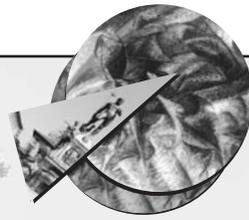


SIdP



TRATTAMENTO DEI DIFETTI INTRAOSSEI MEDIANTE RIGENERAZIONE GUIDATA DEI TESSUTI VS PROTEINE DELLA MATRICE DI SMALTO.

STUDIO CLINICO PROSPETTICO RANDOMIZZATO A 36 MESI

A. Crea*, L. Dassatti*, O. Hoffmann†, G.G. Zafiropoulos‡, G. Deli*

* *Reparto di Parodontologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy*

† *Department of Periodontics, Loma Linda University, CA*

‡ *Dental Center Blaues Haus, Duesseldorf, Germany*

Atti della Sessione di ricerca Premio "HM Goldman" - XV Congresso Nazionale SIdP - Bologna 6-7-8 Marzo 2008

RIASSUNTO

L'impiego sia delle proteine della matrice dello smalto che della rigenerazione guidata dei tessuti mediante membrane non riassorbibili si è rivelato efficace nel trattamento di difetti infraossei profondi in pazienti affetti da parodontite avanzata, in termini di riduzione di profondità di sondaggio, guadagno di attacco clinico e riempimento osseo radiografico per un follow-up di 36 mesi.

INTRODUZIONE

L'obiettivo ideale della terapia parodontale è la ricostruzione delle strutture di supporto del dente perse per malattia parodontale¹. Numerose ricerche cliniche hanno studiato il trattamento rigenerativo dei difetti parodontali infraossei e diversi approcci terapeutici sono stati proposti per la rigenerazione dell'apparato di attacco, come l'uso di materiali da innesto, la rigenerazione guidata dei tessuti (GTR), il condizionamento radicolare e l'impiego di fattori di crescita.

La rigenerazione parodontale è un processo complesso, influenzato da fattori meccanici, chirurgici e interazioni fra diversi tipi di popolazioni cellulari. È stato dimostrato che la GTR mediante barriere riassorbibili e non riassorbibili è efficace nell'ottenere elevati livelli di guadagno di attacco rispetto alla chirurgia mediante lembo per accesso^{3,6}.

Le proteine della matrice dello smalto (EMD) hanno la capacità di stimolare la formazione di legamento parodontale, cemento acellulare e osso alveolare⁵. Alla luce di questi risultati ne è stato proposto l'impiego in alternativa alla GTR e numerosi studi ne hanno confermato il potenziale rigenerativo e l'atossicità, quando usate in associazione al lembo per accesso (AF) nel trattamento di difetti infraossei profondi in pazienti affetti da parodontite avanzata. Alti livelli di rigenerazione sono stati ottenuti utilizzando EMD in alternativa al solo AF o al trattamento non chirurgico^{7,8}.

Studi controllati che confrontavano EMD con la GTR mediante barriere riassorbi-

bili hanno dimostrato che entrambe le procedure permettono di ottenere alti livelli di guadagno di attacco clinico (CAL) rispetto alla sola levigatura a cielo aperto⁸. In letteratura sono riportati risultati analoghi fra le due tecniche nel trattamento di difetti infraossei superiori ai 6 mm. Sono disponibili però solamente pochi studi comparativi fra EMD e membrane non riassorbibili con osservazione a lungo termine (maggiore di 12 mesi).

Lo scopo di questo studio clinico controllato randomizzato prospettico è confrontare la rigenerazione parodontale ottenuta mediante proteine dello smalto rispetto alla rigenerazione guidata dei tessuti con membrane non riassorbibili per un periodo di osservazione di tre anni.

MATERIALI E METODI

Popolazione

Di 100 pazienti affetti da parodontite cronica avanzata esaminati presso il Reparto di Parodontologia del Policlinico Universitario "A. Gemelli" di Roma, 40 sono stati reclutati per uno studio clinico controllato randomizzato prospettico a doppio cieco della durata di 36 mesi.

Durante la fase di mantenimento nove dei pazienti arruolati sono stati esclusi dallo studio.

Quindi una coorte di 31 pazienti complessivi (17 donne and 14 uomini; età compresa fra 35 e 66 anni, media = 45,3 anni) ha completato lo studio.

