

# Zastosowanie wybranych środków biologicznych – PRP i rhBMP2 w regeneracji tkanek przyzębia – na podstawie piśmiennictwa

**\*Agata Gieorgijewska, Marcin Kacprzak**

Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Instytut Stomatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Renata Górka

## THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS – PRP AND rhBMP2 IN PERIODONTAL REGENERATION THERAPY – BASED ON LITERATURE

### Summary

Periodontal treatment has been recently amplified with surgical techniques. Depending on the indications, not only resection therapy can be used, but also regeneration therapy, based on implementation of osteoconductive and osteoinductive materials. It enhances bone regeneration as well as prevents the undesirable epithelium proliferation. The range of such materials is very wide and considers autogenic bone implantation as well as xenogenic, allogenic or alloplastic as well as collagen membranes. It is also possible to use biological agents which contain many growth factors, such as PRP and rhBMP-2.

The bibliographical data reveals an important role of PRP on periodontium and bone cells proliferation. The use of PRP together with xenogenic material leads to significant enhancement of clinical periodontal parameters, while the use of PRP in guided tissue regeneration is equivocal.

The recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP2) is mainly used in sinus augmentation. The implementation of rhBMP2 together with bone substitutes or even on collagen sponge leads to formation of proper bone tissue which can be secondarily loaded with implants. It is important to use a right dose of rhBMP2.

It has been shown that the use of biological materials may enhance or even replace classic regeneration techniques.

**Key words:** PRP, rhBMP2, periodontitis

### WSTĘP

Zapalenie przyzębia to choroba aparatu zawieszniowego zęba o wieloczynnikowej etiologii, prowadząca do stopniowej destrukcji dziąsła, cementu korzeniowego, ości oraz kości wyrostka zębodołowego. Oznacza to, iż pacjent zgłaszający się do lekarza z powodu choroby przyzębia wymaga bardzo szerokiej diagnostyki zarówno stomatologicznej, jak i ogólnomedycznej, wieloetapowego i interdyscyplinarnego leczenia, a także regularnych wizyt kontrolnych. Ze względu na wieloczynnikową etiologię i konieczność uwzględnienia w leczeniu praktycznie całego układu stomatognatycznego, postępowanie terapeutyczne powinno być usystematyzowane i przebiegać w trzech fazach: wstępnej, korekcyjnej i podtrzymującej.

Faza wstępna, zwana także przyczynową lub higienizacyjną obejmuje leczenie farmakomechaniczne – terapię zamkniętą, motywację, instruktaż oraz kontrolę higieny jamy ustnej, a także wyeliminowanie czynników ryzyka choroby przyzębia. W efekcie powyższych procedur dochodzi do zminimalizowania stanu zapalnego, a przy współpracy pacjenta także zahamowania utraty przyzęcia łąkotki. Niestety, jedyną postacią choroby przyzębia, która ulega całkowitej remisji po leczeniu wstępnym jest zapalenie dziąsła związane z płytką (z wyjątkiem postaci modyfikowanych przez czynniki ogólne lub przyjmowane leki). Choć w przebiegu lekkiego i średniozaawansowanego zapalenia przyzębia faza przyczynowa daje dobre rezultaty, nie można już mówić o odbudowie biologicznej i funkcjonalnej tkanek

przyzębia. Ponadto, w ciężkiej postaci zapalenia przyzębia utrzymujące się mimo leczenia wstępnego głębokie kieszonki (> 6 mm) uniemożliwiają dokładne usunięcie złogów poddziąsłowych i eliminację stanu zapalnego (1-3). Taki stan kliniczny jest wskazaniem do rozszerzenia terapii zamkniętej o dodatkowe zabiegi chirurgiczne. Dlatego podejmowanie ostatecznych decyzji o przebiegu leczenia periodontologicznego powinno poczekać do zakończenia fazy przyczynowej i ponownej oceny stanu przyzębia pacjenta (4).

