

Osteoinduktive Substanzen und Faktoren in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

1. Ziel des Einsatzes von osteoinduktiven Substanzen in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Das Ziel des Einsatzes von osteoinduktiven Substanzen in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist die positive Beeinflussung natürlicher Heilungsvorgänge der Hartgewebe und insbesondere der Ersatz der autologen Knochenspende bei Operationen zur Knochenregeneration. In der zahnärztlichen Implantologie können osteoinduktive Substanzen mit dem Ziel der Verbesserung oder Beschleunigung der Osseointegration von Implantaten oder mit dem Ziel des Aufbaus oder der qualitativen Verbesserung des Alveolarknochenlagers eingesetzt werden.

2. Definitionen

Osteoinduktion ist die de novo Bildung von Knochen aus pluripotenten Reservezellen (Stammzellen), die ubiquitär im perivaskulären Bindegewebe und im Knochen vorkommen und die unter bestimmten Bedingungen durch morphogene Faktoren aktiviert werden. Zu diesen morphogenen Faktoren zählen die Bone Morphogenetic Proteins (BMP). Definitionsgemäß muss eine osteoinduktive Substanz eine ektope Knochenneubildung, also eine Induktion von Knochengewebe an einem extraskelletalen Ort, bewirken.

3. Substanzen

3.1 Allogene und xenogene Knochenmatrixprodukte mit möglicher osteoinduktiver Potenz (DFDBM)

BMP kommen bei Menschen und Tieren in der Knochengrundsubstanz vor und können in Medizinprodukten therapeutisch nutzbar gemacht werden. Knochenmatrix besteht

aus der organischen und der mineralischen Substanz. BMP sind im organischen Anteil enthalten. BMP sind über Speziesgrenzen hinweg strukturverwandt, so dass BMP von Rindern und anderen Säugetieren, wie auch dem Menschen, eine osteoinduktive Wirkung entfalten können.

Wenn Knochenmatrix entfettet, (teil-)demineralisiert und gefriergetrocknet wird, hat die zurückbleibende organische Knochengrundsubstanz unter geeigneten Gewebebedingungen osteoinduktive Eigenschaften [1]. Der international gültige Ausdruck für ein derartiges Material ist DFDBA oder DFDBM (demineralized freeze-dried bone allograft oder -matrix). Zusatzbehandlungen, beispielsweise durch Enzyme, Oxidantien oder osmotisch wirksame Substanzen sollen die Antigenität der enthaltenen organischen Substanzen des Spendergewebes mindern. DFDBM ist in Deutschland sowohl von menschlicher Herkunft (allogene Knochentransplantate) als auch von tierischer Herkunft (xenogene Knochentransplantate) als Medizinprodukt für die zahnärztliche Implantologie zugelassen und kommerziell erhältlich. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Präparate von HIV seronegativen menschlichen Spendern aus Knochenbanken und von ausgewählten BSE freien Rinderherden. Es dürfen nur zugelassene Medizinprodukte in der ZMK eingesetzt werden. Aufgetretene Nebenwirkungen einer Anwendung sind nach der Medizinproduktesicherheitsplanverordnung (MPSV) vom 24. Juni 2002 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu melden.

In präklinischen und klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von DFDBM in der Behandlung von Parodontal- oder Knochendefekten als Alternative zum autologen Knochentransplantat unter bestimmten Bedingungen nachgewiesen werden [2]. Vergleichsstudien konnten aber in implantologischen [3, 4] und parodontologischen Indikationen [5] keinen signifikanten Vorteil gegenüber anorganischen Knochenersatzmaterialien nachweisen.

Die Konzentration von natürlichen BMP in DFDBM und damit die klinisch applizierten Dosen liegen bei etwa 1 µg pro Gramm Substanz [6].

Weil DFDBM-Produkte körperfremde organische Verbindungen entweder allogener (menschlicher) oder xenogener (tierischer) Herkunft enthalten, besteht eine Möglichkeit einer nicht-ausreichenden Inaktivierung von Infektionserregern. Die DFDBM können unter Umständen beim Empfänger eine immunologische Reaktion auslösen. Eine vollständige Inaktivierung von Krankheitserregern und ein vollständiger Ausschluss immunologischer Wechselwirkungen ist deshalb so schwierig, da die Herstellungs- und Sterilisationsprozesse so ausgelegt werden, dass die Aktivität und strukturelle Integrität der morphogenen Knochenproteine (BMP) weitgehend bewahrt bleibt. Übertragungen viraler [7] und bakterieller Infektionen [8] durch konservierte allogene Knochentransplantate wurden aus der Orthopädie berichtet, sind aber in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde bislang nicht publiziert worden. Bei Anwendung von DFDBM am Patienten muss aber über diese Risiken und die Möglichkeit von Alternativen aufgeklärt werden.

