

Izjavitelji:

María Vilar Doceda, Pierre-Yves Gegout, Marianna Gavriiloglou, Elizabeth Ibrahim, Alexia Larderet, Dr Catherine Petit, Prof Olivier Huck

Institucija:

Poslijediplomski studij parodontologije i dentalne implantologije, Fakultet dentalne medicine, Sveučilište u Strasbourgu, Francuska

Prijevod:

Nives Rinčić Stomatološka poliklinika Zagreb, Zagreb

studija

Primjena tkivno-regenerativnih biokompleksa u parodontnoj rekonstrukciji

Autori:

Danae A. Apatzidou, Athina A. Bakopoulou, Kokkona Kouzi-Koliakou, Vassilis Karagiannis, Antonis Konstantinidis

Dosadašnje spoznaje

U svrhu unaprjeđenja cijeljenja parodontnog tkiva osmišljeni su različiti inovativni biomaterijali, bioaktivne tvari i kirurške tehnike. Međutim, klinički ishodi nakon njihove primjene i dalje su nejasni. Kako bi se osigurali nedvojbene klinički rezultati nužno je utvrditi točne protokole primjene ovih materijala, definirati odgovarajuće doze i terapijske indikacije.

Terapijski zahvati bazirani na primjeni mezenhimalnih matičnih stanica (engl. *mesenchymal stem cells*, MSCs) trenutno su se pokazali kao sigurni i predvidljivi terapijski postupci za rekonstrukciju intrakoštanih defekata. MSCs se mogu uzgojiti *ex vivo* od malog tkivnog biopтата ili mogu biti korištene u obliku mikropresadka uz minimalnu manipulaciju.

Mezenhimalne matične stanice autologne alveolarne koštane srži učestalo se primjenjuju u kliničkoj praksi te je dokazano da je upravo alveolarna koštana srž najprikladniji izvor matičnih stanica za ciljano kliničku primjenu.

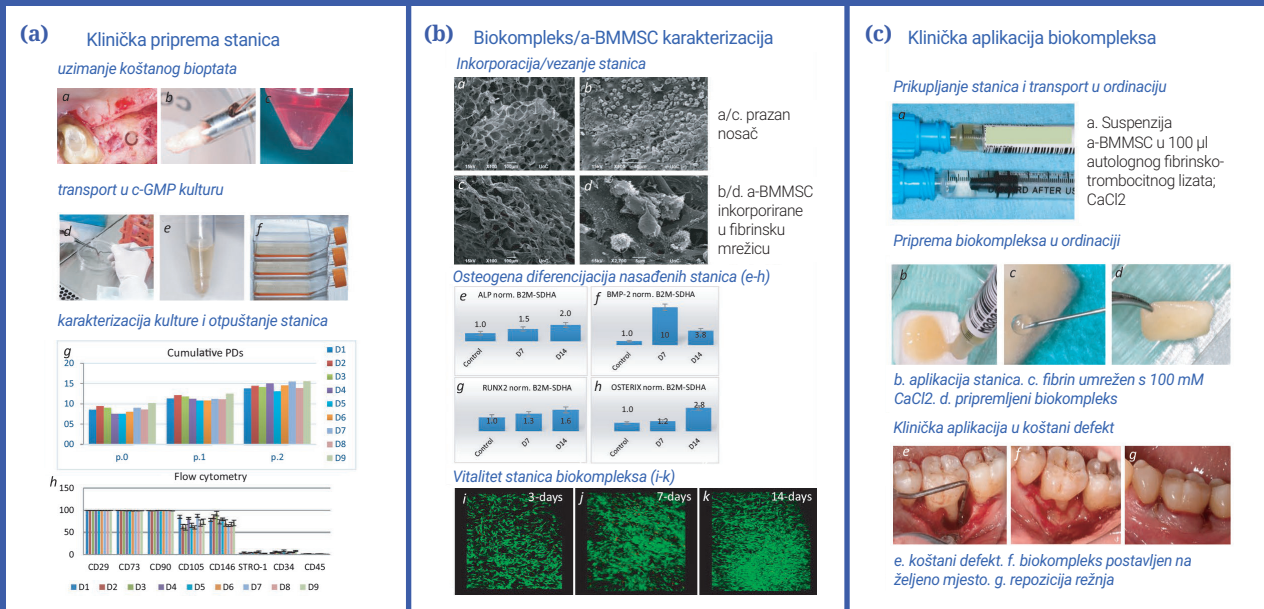
Za vođenu tkivnu regeneraciju, kolageni nosač ima središnju ulogu jer omogućuje adheziju, proliferaciju i diferencijaciju matičnih stanica. Uz to, trombocitni koncentrat osiguravaju izvor faktora rasta što dodatno pospešuje tkivnu regeneraciju.