Odbudowa struktur przyzębia wymaga powstania 4 tkanek – nabłonka, tkanki łącznej, cementu i kości *de novo* oraz ich połączenia z „jałową” powierzchnią korzenia zęba, co w warunkach jamy ustnej jest znacznie utrudnione. Dodatkowo, mówi się o koncepcji przedziałów tkankowych zakładającej, że ww. tkanki zasiedlają powierzchnię rany „kto pierwszy, ten lepszy”. Proces proliferacji tkanki nabłonkowej jest znacznie szybszy niż pozostałych, powstaje tzw. długi przyczep nabłonkowy. Dlatego też gojenie rany jaką jest oczyszczona kieszonka przyzębna zachodzi przeważnie w procesie tzw. reparacji, a uzyskanie regeneracji w ramach fazy wstępnej lub terapii resekcyjnej jest praktycznie niemożliwe.

Wielu autorów udowadnia częściową odbudowę kości wyrostka zębodołowego i odtworzenie przyczepu łącznotkankowego już po prawidłowo przeprowadzonej fazie przyczynowej (5-8). I choć w wielu przypadkach prowadzi to do znacznej poprawy stanu klinicznego i rökowania, nie można mówić o regeneracji.

Zdecydowanie korzystniejsze od terapii zamkniętej i z powodzeniem stosowane od wielu lat jest wypełnianie ubytków kostnych przy pomocy różnych preparatów. Mogą to być zarówno preparaty autogenne, jak i kości-zastępcze. Preparaty autogenne są najlepiej rokującymi materiałami, mają działanie osteokondukcyjne i praktycznie jako jedyne działanie osteoindukcyjne, niemniej wymagają wykonania dodatkowego zabiegu pobrania materiału kostnego, co znacznie wpływa na dyskomfort pacjenta, możliwość dodatkowych powikłań oraz koszty zabiegu. Znacznie częściej stosowanymi materiałami do wypełniania ubytków kostnych są preparaty kości-zastępcze – allogenne (np. DFDBA), ksenogenne (np. Bio-Oss), a także alloplastyczne. Odbudowa tkanki kostnej po zastosowaniu ww. materiałów nie jest niestety równoznaczna z regeneracją przyzębia. Mimo iż radiologicznie można stwierdzić przyrost tkanki kostnej, a klinicznie spłycenie kieszonki przyzębnej, nie dochodzi do odtworzenia cementu i ozębnej, a połączenie nowopowstałej kości z korzeniem nadal zachodzi poprzez powstanie długiego przyczepu nabłonkowego. Techniką zapobiegającą jego powstawaniu jest sterowana regeneracja tkanek (GTR). Ułożenie błony zaporowej nad oczyszczonym ubytkiem kostnym hamuje wnikanie komórek nabłonka w głąb i umożliwia stopniowe wypełnienie ubytku tkanką kostną (9). Rodzajów błon jest wiele, mogą być stosowane samodzielnie bądź w połączeniu z materiałami kości-zastępczymi, a decyzja o zastosowanych materiałach zależy przede wszystkim od rozległości defektu kostnego.

Autorzy najnowszych doniesień naukowych opisują wzbogacenie technik regeneracyjnych o zastosowanie tzw. środków biologicznych – czynników wzrostu, białek morfogenetycznych, a także komórek macierzystych.