3.2 Osteoinduktive Proteinkomplexe und aufgereinigte natürliche BMP

Wenn DFDBM zermahlen und mit bestimmten Lösungsmitteln behandelt wird, können lösliche Knochenproteine (Kollagene und andere Strukturproteine sowie Wachstums- und Differenzierungsfaktoren und deren Fragmente) aus der Matrix herausgelöst werden. Zurück bleibt dann die inaktivierte Knochenmatrix (international: inactivated collagenous bone matrix ICBM), die aufgrund des Fehlens der BMP keine osteoinduktiven Eigenschaften mehr besitzt und überwiegend aus Kollagen Typ I besteht. Die in Lösung befindlichen Proteine enthalten unter anderem die BMP. Das Lyophilisat der die löslichen Knochenproteine enthaltenden wässrigen Lösung wird als osteoinduktiver Komplex bezeichnet. Osteoinduktive Komplexe tierischer Herkunft (aus speziellen Rinderherden) sind in Deutschland für die Zahnheilkunde als Medizinprodukt zugelassen und kommerziell erhältlich. Eine Variante dieser Produkte wird mit Antibiotikumzusatz (Teicoplanin) zur Behandlung infektiöser Knochenläsionen vertrieben.

Präklinische tierexperimentelle Daten belegen eine initiale Beschleunigung der Knochenregeneration in relevanten Defekttypen [9-12], deren klinische Relevanz bisher

noch offen ist. Es wurden bisher mehrere klinische Fallberichte zur Anwendung dieser Produkte in verschiedenen Zeitschriften vorgestellt [13].

Klinische Daten, die einen nachweisbaren klinischen Vorteil gegenüber nicht osteoinduktiven Materialien in der Zahnheilkunde belegen, liegen bisher nicht vor. Die Konzentration und Aktivität der wichtigsten BMP in derartigen Proteinkomplexen und die genaue Zusammensetzung des Gemisches wurden bislang nicht offen gelegt. Über mögliche immunogene Wirkungen dieser xenogenen Proteingemische sind derzeit keine Daten zugänglich. Sensibilisierungen sind bei wiederholter Anwendung bislang nicht beschrieben worden. Ob bei wiederholten Anwendungen dieser Medizinprodukte eine erhöhte Immunantwort des Empfängers zu erwarten ist, ist bisher in der Zahnmedizin jedoch nicht untersucht worden. Toxische Wirkungen, systemische Nebenwirkungen oder eine reproduktive Toxizität sind bislang nicht bekannt.

Bei Anwendung am Patienten muss über mögliche Risiken und die verfügbaren Alternativen aufgeklärt werden.

3.3. Rekombinante humane BMP

Rekombinante humane BMP (rhBMP) können technisch durch molekulare Klonierung in Zellkulturen und nachfolgende Reinigungsverfahren hergestellt werden. Sie haben dann einen hohen pharmakologischen Reinheitsgrad und eine naturidentische Aminosäuresequenz aber nicht zwangsläufig eine naturidentische Tertiärstruktur. Bisher haben rhBMP-2 und rhBMP-7 aufgrund ihrer ausgeprägten osteoinduktiven Wirkung kommerzielle Bedeutung erlangt. Präklinische und klinische experimentelle Daten sprechen für die osteoinduktive Wirksamkeit der rekombinanten humanen BMP, wenn auch am Menschen höhere Dosen benötigt wurden als bei Versuchstieren [14]. Beide Substanzen sind derzeit in Europa nicht für die Zahnheilkunde, sondern nur für ausgewählte Indikationen in der Orthopädie als Arzneimittel zugelassen, wobei jeweils ein Kollagenträger tierischer Herkunft verwendet wird. Die kollagenen Trägersubstanzen haben in der Wunde keine Eigenstabilität und werden schnell und vollständig resorbiert. Die derzeit zugelassene Dosierung liegt bei 3,5 mg (rhOP-1) beziehungsweise 3 bis 12 mg (rhBMP-2) pro Anwendung. Zur Sicherheit von rhBMP-7 und rhBMP-2 liegen

