



MASSON

Ricevuto il:

18 luglio 2008

Accettato il:

13 febbraio 2009

Disponibile online:

23 settembre 2009

Valutazione dell'uso di un biomateriale nel trattamento dei difetti parodontali infraossei

A comparative clinical evaluation of a biomaterial in the treatment of intrabony periodontal defects

F. Briguglio^{a,*}, G. Isola^a, M. Lapi^b, R. Briguglio^c, E. Briguglio^a^a Dipartimento di Odontostomatologia, Università degli Studi di Messina^b Libero professionista, Messina^c Dipartimento di Odontostomatologia, Insegnamento di Parodontologia, Università degli Studi di Messina**Parole chiave:**

Difetti parodontali
infraossei
Biopolimeri
PLGA
Rigenerazione
parodontale
Parodontite cronica
dell'adulto

Key words:

Intrabony periodontal
defects
Biopolymers
PLGA
Periodontal regeneration
Chronic periodontitis

***Autore di riferimento:**

fra.briguglio@alice.it

(F. Briguglio)

Riassunto

Obiettivi: Valutare l'efficacia del PLGA, biomateriale alloplastico originato dalla polimerizzazione dell'acido polilattico e poliglicolico, nei difetti parodontali infraossei.

Metodi: Il metodo di valutazione usato è rappresentato dal test *t* di Student, confrontando in base ai valori di PPD e CAL e alla Rx siti test e siti controllo (trattati con la chirurgia a lembi tradizionale) nello stesso paziente.

Risultati: La nostra sperimentazione ci ha permesso di verificare la capacità osteoconduttiva del materiale in esame, un effettivo guadagno di attacco clinico accompagnato da ricrescita ossea (documentata radiograficamente) e l'assenza di complicanze.

Conclusioni: Le tecniche rigenerative in parodontologia permettono di conseguire una riduzione della profondità della tasca parodontale, determinando così la piena guarigione dei tessuti di supporto del dente. Per raggiungere un risultato predicibile e di alto livello, l'odontoiatra deve effettuare un esame critico delle varie opzioni terapeutiche, sfruttando e rendendo al meglio ogni caratteristica del singolo biomateriale che intende usare.

© 2009 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy of PLGA, an alloplastic biomaterial obtained by polymerization of polylactic and polyglycolic acid in intrabony periodontal defects.

Methods: PPD, CAL and Rx images were evaluated with the Student's *t* test to compare test sites and control sites (treated with traditional flap surgery) in the same patient.

Results: The study allowed to assess the osteoconductive ability of the material used, the effective healing of intrabony defects associated with radiographically documented bone regrowth, and absence of complications.

Conclusions: Regenerative techniques in periodontology allow to reduce the depth of the periodontal pocket, thus leading to the complete recovery of supporting tissues. In order to obtain successful and predictable results, clinicians must choose very carefully among the various treatment options available, making the most of any characteristics of the biomaterial chosen.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

CLINICAL IMPLICATIONS

Per conseguire un adeguato volume osseo al termine del trattamento non si può prescindere dalla considerazione di alcuni fattori quali la qualità, la quantità e il riassorbimento residuo in fase di guarigione del sito chirurgico. In questo studio viene valutata l'efficacia del PLGA, biomateriale alloplastico, nei difetti parodontali.

In order to obtain an adequate bone volume at the end of treatment, the clinicians should take into consideration some factors, such as bone quality, quantity and residual reabsorption during bone healing. In this study the authors evaluate the efficacy of an alloplastic biomaterial (PLGA) in the treatment of periodontal defects.

