

IMPLANTOLOGIE

Journal

SONDERDRUCK

Ausgabe 3/17 · 21. Jahrgang

Allografts – immer mehr
im dentalen Einsatz



Welches Knochenersatzmaterial am besten geeignet ist, hängt von der Indikation und den individuellen Wünschen von Patient und Chirurg ab. Aktuell sind allogene Transplantate ins Zentrum der Diskussion gerückt: Sind die in Deutschland strikt reglementierten und kontrollierten Materialien wirklich sicher, um sie in der oralchirurgischen und implantologischen Routine einzusetzen?

Allografts – immer mehr im dentalen Einsatz

Was überzeugt Anwender an natürlichen, allogenen Knochenersatzmaterialien, sodass die Verwendung von Eigenknochen zur Augmentation bei Experten längst nicht die Empfehlung „Nummer eins“ ist? Eine Orientierungshilfe bieten Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets, Geschäftsführender Oberarzt und Leiter der Forschung in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, sowie der in Bayreuth niedergelassene Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Dr. Dr. Stephan Eulert im Gespräch mit Fachjournalistin und Zahnärztin Dr. Aneta Pecanov-Schröder.

Bei rund der Hälfte aller implantologischen Eingriffe ist ein augmentatives Verfahren der Hart- oder Weichgewebe notwendig und stellt einen wesentlichen Erfolgsfaktor in der Implantologie

dar. Die unterschiedlichen Arten von Knochenersatzmaterialien (KEM) werden bekanntlich nach Herkunft unterschieden in:

- autolog (Spender und Empfänger entsprechen der gleichen Person),
- allogen (Spender und Empfänger gehören der gleichen Spezies an),
- xenogen (Spender und Empfänger gehören nicht der gleichen Spezies an, das KEM ist tierischen oder pflanzlichen Ursprungs) und
- alloplastisch (synthetisch hergestelltes KEM, z.B. Beta-Tricalciumphosphat und Hydroxylapatit).

Allogen – ideale Matrix, ideale Porenstruktur, ideale Oberfläche

„Wenn wir mehr Knochen brauchen, als wir durch kleinere Maßnahmen

im Operationsgebiet intraoperativ gewinnen können, nehmen wir in zunehmendem Maße allogen anstatt autologem Material: partikulierte Allografts für den Sinus, 3-D-Knochenblöcke für vertikale oder transversale Augmentationen“, fasst Dr. Dr. Stephan Eulert, der seit rund 15 Jahren Erfahrung mit verschiedenen, in Deutschland zugelassenen Allograftprodukten hat, zusammen. „Allogene Materialien helfen und erleichtern dem Patienten die Therapie.“ Den prozentualen Anteil der in seiner Praxis verwendeten KEM-Klassen schätzt Dr. Dr. Eulert auf knapp 45 Prozent autolog, 35 Prozent allogen mit steigender Tendenz und 15 Prozent xenogen. „Synthetische Materialien spielen eher dann eine Rolle, wenn der Patient sowohl allogen als auch xenogen ablehnt.“ Die Vorteile von allogenen Transplantaten im Vergleich zu autologen liegen auf der Hand:

- Es entfällt der Entnahmeeingriff sowie darüber hinaus die mit der Transplantatentnahme einhergehende Morbidität und das damit verbundene Schmerzpotenzial.
- Die Operationszeit ist verkürzt und entsprechende Komplikationsrisiken minimiert.
- Darüber hinaus sind allogene Materialien im Gegensatz zu autologen quasi unlimitiert verfügbar.