## ŚRODKI BIOLOGICZNE

### Preparat PRP

W latach 90. XX wieku Whitman i wsp. (10) opisali metodę pozyskiwania bogatopłytkowego osocza – w wyniku tromboferezy krwi pobranej od pacjenta i dodania trombiny i jonów wapnia otrzymuje się bogatopłytkowy preparat o konsystencji żelu. Preparat ten zawiera szereg czynników wzrostu, w tym płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), transformujący czynnik wzrostu (TGF 1 i 2), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) oraz czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej (VEGF). Obecność tych i innych czynników wzrostu wpływa na przyspieszenie dojrzałości nowo powstającej tkanki kostnej, a także na jakość gojenia rany pozabiegowej poprzez stabilizację i znacząco lepsze unaczynienie płata i materiału wszczepowego oraz zmniejszenie odczynu zapalnego (11). PRP znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny uwzględniających procesy regeneracyjne kości. Szypuła i wsp. (12) opisują stosowanie preparatu bogatopłytkowego w przewlekłych, opornych na leczenie operacyjne i antybiotykoterapię przypadkach zapaleń kości. Materiał kliniczny opracowano na podstawie leczenia chorych na przewlekłe, ropne zapalenia kości w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej. Doniesienie to potwierdza, że omówione leczenie pourazowego zapalenia tkanki kostnej z użyciem PRP wpływa korzystnie na procesy regeneracji.

Wg Pantou (13) dodanie PRP do hodowli komórek ozębnej wpływa znacząco ( $p < 0,001$ ) na ich proliferację w porównaniu z grupą kontrolną. W periodontologii PRP stosowano do większości zabiegów regeneracyjnych, zarówno samodzielnie na gąbce kolagenowej, jak też jako dodatek do materiału kości-zastępczego i SRT. W zależności od stosowanej techniki w dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można niejednorodne opinie na temat skuteczności PRP.

W doniesieniu Papli i Chen (14) opisano terapię z zastosowaniem PRP, w wyniku której po 52 tygodniach zaobserwowano redukcję PD o 3 mm, odbudowę przyczepu łącznotkankowego 2,2 mm oraz radiologicznie oceniono zwiększenie wysokości kości wyrostka zębodołowego o ok. 3,2 mm. Wielu autorów (15) zwraca uwagę na znamiennej statystycznie poprawę parametrów klinicznych i radiologicznych po zastosowaniu PRP w połączeniu z materiałami wszczepowymi – zarówno kseno- jak i allogenicznymi. W badaniu Dudek, Dominiak i Konopki (11) opisującym metodę leczenia mnogich, zaawansowanych ubytków kostnych w okolicy międzykorzeniowej zębów trzonowych szczęki z wykorzystaniem wszczepu heterogennego Bio-Oss Collagen w połączeniu z PRP autorzy odnotowali spłycenie kieszonek o 47,2% oraz odbudowę przyczepu łącznotkankowego o 23%. Ponadto w 12-miesięcznej obserwacji

wartości wskaźnika całkowitego wypełnienia ubytku w przestrzeniach międzykorzeniowych wykazały zmniejszenie ubytku o 57,8%.

Keles i wsp. (16) opisali znaczącą odbudowę przyzęcza łącznotkankowego po dodaniu PRP do standardowej SRT. Z kolei na podstawie doniesienia Del Fabro i wsp. (17) wywnioskować można, że użycie PRP nie wzmacnia skuteczności leczenia techniką SRT, jak również nie ma istotnego zastosowania w pokrywaniu recesji dziąsłowych i odbudowie ubytków w obrębie furkacji. Wg Goyal i wsp. (18) stosując wyłącznie techniki SRT lub wyłącznie PRP możliwe jest osiągnięcie zbliżonych i znamienych statystycznie efektów w zakresie redukcji głębokości kieszonek i odbudowy przyzęcza łącznotkankowego.