Introduzione

Grazie ai progressi raggiunti nell'ambito delle tecniche rigenerative, la terapia parodontale si avvale sempre più dell'apporto fornito dai biomateriali. La letteratura è ricca di lavori che dimostrano come i problemi parodontali possano coinvolgere anche il 50% della popolazione adulta [1,2]. In particolare, le lesioni di tipo angolare possono portare alla perdita dell'elemento dentario nel 46% dei casi con difetti di forcazioni di grado 2 e nel 68% dei casi con difetti di grado 3 [3]. Nella scelta tra i vari biomateriali presenti in commercio entrano in gioco numerosi fattori, come il costo biologico, lo stress chirurgico, le eventuali difficoltà legate al sito di prelievo, la morbilità postoperatoria, la diminuzione dei tempi di guarigione, la reperibilità e la percentuale di materiale che residua al termine del processo di neoapposizione ossea. Negli ultimi anni è stata avviata un'attenta analisi dei biomateriali, finalizzata a studiare e a comprendere le caratteristiche strutturali e il comportamento nel tessuto. Già Hench e Paschall [4] nel 1972 avevano riconosciuto l'importanza di uno studio sul comportamento dei biomateriali e sulla loro interazione con il tessuto vivente. I biomateriali, quando impiantati, non devono provocare né reazioni infiammatorie né incomplete integrazioni con il tessuto [5]. Devono essere inoltre osteoconduttivi per guidare la guarigione del sito trattato secondo i normali canoni di formazione del tessuto osseo [6]. L'obiettivo in questo settore è stata la ricerca di biomateriali validi per la rigenerazione a medio e a lungo termine.

Il nostro studio ha l'obiettivo di dimostrare come il PLGA (copolimero dell'acido poliglicolico e polilattico) possa essere usato con predicibilità nella terapia chirurgica dei difetti infraossei. A tale scopo è stato adottato un protocollo clinico-comparativo prospettico randomizzato che ha preso in considerazione nello stesso paziente siti test e siti controllo.

Materiali e metodi

Il PLGA, copolimero sintetico originato dalla polimerizzazione tra l'acido L-polilattico e L-polglicolico, è stato adottato in campo odontoiatrico con impiego particolare in chirurgia rigenerativa. Esso esercita, come tutti i materiali di origine alloplastica, la funzione di *scaffold*, permettendo la migrazione cellulare e la ricrescita tissutale [7]. Fornisce un supporto temporaneo e un adeguato nutrimento per il tessuto osseo neoformato [8] poiché è caratterizzato da una struttura superficiale porosa che permette l'attività cellulare e l'angiogenesi, senza le quali il processo di guarigione non potrebbe avere luogo [9]. Commercializzato sotto tre forme (granulare, blocchetto e gel), una volta introdotto nel sito da trattare segue una via di degradazione idrolitica, in base alla quale vengono prodotti L-glicolato, L-lattato e ATP che sarà utile al processo di neoformazione ossea [10]. I due polimeri vengono usati nelle diverse miscele, ma quella in proporzione 1:1 ne potenzia la biocompatibilità [11]. Numerosi studi condotti su animali hanno dimostrato che a 2-4 mesi dall'innesto si osserva la formazione di tessuto osseo lamellare mineralizzato con buona

presenza di proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) endogene, che condizionano il processo osseo rigenerativo [12–14].

Oggetto del nostro studio è stato un gruppo di 13 pazienti affetti da parodontite cronica dell'adulto che presentavano anamnesi generale negativa per malattie sistemiche, gravidanza e uso regolare di farmaci. Sono stati selezionati siti che presentavano un difetto interprossimale di tipo angolare a tre pareti profondo almeno 6 mm, con assenza di coinvolgimento della forcazione, carie, restauri debordanti e lesioni periapicali.

È stato condotto uno studio comparativo randomizzato della durata di 12 mesi. Il protocollo prevedeva sedute di preparazione iniziale prechirurgiche che avevano come finalità il raggiungimento, nei pazienti selezionati, di adeguati livelli di igiene e di un PI (*Plaque Index*) medio uguale o inferiore a 1.

Nella fase di mantenimento successiva alla preparazione iniziale sono stati esclusi cinque pazienti in quanto non avevano risposto adeguatamente alle fasi di richiamo e di motivazione e non raggiungevano adeguati standard di igiene orale (presentavano infatti un $PI > 1$); il numero totale dei pazienti è stato così ridotto a otto. In ognuno di essi è stato scelto un difetto verticale (sito test), trattato mediante PLGA in granuli, e un sito controllo, trattato con la chirurgia a lembi senza impiego di materiali da innesto. Si è proceduto alla randomizzazione per sorteggio affinché si potesse scegliere quale fosse il sito test e il sito controllo nello stesso paziente.