È stato selezionato un singolo difetto per ogni paziente. L'assegnazione del trattamento è stata randomizzata in due gruppi: un gruppo test EMD (16 soggetti) ed un gruppo controllo GTR (15 soggetti).

Tutti i pazienti mostravano adeguati livelli di igiene orale al termine della terapia eziologica (baseline).

I criteri di inclusione dei pazienti nello studio erano: 1) assenza di malattie sistemiche o gravidanze in atto; 2) nessun uso regolare di farmaci o droghe; 3) parodontite cronica generalizzata avanzata; 4) completamento di una terapia parodontale eziologica (SRP sotto anestesia e istruzioni di igiene domiciliare); 5) partecipazione ad un programma di mantenimento di igiene orale fino all'inizio dello studio; 6) presenza di un difetto interprossimale verticale a 3 pareti profondo clinicamente almeno 6 mm e radiograficamente almeno 3 mm; 7) assenza di coinvolgimento della forcazione dell'elemento in oggetto; 8) assenza di carie e/o di restauri debordanti e lesioni periapicali dell'elemento in oggetto; 9) assenza di tabagismo.

Misurazioni

I seguenti parametri clinici sono stati rilevati al baseline, a 12 e a 36 mesi mediante sonda parodontale manuale con riferimento alla giunzione amelocementizia (CEJ) e arrotondati al mm più vicino: 1) profondità di sondaggio (PPD); 2) livello di attacco (CAL); 3) sanguinamento al sondaggio (BOP) e 4) indice di placca secondo O'Leary (PLI).

Durante la procedura chirurgica e dopo degranulazione del difetto sono stati registrati i seguenti indici: 1) profondità infraossea del difetto (IC, definita come la distanza in mm del fondo del difetto dalla proiezione sulla radice della porzione più coronale della cresta ossea residua) 2) la distanza della porzione più coronale della cresta dalla superficie radicolare (BC-R) 3) la distanza fra la CEJ ed il fondo

del difetto 4) la distanza fra la CEJ e la proiezione sulla cresta della porzione più coronale della cresta residua (CEJ-BC).

L'esame radiografico endorale è stato condotto pre-operatoriamente, a 12 e a 36 mesi mediante tecnica dei raggi paralleli, standardizzando le proiezioni mediante un template in silicone. Al baseline, a 12 e a 36 mesi, per ogni sito è stata misurata la profondità radiografica del difetto (RMDD). Il guadagno osseo verticale radiografico (RVBG) è stato calcolato per differenza fra il valore al baseline e i valori rispettivamente a 12 e 36 mesi.

Procedura chirurgica

Dopo somministrazione di anestesia, per ogni difetto è stato sollevato un lembo a spessore totale mediante tecnica di preservazione della papilla semplificata⁴. La cresta ossea è stata esposta per almeno 3 mm oltre i margini del difetto. Il tessuto di granulazione è stato rimosso mediante curette e la superficie radicolare decontaminata mediante curette e scaler ultrasonici.

Nel gruppo test (EMD) dopo la degranulazione, è stato eseguito il condizionamento delle radici mediante un gel di EDTA al 24% per 2 minuti (PrefGel®, Straumann, Basilea, Svizzera ex Biora, Malmoe, Svezia). Dopo abbondante lavaggio con soluzione fisiologica sterile è stato applicato un gel contenente proteine della matrice dello smalto (Emdogain®, Straumann, Basilea, Svizzera ex Biora, Malmoe, Svezia) prima del posizionamento coronale del lembo mediante suture a materassaio orizzontale modificato.

Nel gruppo controllo (GTR), dopo degranulazione, il difetto è stato coperto con una membrana non riassorbibile (Gore Periodontal Materials™, W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) senza condizionamento radicolare. La membrana è stata sagomata e adattata in modo da coprire completamente il difetto e almeno 2 mm della cresta ossea circostante. La tecnica di sutura usata è stata la medesima del gruppo test.

I pazienti hanno seguito un regime di profilassi antibiotica mediante amoxicillina (1g 2 volte al dì per 6 giorni, a partire dal giorno precedente l'intervento) e anti-settica mediante gel di clorexidina all'1% (2 volte al dì per 4 settimane).