### Preparat rhBMP

Białka morfogenetyczne kości – czynniki wzrostu należące do rodziny TGF B indukując różnicowanie prekursorów osteoblastów i zwiększając aktywność fosfatazy zasadowej biorą udział w regulacji wzrostu i różnicowania tkanki kostnej. Są także chemoatraktantami dla komórek mezenchymy (19). W obiegu klinicznym stosuje się dwie odmiany ludzkich rekombinowanych BMP – 2 i 7 (20). O ile w latach 80. i 90. XX wieku skuteczność rhBMP oceniano głównie na podstawie badań *in vitro* i na zwierzętach, ostatnia dekada przyniosła wiele klinicznych doniesień opisujących stan podłoża kostnego po zastosowaniu białek morfogenetycznych kości, a zwłaszcza rhBMP2, jednak większość z nich odnosi się głównie do zabiegu podniesienia dna zatoki szczękowej. Nośnikiem rhBMP2 najczęściej jest gąbka kolagenowa (ACS) lub materiał kościozastępczy, niemniej większość autorów skłania się ku stosowaniu samego rhBMP na nośniku kolagenowym bez dodatkowych materiałów wszczepowych otrzymując równie zadowalające wyniki. U 12 pacjentów Boyne i wsp. (21) uzyskali średnią augmentację dna zatoki szczękowej na poziomie ok 8,51 mm, co umożliwiło wszczepienie u 11 pacjentów implantów, a badania histologiczne potwierdziły właściwą jakość nowopowstałej, indukowanej rhBMP2 tkanki kostnej. Triplett i wsp. (22) porównali technikę augmentacji przy użyciu samego wszczepu autogenego i samego rhBMP2 uzyskując bardzo obiecujące wyniki – nowopowstała tkanka była porównywalna w obu grupach, bez różnic w obrazie histologicznym, przy czym po 6 miesiącach od zabiegu gęstość kości indukowanej rhBMP2 była znacząco wyższa. Ponadto, w przypadku pacjentów, u których zastosowano czynnik wzrostu leczenie implantologiczne było zakończone sukcesem w 82% (199 z 241 wszczepionych implantów), porównywalnie do grupy pacjentów z przeszczepem autogenym kości (80% – 201 z 251). W przytaczanych powyżej doniesieniach autorzy nie wspominają o żadnych szczególnych powikłaniach, efektach ubocznych ani odchyleniach w badaniach ogólnych krwi, dolegliwości pozabiegowe dotyczyły przede wszystkim umiarkowanego bólu i obrzęku związanych z procedurą chirurgiczną. Niektó-

rzy autorzy wspominają o miejscowych powikłaniach, takich jak resorpcja korzenia lub ankyloza, zaobserwowanych w badaniach na zwierzętach (23).

Ciekawym aspektem stosowania rhBMP2 jest fakt, iż nie bez znaczenia pozostaje użyta dawka preparatu. Boyne, Nevins i wsp. (24) porównali 3 drogi aplikacji rhBMP2 – na nośniku kolagenowym w dawce 0,75mg/mL, na nośniku kolagenowym w dawce 1,50 mg/mL oraz z kością autogenną. Po 4 miesiącach od zabiegu wysokość kości wyrostka zębodołowego była porównywalna we wszystkich grupach, jednak szerokość kości w wymiarze policzkowo-językowym była znacząco różna z prawie dwukrotną przewagą rhBMP2 i kości autogennej nad rhBMP na nośniku kolagenowym. Z kolei największą gęstość kości uzyskano po użyciu rhBMP z kością autogenną i rhBMP na nośniku kolagenowym w większej dawce, wartości dla rhBMP w mniejszej dawce były znacząco niższe.

Przeprowadzone badania z udziałem czynników wzrostu pokazują, że rhBMP2 może być alternatywą dla dotychczas stosowanych materiałów wszczepowych – autogenych, niwelując konieczność rozszerzania zabiegu o miejsce biorcze, ksenogenych i SRT – stanowiąc alternatywę dla drogich materiałów, których zastosowanie ze względu na anatomie i lokalizację ubytków kostnych nie zawsze jest możliwe lub niesie ze sobą duże ryzyko niepowodzenia.