aufgrund der Voraussetzungen zur Zulassung als Arzneimittel umfangreiche Daten vor. Das Sicherheitsprofil dieser Präparationen wird aufgrund von Tierversuchen und aufgrund der klinischen Anwendungen in der orthopädischen Literatur als sehr gut eingeschätzt [15]. Es sind jedoch auch lokale Nebenwirkungen wie ungenügendes oder überschießendes Knochenwachstum und Knochenresorptionen beschrieben worden. Es liegen keine Hinweise auf eine humane reproduktive Toxizität und Kanzerogenität vor [15]. Es wurde jedoch nach klinischer Anwendung über transiente Antikörperbildungen gegen die xenogenen Kollagenträgermaterialien und gegen rhBMP-2 in 0,7 % und gegen rhOP-1 in 38 % der behandelten Patienten berichtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit offen [15]. Die Anwendung von rhBMP am Patienten in zahnmedizinischen Indikationen ist derzeit mit der Ausnahme von einzelnen Anwendungen im Rahmen klinischer Heilversuche und in zugelassenen klinischen Studien nicht gestattet. Diese Studien unterliegen u.a. dem Nachweis eines Ethikvotums und einer Genehmigung durch die zuständigen Behörden.

Literatur

1. Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, Carnes DL Jr, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD: Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. J Periodontol 69: 470 (1998)
2. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC: The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. Ann Periodontol 8:227 (2003)
3. Valentini P, Abensur DJ: Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results. Int J Oral Maxillofac Implants 18: 556 (2003)

4. Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol* 73:94 (2002)
5. Bowen JA, Mellonig JT, Gray JL, Towle HT: Comparison of decalcified freeze-dried bone allograft and porous particulate hydroxyapatite in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 60):647 (1989)
6. Blum B, Moseley J, Miller L, Richelsoph K, Haggard W. Measurement of bone morphogenetic proteins and other growth factors in demineralized bone matrix. *Orthopedics* 27:161 (2004)
7. Schrott HE, Regel G, Kiesewetter B, Tscherne H: HIV-Infektion durch kältekonservierte Knochentransplantate. *Unfallchirurg* 99: 679-684 (1996)
8. Kainer MA, Linden JV, Whaley DN, Holmes HT, Jarvis WR, Jernigan DB, Archibald LK: Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts. *N Engl J Med.* 350: 2564 (2004)
9. Arzt T, Maschtowski J, Merten HA, Wimmer FM, Schmidt KH: Sinuselevation durch Osteoneogenese mittels eines osteoinduktiven Proteinkomplexes. *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie* 12: 5-(1996)
10. Feifel H, Schmitz HJ, Albert-Deumilch ,J, Wimmer FM, Schmidt KH: Knöcherne Integration porösen korallinen Hydroxylapatits nach Beschichtung mit einem osteoinduktiven Proteinkomplex. *Z Zahnärztl Implantol* 10: 89 (1994)
11. Hürzeler MB, Wenig D, Kohal R, Schüpbach P, Schmidt KH: Neues knocheninduzierendes Biomaterial (BIC) zur Behandlung der Periimplantitis. *Z Zahnärztl Implantol* 13, 103 (1997)
12. Schlegel KA, Kloss FR, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Wiltfang J: Bone conditioning to enhance implant osseointegration: an experimental study in pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 18: 505 (2003)
13. Briant R: Interne und externe Sinusaugmentation mit einem knocheninduzierenden Kollagen-Lyophilisat. *Implantologie Journal* 3: 40 (2001)

14. Mc Kay B, Development of the first commercially available recombinant human BMP. In Vukicevic S, Sampath KT Bone Morphogenetic Proteins. Birkhäuser, Basel 2004, p163.
15. Poynton AR, Lane JM: Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine. Spine. 27(Suppl 1): 40 (2002)

Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK, der Deutschen Gesellschaft für Implantologie (DGle.V.) und der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie innerhalb der DGZMK.
Autoren: H. Terheyden, J. Becker

Version 1.0
DZZ 10/2006

© DGZMK