Tutte le comparazioni statistiche sono state condotte con un livello di significanza dello 0,05.

RISULTATI

Su 24 pazienti consecutivi includibili nello studio, 22 pazienti sono stati effettivamente randomizzati: uno non necessitava di rigenerazione ossea, mentre l'altro è stato sottoposto ad una rigenerazione ossea orizzontale. Undici pazienti sono stati inclusi in ogni gruppo. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo l'esito della randomizzazione e non si sono verificati né drop-out né esclusioni. I pazienti sono stati operati fra l'Aprile 2004/2005.

Le principali caratteristiche dei pazienti e degli interventi sono riassunti nella Tabella 1. I pazienti erano in generale in buona salute. Quattro pazienti assumevano regolarmente farmaci: 2 nel gruppo R (1 per ipertensione, e uno per ipoparatiroidismo autoimmune), e 2 nel gruppo delle NR (1 per ipertensione, ipertiroidismo e depressione e 1 per depressione). La lunghezza degli impianti di studio è illustrata nella Tabella 2.

Nessuno dei 22 impianti di studio è fallito, ma uno degli impianti sottoposto a rigenerazione verticale sul lato controlaterale (e quindi non incluso nelle presente analisi) è fallito a causa di una infezione durante il periodo di guarigione. La quantità media di osso da rigenerare in senso verticale era di 2,9 mm nel gruppo R e 2,7 mm nel gruppo NR (Tabella 3). Entrambe le tecniche hanno determinato un guadagno di osso verticale statisticamente significativo: 2,2 mm nel gruppo R (p -value $< 0,001$) e 2,5 mm per il gruppo NR (p -value $< 0,001$; Tabella 3). Non sono state riscontrate differenze significative fra i 2 gruppi per la quantità di osso rigenerato (p -value = 0,58; Tabella 3). La completa rigenerazione ossea è avvenuta in 4 su 11 impianti (Fig 2a-b) del gruppo R, e in 9 su 11 impianti del gruppo NR. Nessun guadagno di osso o addirittura perdita di osso è avvenuta in 2 pazienti del gruppo R, in cui sono capitate delle severe complicazioni infettive.

Complicazioni sono avvenute in circa il 40% dei pazienti e sono state suddivise in maggiori e minori: le complicazioni maggiori sono quelle che hanno compromesso l'esito della rigenerazione, mentre le complicazioni che non hanno compromesso in modo sostanziale il processo di rigenerazione sono state classificate come minori. Non sono state registrate differenze statisticamente significative fra le complicazioni nei 2 gruppi (Tabella 4). Nel gruppo R sono avvenute 4 complicazioni: 2 maggiori (ascessi) e 2 minori (deiscenza senza visibile suppurazione e un gonfiore che suggeriva un'infezione in un paziente che non ha assunto di sua iniziativa gli antibiotici). Nel gruppo NR, 5 pazienti hanno avuto complicazioni: 1 maggiore (deiscenza dei tessuti con suppurazione) e 4 minori (fistole in 3 pazienti e un ingrossamento linfonodale interpretato come un segno di infezione).

DISCUSSIONE

Entrambe le tecniche hanno dimostrato di essere in grado di rigenerare l'osso verticalmente. Nessuna differenza statistica è stata rilevata fra le 2 tecniche, ma dato che sono stati inclusi pochi pazienti non è ancora possibile capire se esistono delle differenze clinicamente rilevanti fra le 2 tecniche. È interessante comunque osservare che la totale rigenerazione ossea è stata ottenuta in 4 impianti del gruppo R e in 9 del gruppo NR.