Le misurazioni sono state rilevate a 3, 6 e 12 mesi mediante sonda parodontale standard (UNC 15, HU-Friedy, Chicago, IL, USA) valutando:

- Profondità di sondaggio (PPD)
- Livello di attacco clinico (CAL)
- Sanguinamento al sondaggio (BOP)

Inoltre, sono state eseguite radiografie preoperatorie e a distanza di 3, 6 e 12 mesi, utilizzando radiografie endorali grazie alle quali è stato possibile avere certezza dell'eliminazione delle componenti verticali e dell'effettivo riempimento dei difetti intraossei.

Procedura chirurgica

Per l'esposizione della tecnica abbiamo deciso di scegliere dalla coorte un caso limite. Un paziente di 48 anni, di sesso maschile, presentava, nel quadro

di una parodontite cronica generalizzata, due difetti infraossei: uno sulla superficie mesiale dell'elemento 2.1 della profondità di 6 mm (*figg. 1, 2*) e un altro sulla superficie mesiale del 1.6 della profondità di 9 mm (*figg. 3, 4*). Dopo somministrazione di articaina con vasocostrittore, si è proceduto nel sito controllo con l'elevazione del lembo a spessore totale mediante lembo di Widman modificato [15] e nel

Fig. 1



Fig. 1

Caso controllo – Rx endorale preoperatoria.

Fig. 2



Fig. 2

Caso controllo – Sondaggio preoperatorio 6 mm.

Fig. 3

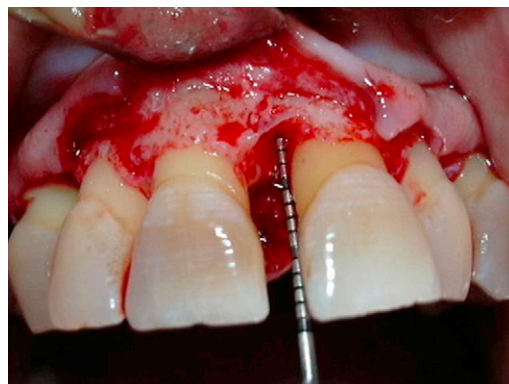


Fig. 3

Caso controllo – Sondaggio intraoperatorio, esposizione e decontaminazione del sito.

Fig. 4

Caso controllo – Rx di conferma a 12 mesi.

Fig. 5

Caso test – Rx endorale preoperatoria.

Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Caso test – Esposizione chirurgica e sondaggio intraoperatorio 9 mm.

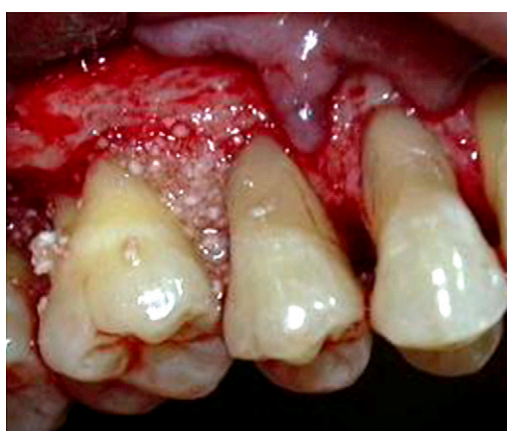
Fig. 6



Fig. 7

Fig. 7

Caso test – Applicazione PLGA in granuli.



sito test con l'elevazione del lembo mediante tecnica di preservazione della papilla semplificata [16]. Il tessuto di granulazione è stato rimosso mediante curettaggio e decontaminata la radice con scaler ultrasonici. La procedura chirurgica ha previsto nel sito test il trattamento della lesione con PLGA in granuli (SINTbone®, Ghimas SpA, Casalecchio di Reno, Italia) (fig. 5). Il materiale è stato applicato dopo lavaggio con soluzione fisiologica sterile fino a ricoprire totalmente il difetto. L'innesto è stato posizionato e adattato al sito ricevente privo di dispositivi di supporto o fissazione, richiudendo il lembo senza alcuna tensione tramite suture a punti staccati, usando fili da sutura sintetici non riassorbibili (Vicryl intrecciato

4/0). Nei siti controllo, invece, non è stato utilizzato alcun materiale da innesto (fig. 6). Successivamente, i pazienti sono stati inclusi in un regime terapeutico con somministrazione di 2 g/die di amoxicillina e acido clavulanico per una settimana e sciacqui con collutorio a base di clorexidina gluconato allo 0,2% due volte al giorno per due settimane.