Sono stati programmati appuntamenti settimanali per le prime 4 settimane post-op per i pazienti del gruppo test e per 6 settimane (epoca della rimozione della membrana) per i pazienti del gruppo controllo; quindi i pazienti sono stati richiamati con appuntamenti trimestrali.

Alle visite nel follow-up sono stati eseguiti detartrasi sopragengivale, polishing e rimotivazione all'igiene domiciliare.

Analisi dei dati

Per descrivere le caratteristiche pre-trattamento della popolazione dei due gruppi si è fatto ricorso ad analisi statistica includendo differenza standard media (\pm SD), range, frequenza e distribuzione percentuale. È stato eseguito il confronto statistico dei dati al baseline fra i due gruppi mediante Students *t*-test and Chi-Square test. I cambiamenti di BOP e PLI sono stati valutati mediante Cochran test, mentre il Chi-Square test è stato impiegato per confrontare i due gruppi di trattamento al baseline, 12 e 36 mesi. Le variazioni di CAL, PPD e RMDD sono state misurate mediante ANOVA test, così come il cambiamento e l'effetto del trattamento nei due gruppi. I coefficienti di correlazione di Pearson sono stati calcolati per stu-

diare le correlazioni fra cambiamenti di CAL e RVBG.

La variabile di risultato principale era il CAL. Il potere dello studio calcolato per il confronto dei due gruppi di trattamento era del 75.6%.

Per la statistica è stato impiegato il software SPSS per Windows (vers. 14), SPSS, Chicago IL, USA.

RISULTATI

Sono stati esclusi dall'analisi 5 (25%) dei difetti iniziali per il gruppo controllo, 3 (15%) per deiscenza della ferita e 2 (10%) per ripetute assenze ai richiami in follow-up da parte del paziente. Dei 20 difetti selezionati per il gruppo EMD, 4 (20%) sono stati esclusi: 2 (10%) per deiscenza della ferita e 2 (5%) per problemi sistemici di salute.

Per i rimanenti 31 soggetti non si sono verificate reazioni avverse. La chiusura della ferita è stata ottenuta in tutti i siti trattati (EMD n = 16, GTR n = 15) e preservata per l'intero periodo di guarigione.

I due gruppi non differivano al baseline per valori demografici (età, sesso), indici clinici (PPD, CAL, BOP, PLI) e siti trattati (mascellari/mandibolari, anteriori/posteriori) (Tabelle 1 e 2)

Sono stati confrontati i valori di CAL, PPD e RMDD raccolti al baseline, a 12 e a 36 mesi: tutti i parametri sono significativamente cambiati nel tempo (ANOVA, $p < .001$). CAL e PPD sono apparsi differenti in maniera statisticamente significativa fra pazienti GTR e EMD, mentre non sono state rilevate differenze significative in termini di RMDD e RVBG.

Per guadagno di CAL e riduzione di PPD si è osservato un miglioramento significativo fra baseline e 12 mesi e fra baseline e 36 mesi in entrambi i gruppi. I valori di RMDD erano significativamente inferiori a 12 e 36 mesi rispetto al baseline (Tabella 3).

I valori di CAL e PPD di entrambi i gruppi hanno mostrato un peggioramento fra 12 e 36 mesi, ma non è stata riscontrata una differenza significativa per gli stessi intervalli in termini di variazione di RMDD e RVBG. Le differenze di risultato fra i due gruppi erano rilevabili solo a livello di CAL e RMDD, confrontando tutti i parametri rilevati a baseline, 12 e 36 mesi (Tabella 4).

DISCUSSIONE

Uno degli obiettivi della terapia parodontale è la ricostruzione dell'attacco andato perduto in pazienti affetti da parodontite. I risultati di questo studio indicano, in accordo con la letteratura, che il trattamento di difetti infraossei profondi sia mediante rigenerazione guidata dei tessuti (Fig. 1) che amelogenine (Fig. 2) può condurre a significative riduzioni della profondità di sondaggio e guadagno di attacco clinico. Questi miglioramenti sono mantenibili per 36 mesi in associazione ad un rigoroso regime di controllo di placca.