Le complicazioni sono state frequenti con entrambe le tecniche. Nove pazienti su 22, circa il 40%, hanno avuto una complicazione e tutte sembrerebbero avere una componente infettiva. Mentre è vero che la maggior parte delle complicazioni non è risultata in un fallimento della procedura, ma sono state gestite con successo usando antibiotici sistemici supplementari o mantenendo le zone esposte scrupolosamente pulite, è anche vero che in 3 pazienti (2 nel gruppo R e 1 nel gruppo NR, corrispondenti a circa il 14%), gli ascessi che si sono sviluppati hanno determinato il completo fallimento della procedura (senza necessariamente compromettere il successo implantare). La poca letteratura scientifica disponibile sembra comunque confermare che il numero di complicazioni è sensibile sia per i pazienti trattati con membrane non riassorbibili ^(1, 2, 8) che per quelli trattati con placchette di osteosintesi e barriere non riassorbibili ⁽⁸⁾. Si può stimare che le complicazioni maggiori con queste procedure oscillino fra il 10 e il 20% dei casi, per cui la predicibilità di questi interventi non può essere considerata eccellente. D'altra parte in zone altamente estetiche, i vantaggi possono superare i rischi di eventuali interventi alternativi, per cui il clinico in accordo con un paziente adeguatamente informato valuterà caso per caso quando è più opportuno impiegare queste tecniche rigenerative.

Per quanto riguarda la generalizzabilità (= validità esterna) di questi risultati alla pratica clinica, entrambe le tecniche sono state testate in condizioni cliniche "reali", usando dei criteri di inclusione abbastanza ampi, ma bisogna sottolineare che l'operatore era particolarmente esperto e questo fattore può limitare l'estrapolazione dei risultati ad operatori con minor esperienza.

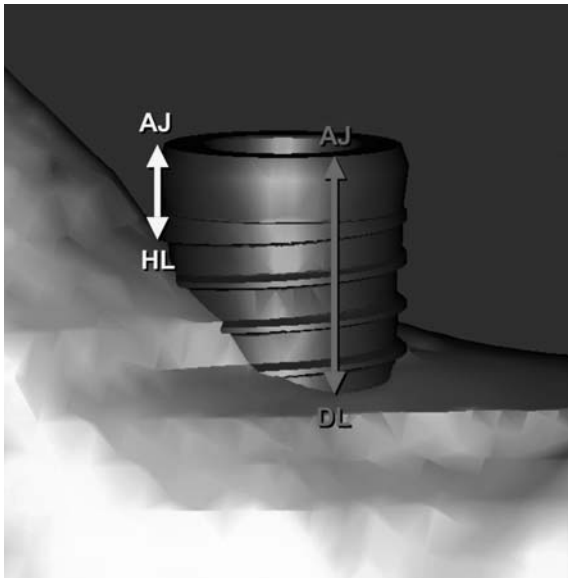


FIGURA 1 - Grafico che mostra i punti di riferimento per le misurazioni intraoperatorie dell'osso marginale. HL = minima distanza verticale fra il margine osseo perimplantare e la testa dell'implianto (HL-AJ); DL = massima distanza verticale fra il margine osseo perimplantare e la testa dell'implianto (DL-AJ); AJ = giunzione impianto-pilastro. È stata calcolata la media delle 2 misurazioni per ogni impianto

FIGURA 2 - Un caso del gruppo R: a) la zona da rigenerare; b) sonda parodontale che mostra la quantità di osso da rigenerare verticalmente attorno all'implianto selezionato; c) 3 placchette di osteosintesi sono state opportunamente sagomate e fissate nell'osso con delle microviti; d) l'innesto di osso autologo particolato è stato posizionato e modellato; e) una membrana riassorbibile è stata posizionata sopra l'innesto e le placchette di osteosintesi; f) situazione dei tessuti al momento della connessione dei pilastri; g) esposizione della zona rigenerata con le placchette ancora in posizione; h) le placchette sono state rimosse; in questo caso la rigenerazione verticale non è stata del 100%. Notare come le impronte delle placchette siano chiaramente visibili sull'osso rigenerato; i) situazione alla consegna della protesi