Risultati

I risultati monitorati a 3, 6 e 12 mesi hanno confermato la biocompatibilità, la maneggevolezza e l'atossicità del prodotto, confermando la completa

guarigione dei difetti (figg. 7, 8). Per analizzare i dati dello studio è stato eseguito il confronto mediante test *t* di Student fra il sito test e il sito controllo di ogni paziente, mentre per la valutazione al baseline, a 3, 6 e 12 mesi sono stati considerati i parametri PPD e CAL. In base all'esame clinico, in nessuno dei pazienti trattati si sono verificate reazioni indesiderate quali sintomatologie algiche, fenomeni edematosi o suppurazione. Prendendo in considerazione i valori del PPD abbiamo ottenuto tra casi controllo e casi test un miglioramento pari al 3,1% a favore di questi ultimi, dimostrando quindi che non vi è una differenza significativa e che i risultati sono sovrapponibili. Risultati significativi ($p < 0,05$) si sono invece ottenuti per quanto riguarda il CAL (tabelle I, II).

Fig. 8



Fig. 8

Caso test – Rx di conferma a 12 mesi.

TABELLA I – SITI CONTROLLO

Paziente n.	PPD Preoperatorio	PPD Dopo 12 mesi	PPD Differenza (mm)	CAL Preoperatorio	CAL Dopo 12 mesi	CAL Differenza (mm)
1	6	3	3	6	5	1
2	8	3	5	7	4	3
3	6	4	2	7	8	-1
4	6	3	3	8	9	-1
5	6	3	3	9	9	0
6	6	3	3	7	4	3
7	12	4	8	13	8	5
8	6	3	3	8	6	2
Media	7	3,25	3,75	8,12	6,62	1,5
DS*	2	0,43	1,78	2,11	2,59	2

*Deviazione standard.

TABELLA II – SITI TEST

Paziente n.	PPD Preoperatorio	PPD Dopo 12 mesi	PPD Differenza (mm)	CAL Preoperatorio	CAL Dopo 12 mesi	CAL Differenza (mm)
1	6	3	3	6	4	2
2	7	6	1	8	6	2
3	6	3	3	7	3	4
4	7	4	3	7	4	3
5	9	5	4	10	6	4
6	7	3	4	10	6	4
7	9	4	5	10	6	4
8	8	3	5	8	4	4
Media	7,37	3,87	3,5	8,25	4,87	3,38
DS*	1,76	1,27	1,56	1,78	1,78	1,24

*Deviazione standard.

In tutti i casi in cui era avvenuta, la rigenerazione è stata inoltre confermata dall'esame radiografico, grazie al quale è stato possibile evidenziare l'avvenuto riempimento dei difetti e l'eliminazione delle componenti verticali, senza peraltro aver effettuato valutazioni di carattere quantitativo.

Conclusioni

La nostra personale esperienza nell'utilizzo del PLGA ha evidenziato come il trattamento con il biomateriale abbia apportato un miglioramento quantificabile attorno al 3,1% rispetto ai siti trattati con metodiche di chirurgia a lembi tradizionale, conducendo inoltre a considerevoli riduzioni della profondità al sondaggio e guadagno di attacco clinico. Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in studi clinici similari [17, 18], con eventuali differenze attribuibili alla diversa morfologia del difetto al baseline. Il guadagno maggiore di PPD e CAL nei siti trattati con PLGA può essere chiarito dalle caratteristiche del materiale quale mantentore di spazio [19]; con la sua caratteristica piccola massa e grande superficie porosa, permette a osteociti e osteoblasti di riempire rapidamente il difetto, cooperando alla formazione del coagulo ematico, processo fondamentale alla guarigione del difetto infraosseo. Sono infatti note le capacità osteoconduttive del prodotto [6]. Inoltre, grazie alla sua composizione, il materiale presenta una facile manipolazione e una notevole adattabilità alla morfologia di ogni difetto, anche profondo. È stato