Ciljevi

Ova studija prikazuje alternativni terapijski pristup u regenerativnom liječenju intrakoštanih defekata, koristeći pritom mezenhimalne matične stanice porijeklom iz autologne koštane srži (a-BMMSC) i autologni fibrinski-trombocitni lizat (a-FPL), inkorporirane u kolagenu membranu/nosač. Cilj ove studije bio je procijeniti kliničku efikasnost i potencijalne neželjene učinke ovakvog terapijskog pristupa.

Materijali & metode

- Ova prospektivna, kontrolirana klinička studija uključivala je 27 pacijenata s uznapredovalim parodontitisom, koji su imali barem jedan intrakoštani defekt s dubinom sondiranja (PPD) i gubitkom kliničkog pričvstka (CAL) ≥ 6 mm i intrakoštanom komponentom ≥ 3 mm, bez radiološki vidljive zahvaćenosti endodontskog prostora/furkacije koji bi zahtijevali kiruršku intervenciju.
- Kriteriji isključivanja bili su: pacijenti s komorbiditetom ili određenim terapijskim protokolom koji bi kompromitirao cijeljenje tkiva, konzumacija alkohola, trudnoća/dojenje, loša suradnja i plak indeks (PI) $>30\%$.
- Pacijenti su nasumično raspoređeni u jednu od tri grupe:
 - Grupa A: minimalno invazivni pristupni režanj uz primjenu a-BMMSC (uzete koštanom biopsijom od samog pacijenta i uzgojene u kulturi stanica) i aFPL transplantatom inkorporiranim u kolageni nosač.
 - Grupa B: minimalno invazivni pristupni režanj uz primjenu kolagene membrane obogaćene aFPL-om ali bez a-BMMSC.
 - Grupa C: samo minimalno invazivni pristupni režanj.
- Svi ispitanici dobili su upute u oralnu higijenu te je kod svakog provedena nekirurška parodontna terapija.
- Evaluacija parodontoloških parametara napravljena je nakon provedenog nekirurškog parodontnog liječenja i prije kirurškog zahvata (početne vrijednosti) te nakon šest, devet i 12 mjeseci. Radiološka evaluacija je provedena nakon šest tjedana te tri, šest, devet i 12 mjeseci.
- Temeljita post-operativna kontrola plaka i oralno-higijenske mjere primjenjivane su od prvog tjedna tijekom 12 mjeseci.
- Primarni ishod ove studije bio je dobitak kliničkog pričvstka, uz mjerenje recesija kao sekundarnog ishoda. Kliničke i radiološke varijable analizirane su univarijantnom analizom varijance tehnikom podjele uzorka. Usporedba parova Bonferronijevom prilagodbom korištena je kako bi se usporedile dobivene srednje vrijednosti među grupama. Analiza podskupina za pušenje provedena je primjenom dvosmjernog ANOVA testa prije/poslije zahvata.



(a) Klinička priprema stanica. (b) Priprema biokompleksa i daljnja ex vivo karakterizacija. (c) Priprema biokompleksa u ordinaciji i njegova aplikacija u koštani defekt.