Figura 2a



Figura 2b



Figura 2c



Figura 2d



Figura 2e



Figura 2f

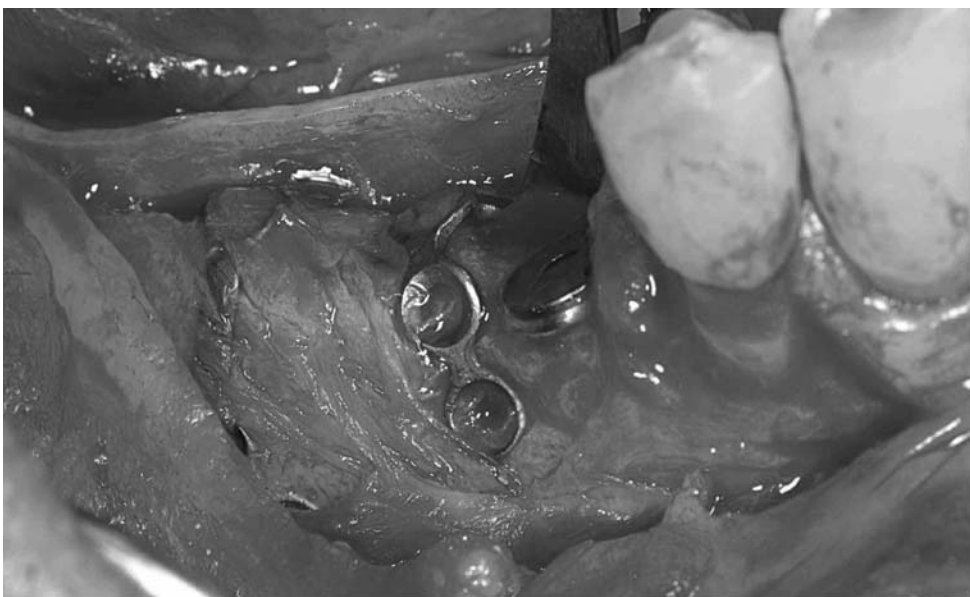


Figura 2g

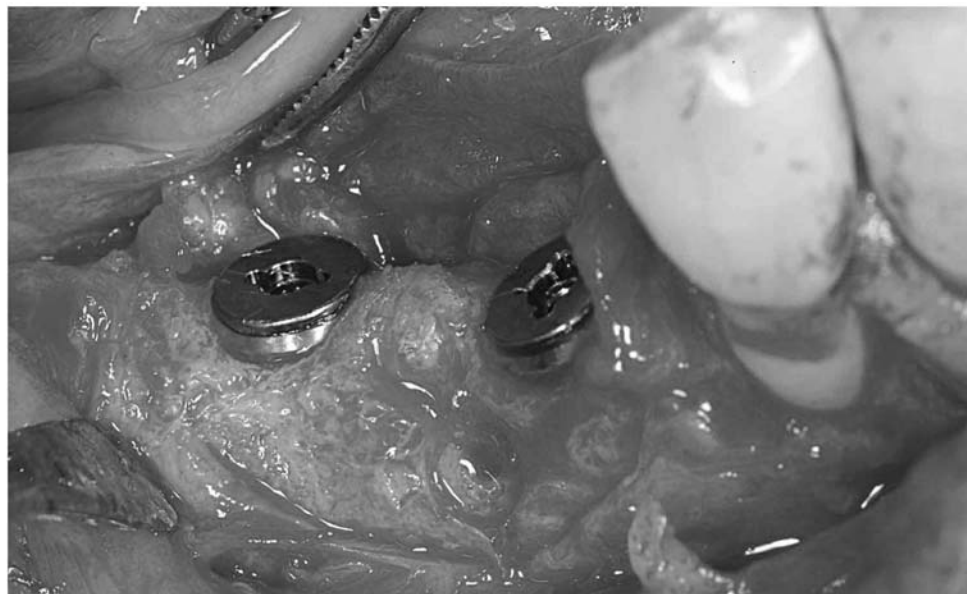


Figura 2h



Figura 2i

FIGURA 3 - Un caso del gruppo NR: a) la zona da rigenerare; b) misurazione intraoperatoria DL-AJ con la sonda parodontale; la componente infraossea del difetto non è stata considerata nelle misurazioni; c) misurazione intraoperatoria HL-AJ; d) l'innesto di osso autologo particolato è stato posizionato e modellato attorno al difetto osseo; e) una membrana rinforzata al titanio è stata posizionata attorno l'innesto e fissata con delle microviti; f) situazione dei tessuti al momento della connessione dei pilastri; g) la membrana è stata rimossa ed è possibile osservare che il tessuto osseo rigenerato ha completamente coperto la testa dell'impianto; h) situazione alla consegna della protesi