dimostrato come il PLGA, tra i materiali in commercio, sia quello con un elevato tasso di riassorbimento residuo [20] tale da renderlo un ottimo biomateriale per il riempimento di difetti verticali, pur rimanendo l'osso autologo il gold standard nella pratica clinica [21] (tabella III). Per ottenere la piena guarigione del difetto e per evitare insuccessi, è fondamentale che non avvenga alcuna colonizzazione batterica né invaginazione epiteliale né deiscenza nel periodo postoperatorio [22]. Il paziente deve essere pertanto attentamente sottoposto a un adeguato regime antibiotico e inserito in una corretta terapia parodontale di sostegno, con controlli clinici e istruzioni domiciliari adeguate.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res* 1996;75(spec no.): 672-83.
2. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontol Res* 2007;42(3):219-27.
3. Papapanou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1991;18(5):317-22.
4. Hench LL, Paschall HA. Histochemical responses at a biomaterial's interface. *J Biomed Mater Res* 1974;8(3):49-64.
5. Pizzoferrato A, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Pratelli L, Saverino L, et al. Quantitative biocompatibility. In: Doherty P, Williams RL, Williams DF, Lee AJ, editors. *Biomaterial tissue interface*. Elsevier Science Publishers: Amsterdam; 1992: p. 63-72.
6. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10(Suppl 2):S96-101.
7. Kang SW, Yang HS, Seo SW, Han DK, Kim BS. Apatite-coated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres as an injectable scaffold for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A* 2008;85(3):747-56.

TABELLA III – BIOMATERIALI UTILIZZATI IN RIGENERAZIONE OSSEA: RISULTATI ISTOLOGICI [21]

	Osso neoformato (%)	Spazi midollari (%)	Materiale residuo (%)
Biocoral	42%	40%	18%
Bio-Oss	39%	34%	27%
Biovetri	40%	43%	17%
DFDBA	29%	37%	34%
Copolimero PLA-PGA	43%	56%	1%
Idrossiapatite	41%	30%	31%
Osso autologo	42%	40%	18%
PEP-GEN P-15	40%	37%	23%
Solfato di calcio	48%	39%	13%

8. Burg KJ, Porter S, Kellam JF. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2000;21(23):2347-59.
9. Trueta J. The role of the vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg* 1963;45:402-18.
10. Lewis DH. Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers. In: Chasin M, Langer R, editors. *Biodegradable polymers as drug delivery system*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1990.
11. Schakenraad JM, Dijkstra PJ. Biocompatibility of poly(DL-lactic acid/glycine) copolymers. *Clin Mater* 1991;7(3):253-69.
12. Rimondini L, Nicoli-Aldini N, Fini M, Guzzardella G, Tschon M, Giardino R. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(2):148-54.
13. Miyamoto S, Takaoka K, Okada T, Yoshikawa H, Hashimoto J, Suzuki S, et al. Poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) block copolymer. A new biodegradable synthetic carrier for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 1993;294:333-43.
14. Mellonig JT, Grassi RF. Osseous graft and periodontal regeneration. In: Polson AM, editor. *Periodontal regeneration. Current status and direction*. Berlin: Quintessence; 1994.
15. Ramfjord SP, Nissle RR. The modified Widman flap. *J Periodontol* 1974;45(8):601-7.
16. Cortellini P, Pini-Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissue in regenerative procedures. *Int J Rest Dent* 1999;19:589-99.
17. Fukuzaki H, Yoshida M, Asano M, Kumakura M, Mashimo T, Yuasa H, et al. In vivo characteristics of high molecular weight co-poly(L-lactide/glycolide) with S-type degradation pattern for application in drug delivery systems. *Biomaterials* 1991;12(4):433-7.
18. Serino G, Rao W, Iezzi G, Piattelli A. Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(1):26-31.
19. Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM. Sterilization, toxicity, biocompatibility, and clinical applications of poly(lactic acid)/poly(glycolic acid) copolymers. *Biomaterials* 1996;17(2):93-102.
20. Piattelli A. Biomateriali utilizzati in rigenerazione ossea: risultati istologici. *Implantologia Orale* 2003;4:123-35.
21. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* 1998;69(3):303-13.
22. Al-Ahmad A, Wiedmann-Al-Ahmad M, Carvalho C, Lang M, Follo M, Braun G, et al. Bacterial and *Candida albicans* adhesion on rapid prototyping-produced 3D-scaffolds manufactured as bone replacement materials. *J Biomed Mater Res A* 2008;87(4):933-43.