Nel presente studio si è ottenuto un guadagno di CAL ad un anno di 2.9 mm nel gruppo test e 2.53 mm nel gruppo controllo; a tre anni di 2.4 mm e 2.0 mm rispettivamente. La riduzione media della profondità di sondaggio dopo 12 mesi era di 3.5 mm per i siti trattati sia con amelogenine che membrane non riassorbibili; dopo 36 mesi era rispettivamente di 3.1 mm e 3.2 mm (Fig. 3).

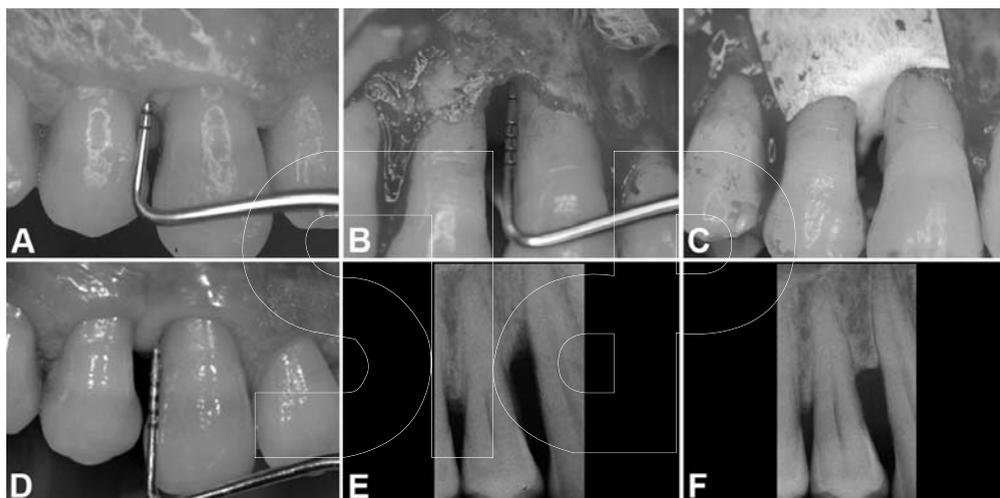


Fig. 1. caso controllo: A) sondaggio pre-operatorio B) difetto dopo degranulazione C) posizionamento della membrana non riassorbibile D) sondaggio a 36 mesi E) rx al baseline F) rx a 36 mesi

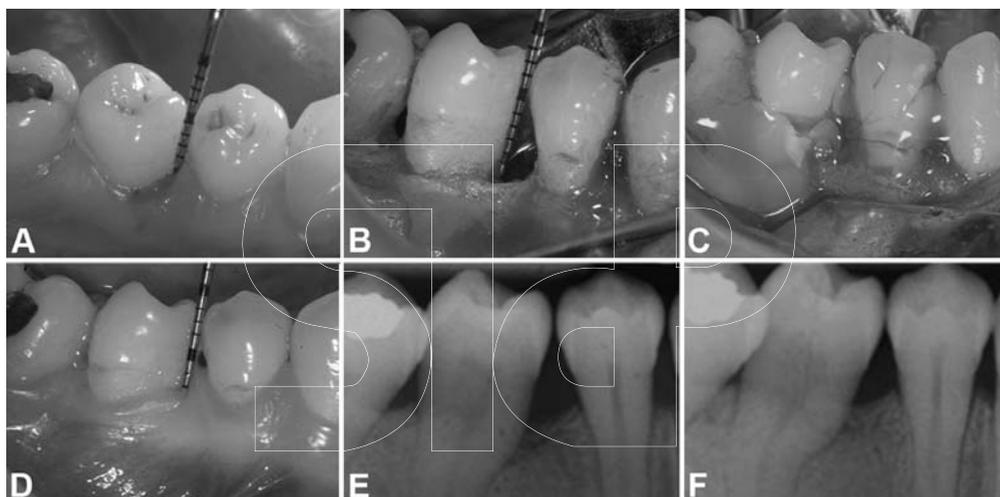


Fig. 2. caso test: A) sondaggio pre-operatorio B) difetto dopo degranulazione C) posizionamento del gel di amelogenine D) sondaggio a 36 mesi E) rx al baseline F) rx a 36 mesi