Figura 3a



Figura 3b

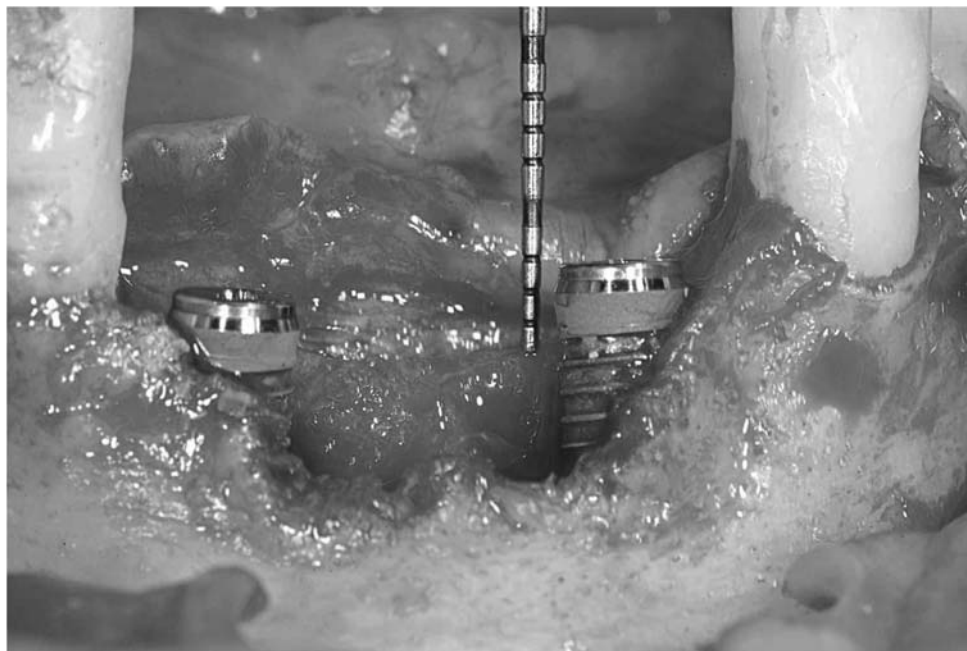


Figura 3c



Figura 3d



Figura 3e



Figura 3f

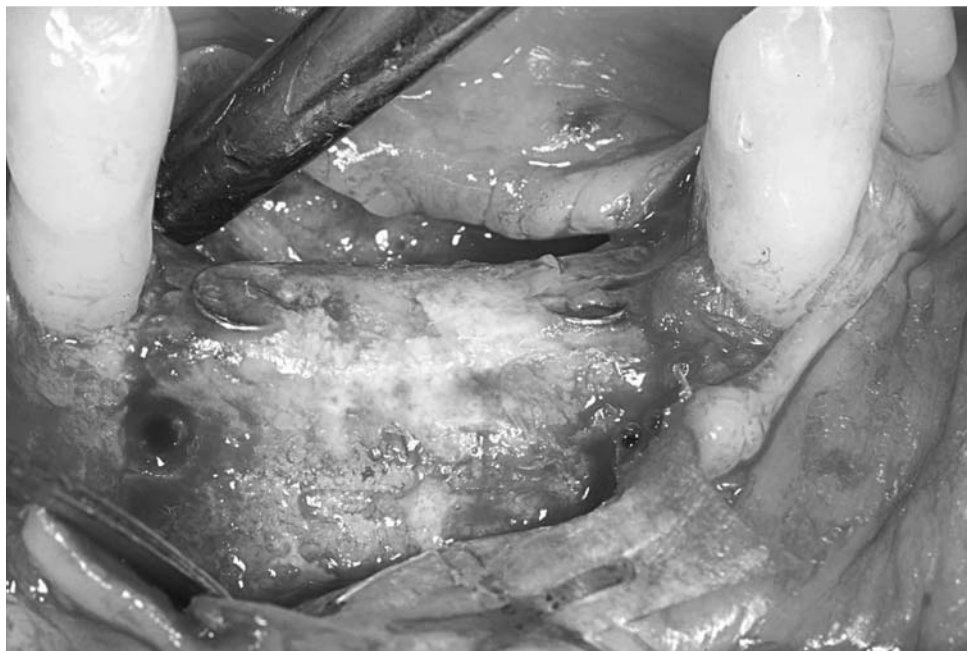


Figura 3g



Figura 3h

Tabella 1 - *Caratteristiche dei pazienti e degli interventi*

	Riassorbibili (n=11)	Non riassorbibili (n=11)
Femmine	8	10
Età media all'inserzione degli impianti (range)	44,6 (29-59)	49,9 (36-69)
Fumatori	2	2
Sedazione intravenosa	6	5
GBR in dentizione intercalata	4	3
Numero di impianti inseriti nella stessa sessione chirurgica	42	55
Numero di impianti sottoposti a GBR	34	43
Impianti studio nella mandibola	10	11
Impianti studio con un diametro di 3,8 mm	7	10
Innesti ossei prelevati dalle zone circostanti	5	7
Mesi dall'inserimento impianto alla riapertura (range)	4,6 (1-7)	4,6 (1-6)
Mesi dalla riapertura al carico (range)	2,1 (0-8)	2,0 (1-8)

Tabella 2 - *Lunghezze degli impianti di studio*

Lunghezza dell'impianto	Riassorbibili (n=11)	Non riassorbibili (n=11)
8 mm	2	1
9,5 mm	5	4
11 mm	3	4
13 mm	1	1
15 mm	0	1

Tabella 3 - *Comparazioni dei valori medi dei livelli ossei attorno agli impianti studio fra baseline e il tempo di esposizione chirurgica per ognuno dei 2 gruppi, e comparazione fra i gruppi*

	Riassorbibili (n=11)	Non riassorbibili (n=11)	
	Media (SD)	Media (SD)	p-value (t-test)
Baseline	2,93 (0,86)	2,73 (0,79)	0,57
All'esposizione chirurgica	0,77 (1,25)	0,25 (0,62)	0,23
Differenza dei livelli ossei perimplantari	2,16 (1,51)	2,48 (1,13)	0,58
p-value (paired t-test)	<0,001	<0,001	

Tabella 4 - *Comparazioni delle frequenze delle complicazioni fra i 2 gruppi*