W dostępnym piśmiennictwie większość badań dotyczy stosowania białek morfogenetycznych kości w augmentacji dna zatoki szczękowej. Z uwagi na obiecujące wyniki należałoby poświęcić więcej uwagi możliwościom zastosowania rhBMP w regeneracji defektów kostnych, międzykorzeniowych i pokrywaniu recesji. □

### Piśmiennictwo

1. Kawanami M, Sugaya T, Kato S et al.: Efficacy of an ultrasonic scaler with a periodontal probe-type tip in deep periodontal pockets. *Adv Dent Res* 1988; 2: 405-410.
2. Sherman PR, Hutchens LH Jr, Jewson LG et al.: The effectiveness of subgingival scaling and root planing. I. Clinical detection of residual calculus. *J Periodontol* 1990; 61: 3-8.
3. Sherman PR, Hutchens LH Jr, Jewson LG: The effectiveness of subgingival scaling and root planing. II. Clinical responses related to residual calculus. *J Periodontol* 1990; 61: 9-15.
4. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH: *Periodontologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
5. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F et al.: A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29 (Suppl. 3): 92-102.
6. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P et al.: Effects of a single topical doxycycline administration adjunctive to mechanical debridement in patients with persistent/recurrent periodontitis but acceptable oral hygiene during supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2012; 39(5): 475-482.
7. Cobb CM: Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996; 1: 443-490.
8. Drisko CH: Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2001; 25: 77-88.
9. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P et al.: Healing of intra-bony defects following treatment with a composite bovine-derived xenograft (Bio-Oss Collagen) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide PERIO). *J Clin Periodontol* 2005; 32: 720-724.
10. Whitman DH, Berry RL, Schimmele SR et al.: Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55(11): 1294-1299.

11. Mierza-Dudek D, Dominiak M, Konopka T: Ocena leczenia zaawansowanych ubytków międzykorzeniowych zębów trzonowych szczęki autogenną masą płytkową w połączeniu z wszczepem heterogennym – badania wstępne. *Dent Med Probl* 2006; 43, 4: 511-518. 12. Szypuła J, Kędziora J: Zastosowanie preparatu bogatopłytkowego w leczeniu przewlekłych zapaleń kości. *Pol Merk Lek* 2009; 27, 158: 132-135. 13. Pantou AL, Markopoulou CE, Dereka XE et al.: The effect of platelet-rich plasma (PRP) combined with a bone allograft on human periodontal ligament (PDL) cells. *Cell Tissue Bank* 2012; 1: 81-88. 14. Papli R, Chen S: Surgical treatment of intrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable barrier membrane: a prospective case series. *Journal of Periodontology* 2007; 78: 185-193. 15. Trombelli L, Farina R: Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 117-135. 16. Keles GC, Cetinkaya BO, Albayrak D et al.: Comparison of platelet pellet and bioactive glass in periodontal regenerative therapy. *Acta Odontologica Scandinavica* 2006; 64: 327-333. 17. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R: Is Platelet Concentrate Advantageous for the Surgical Treatment of Periodontal Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology* 2011; 82, 8: 1100-1111. 18. Wikesjö UME, Qahash M, Huang YH et al.: Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations – clinical implications. *Orthodontics & Craniofacial Research* 2009; 12: 263-270. 19. Kacprzak M, Kowalski J: Rola BMP-7 (rh-OP1) w leczeniu regeneracyjnym przyzębia na podstawie piśmiennictwa. *Nowa Stomatologia* 2000; 1-2: 36-38. 20. 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* 1997; 17(1): 11-25. 21. Triplett RG, Nevins M, Marx RE et al.: Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(9): 1947-1960. 22. Sorensen RG, Wikesjö UM, Kinoshita A, Wozney JM: Periodontal repair in dogs: evaluation of a bioresorbable calcium phosphate cement (Ceredex) as a carrier for rhBMP-2. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31 (9): 796-804. 23. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE et al.: De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(12): 1693-1707.

nadesłano: 19.10.2012

zaakceptowano do druku: 14.12.2012

*Adres do korespondencji:*

*\*Agata Gieorgijewska*

*Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM*

*ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa*

*tel: +48 (22) 502 20 36*

*e-mail: a.gieorgijewska@gmail.com*