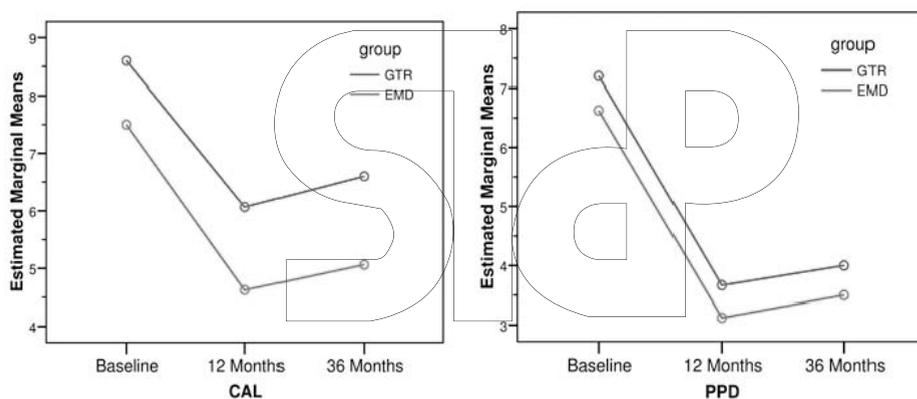


Fig. 3. Variazioni di CAL e PPD al baseline, 12 e 36 mesi

Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in studi clinici condotti con simili protocolli^{7,8,9}: le leggere differenze quantitative sono attribuibili alle diverse morfologie dei difetti al baseline.

La presente ricerca ha dimostrato che i miglioramenti in termini di riduzione di profondità di sondaggio, guadagno di attacco e riempimento osseo all'esame radiografico a seguito di rigenerazione sia mediante proteine della matrice dello smalto che membrane non riassorbibili possono essere mantenuti per un periodo di 3 anni.

I risultati di questo studio hanno rivelato un guadagno di attacco clinico maggiore nel gruppo test: questo può essere spiegato dal fatto che l'utilizzo di amelogenine non richiede una seconda procedura chirurgica, come nel caso della rimozione di una membrana non riassorbibile, senza considerare che la manipolazione dei tessuti a livello intraoperatorio per il posizionamento di una barriera è in grado di limitare l'apporto ematico e la capacità di guarigione della ferita nell'immediato post-operatorio.

Si è apprezzata una differenza statisticamente significativa dei valori di recessione misurati a 36 mesi fra i due gruppi: i siti trattati con amelogenine hanno mostrato minor recessione dei tessuti molli rispetto ai siti trattati con membrane. Questa osservazione trova conferma nelle conclusioni riportate in uno studio analogo (Zucchelli et coll. 2004).

Una seppur limitata perdita di attacco è stata riscontrata per entrambi i gruppi fra 12 e 36 mesi. I dati disponibili in letteratura circa studi comparativi per periodi superiori ai 12 mesi fra differenti procedure rigenerative sono ad oggi molto limitati, ma simili risultati sono riportati da Sculean et coll. in uno studio a 8 anni che

Tabella 1. Indici demografici e anatomici al baseline dei due gruppi

	GTR (n=15)	EMD (n=16)	Total (N=31)
Age			
x ± sd	44.5 ± 8.9	45.4 ± 7.7	45.0 ± 8.2
Range	35-59	37-66	35-66
Gender [N (%)]			
Female	7 (46.7)	10 (62.5)	17 (54.8)
Male	8 (53.3)	6 (37.5)	14 (45.2)
Defect Position [N (%)]			
Maxilla Posterior	7 (46.7)	4 (25.0)	11 (35.5)
Maxilla Anterior	6 (40.0)	9 (56.3)	15 (48.4)
Mandible Posterior	2 (13.3)	3 (18.7)	5 (16.1)
Mandible Anterior	0	0	0

Tabella 2. Indici clinici al baseline dei due gruppi

Parameter	GTR (n=15)	EMD (n=16)	Total (N=31)
(x ± SD, mm)			
CAL	8.6 ± 1.7	7.5 ± 1.3	8.0 ± 1.6
PPD	7.2 ± 1.3	6.6 ± 0.9	6.9 ± 1.1
CEJ-BD	9.1 ± 1.5	8.4 ± 1.0	8.8 ± 1.3
CEJ-BC	4.2 ± 1.1	3.7 ± 0.9	3.9 ± 1.1
IC	4.9 ± 0.9	4.8 ± 0.9	4.8 ± 0.9
RMDD	4.9 ± 1.0	4.8 ± 0.9	4.8 ± 0.9
(n, %)			
PLI	3.0 (20.0)	4.0 (25.0)	7.0 (22.6)
BOP	3.0 (20.0)	4.0 (25.0)	7.0 (22.6)