Rezultati

- Ukupno 9 od 10 biopтата u grupi A prošlo je kontrolu kvalitete biopтата s obzirom na moguću infektivnu kontaminaciju kulture stanica te imunofenotipska testiranja na ekspresiju specifičnog površinskog antigena, kao i analizu stope rasta i održivosti nasadenih a-BMSC.
- Nije bilo prijavljenih neželjenih ishoda liječenja tijekom 12-mjesečnog razdoblja trajanja studije, a niti nakon naredne tri godine po završetku studije.
- Klinički rezultati:
 - Zabilježena su značajna klinička poboljšanja nakon 12 mjeseci od početka studije. Za sve grupe, procijenjena granična srednja vrijednost dobitka kliničkog pričvrstka iznosila je 3,0 mm (95% CI: 1,9-4,1 mm); smanjenje dubine sondiranja iznosilo je 3,7 mm (2,7-4,8 mm), a promjena recesije iznosila je 0,7 mm (0,2-1,3 mm).
 - Nije bilo značajne razlike među grupama. Tijekom studije, klinički parametri su se kontinuirano popravljali. Nije zabilježen značajan utjecaj vremena među grupama.
- Smanjenje dubine sondiranja (≤ 4 mm) i dobitak kliničkog pričvrstka (≥ 3 mm) zabilježeni su kod 55,6% defekata u grupi A i 50% defekata u grupama B i C.
- Tijekom studije, PI (plak indeks) održavan je na niskim vrijednostima, a krvarenje pri sondiranju (BOP) je smanjeno.
- Radiološki rezultati: nakon 12 mjeseci, kod ispitanika grupe B uočeno je manje smanjenje udaljenosti između caklinsko-cementnog spojišta i dna koštanog defekta (CEJ-BD) u odnosu na ispitanike grupe A i C.
- Procijenjena granična srednja vrijednost (95% CI) smanjenja iznosila je 1,8 mm (95% CI: 1,4-2,2 mm), 0,3 mm (0-0,7 mm) i 1,4 (1,0-1,8 mm) za grupe A, B i C.
- U grupama A, B i C bilo je 66,6% (6/9), 50% (5/10) i 62,5% (5/8) pušača. Nije bilo značajnijih razlika između pušača i nepušača s obzirom na rezultate kliničkih i radioloških ishoda nakon bilo kojeg od primijenjenih zahvata.

Ograničenja

- Veličina uzorka bila je mala (ukupno 27 ispitnih mjesta). Izračun veličine uzorka potrebnog da bi se dobila stvarna razlika u dobitku kliničkog pričvrstka od barem 1 mm iznosio je 22 mjesta u svakoj grupi.
- Uključivanje pušača u studiju te velika količina konzumiranih cigareta (4-30 kutija/godinu) među grupama može utjecati na dobivanje arbitrarnih rezultata.
- Velika raznolikost distribucije intrakoštanih defekata među grupama može utjecati na ishod popunjenja kosti (engl. *bone fill*).
- Mjerenjem koštane regeneracije dvodimenzionalnim radiološkim tehnikama mogu se dobiti netočni rezultati zbog preklapanja koštanih zidova.
- Nedostaju podatci o poziciji intrakoštanih defekata (molar/inciziv).

Zaključci & klinički značaj

- Ovakav postupak tkivne regeneracije biokompleksom zahtjeva trodnevnu laboratorijsku pripremu nakon provedenog 20-minutnog operativnog zahvata uzimanja biopтата od pacijenta. Postupak je bio dobro prihvaćen od strane pacijenata, a prednost mu je bila dobra implementacija na bilo koji tip koštanog defekta.
- Ovaj novi, obećavajući bioregenerativni postupak pokazuje sposobnost boljeg tkivnog cijeljenja, najvjerojatnije zahvaljujući modulaciji lokalne upalne reakcije i stimulaciji lokalnih stanica domaćina. Drugi oblici liječenja, bazirani na primjeni izoliranih staničnih komponenti (faktori rasta, proteini, egzozomi, izvanstanične vezikule...) smatraju se alternativom liječenju matičnim stanicama.
- Međutim, ova studija pokazala je i određene nedostatke direktno vezane uz tehnički dio postupka, kao što su cijena, logistika i vrijeme pripreme.
- Buduće studije trebale bi uzeti u obzir povećanje veličine uzorka i vremenskog trajanja istraživanja kao i uključivanje anatomski složenijih koštanih defekata (dvozdni intrakoštani defekti) kako bi se dobili što točniji rezultati.

JCP Digest 92 sažetak je originalnog članka „A tissue-engineered biocomplex for periodontal reconstruction. A proof-of-principle randomized clinical study“, J Clin Periodontol. 2021; 48 (8): 1111-1125. DOI: 10.1111/jcpe13464

<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13474>

Pristup kroz stranicu za članove EFP-a: <http://www.efp.org/members/jcp.php>