	Riassorbibili (n=11)	Non riassorbibili (n=11)	p-value (Fisher's exact test)
Tutte le complicazioni	4	5	1,00
Complicazioni maggiori	2	1	1,00

BIBLIOGRAFIA

- 1) Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 35-45.
- 2) Chiapasco M, Romeo E, Casentini P, Rimondini L. Alveolar distraction osteogenesis vs. vertical guided bone regeneration for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 1-3-year prospective study on humans. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 82-95.
- 3) Rocuzzo M, Ramieri G, Spada MC, Bianchi SD, Berrone S. Vertical alveolar ridge augmentation by means of a titanium mesh and autogenous bone grafts. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 73-81.
- 4) Merli M, Bernardelli F, Esposito M. Horizontal and vertical ridge augmentation: a novel approach using osteosynthesis microplates, bone grafts and resorbable barriers. *Int J Periodont Rest Dent* 2006; in stampa.
- 5) Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *The Cochrane Library* 2006; 1; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 6) Triaca A, Minoretti R, Merli M, Merz B. Periosteoplasty for soft tissue closure and augmentation in preprosthetic surgery: a surgical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 851-856.
- 7) Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 587-594.
- 8) Merli M, Migani M, Bernardelli F, Esposito M. Vertical bone augmentation with dental implant placement: efficacy and complications associated with two different techniques. A retrospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; in stampa.