Tabella 3. Valori di CAL, PPD e riempimento osseo al baseline 12 e 36 mesi

GROUP	PARAMETER	BASELINE	12 MONTHS	36 MONTHS
GTR (n=15)	(x ± sd)			
	CAL	8.6 ± 1.7	6.07 ± 1.4	6.6 ± 1.8
	PPD	7.2 ± 1.3	3.7 ± 0.7	4.0 ± 0.9
	RMDD	4.9 ± 1.0	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.6
	RVBG		2.9 ± 1.2	2.7 ± 1.1
	(%)			
	%-RVBG		57.0 ± 21	53.7 ± 14.3
EMD (n=16)	(x ± sd)			
	CAL	7.5 ± 1.3	4.6 ± 1.4	5.1 ± 1.5
	PPD	6.6 ± 0.9	3.1 ± 0.8	3.5 ± 0.8
	RMDD	4.8 ± 0.9	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.7
	RVBG		2.4 ± 1.1	2.8 ± 0.9
	(%)			
	%-RVBG		50.5 ± 19	58.8 ± 14.9

confrontava amelogenine e membrane riassorbibili nel trattamento di difetti infraossei: era descritta una perdita di attacco fra 1 e 8 anni non statisticamente significativa, sebbene lo studio citato non possedesse un elevato potere statistico a causa del ridotto numero di pazienti trattati. L'utilizzo di riempitivi in associazione alle procedure sopradescritte potrebbe prevenire una perdita di attacco clinico agendo da stabilizzatore del coagulo in guarigione¹⁰.

Tabella 4. Differenze di CAL, PPD lineari e percentuali

		Baseline to 12 Month (Gain)	Baseline to 36 Month (Gain)	12 Month to 36 Month (Los)
GTR	CAL-mm	2.5 ± 1.2	2.0 ± 1.1	-0.5 ± 0.8
	CAL-%	29.0 ± 13.3	23.3 ± 13.8	-8.9 ± 14.3
	PPD-mm	3.5 ± 1.2	3.2 ± 1.1	-0.3 ± 0.6
	PPD-%	48.3 ± 10.3	43.9 ± 12.8	-9.4 ± 18.9
EMD	CAL-mm	2.9 ± 1.4	2.4 ± 1.2	-0.4 ± 1.0
	CAL-%	37.9 ± 17.2	32.8 ± 16.0	-13.5 ± 33.6
	PPD-mm	3.5 ± 1.4	3.1 ± 1.4	-0.4 ± 0.5
	PPD-%	51.7 ± 15.6	46.0 ± 15.9	-14.1 ± 19.7

In conclusione, l'uso di entrambe le procedure rigenerative descritte ha garantito un guadagno di CAL, una riduzione di PPD ed un riempimento osseo radiografico statisticamente significativi nell'osservazione a 36 mesi di difetti infraossei profondi, in pazienti affetti da parodontite avanzata. I siti trattati con amelogenine hanno mostrato una minor recessione media ai controlli post operatori ed un maggior guadagno di CAL.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Periodontology. *Glossary of periodontal terms*; 4th edition Chicago: American Academy of Periodontology 2001: 44.
2. Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodont Rest Dent* 1995; 15: 128-145.
3. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol* 1993; 64: 254-260.
4. Cortellini P, Pini-Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodont Rest Dent* 1999; 19: 589-599.
5. Hammastrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 658-668.
6. Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. The use of barriers membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 833-840.
7. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. Five-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 545-549.
8. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a non-resorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 603-610.
9. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol* 1993; 64: 934-940.
10. Zafiroopoulos G-G, Hoffmann O, Kasaj A, Willershausen B, Weiss O, Van Dyke Th.E. Treatment of Intrabony Defects using GTR and Autogenous Spongiosa alone or Combined with either a HA/-TCP Bone Substitute or a Bovine-Derived Xenograft. A Case Series. *J Periodontol* 2007; 78: 2216-2225.