„Ich bin mittlerweile ein großer Fan von allogenen Materialien“, bringt es Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets auf den Punkt. „Sie



Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets



Dr. Dr. Stephan Eulert

sind dem autologen Knochen hinsichtlich Anforderungs- und Funktionsprofil am ähnlichsten und weisen primär osteokonduktive Eigenschaften auf. Sie haben die ideale Matrix, Porenstruktur und Oberfläche – das sind sehr gute Voraussetzungen für die Leitschienenfunktion zur Knochenneubildung. Dann zeigen sie ideales, kontrolliertes Resorptionsverhalten und ideale Volumenstabilität.¹⁻³ Der Experte forscht zu dieser Thematik seit rund neun Jahren und setzt seit sechs Jahren allogene Materialien in der Klinik ein. Nicht zuletzt durch die diskutierten möglichen Risiken einer Infektionsübertragung durch den Einsatz von allogenem Materialien, „muss unbedingt zwischen den verschiedenen Aufbereitungsformen des Ursprungsmaterials unterschieden

„Synthetische Materialien spielen eher dann eine Rolle, wenn der Patient sowohl allogen als auch xenogen ablehnt.“

werden“, betont Prof. Smeets, sonst „werden Äpfel mit Birnen verglichen“.^{4,5} Er führt aus: „In Deutschland sind für den dentalen Bereich ausschließlich azelluläre sterilisierte Knochenpräparate zugelassen, die aus einer von fünf Gewebebanken – DIZG (Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz gGmbH), CHB (Charité – Universitätsmedizin Berlin), TBF (TBF Génie Tissulaire, 69780 Moins, Frankreich), Tutogen (Tutogen Medical GmbH), C+TBA (Cells+Tissuebank Austria gGmbH) – bereitgestellt werden und als Arzneimittel zugelassen sind.“ Diese Produkte dürfen auch nur von Distributoren mit einer Großhandelserlaubnis für Arzneimittel vertrieben werden. „Allen in Deutschland zugelassenen Präparaten gemeinsam, ist eine Dezellularisierung auf chemischem Wege“, erklärt der Fachmann, der vor seinem Studium der Human- und Zahnmedizin von 1990 bis 1995 Chemie (Schwerpunkt: makromolekulare Chemie) studierte. „Wie auch bei Medizinprodukten besteht ein ‚theoretisches Restrisiko‘,

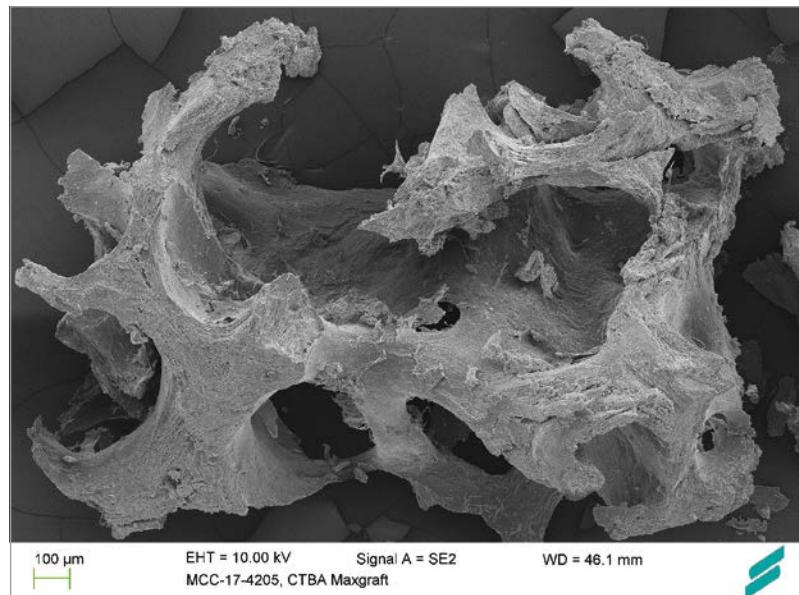


Abb. 1: Spongiöse Allograftpartikel in Verwendung als dentales Knochenersatzmaterial.

über das ein Arzt und Zahnarzt seine Patienten immer aufzuklären hat; doch gibt es weltweit keine dokumentierten Übertragungen durch chemisch prozessierten sterilisierten Knochen seit Einführung der Nukleinsäuretestung im Mai 2004, die inzwischen global verbreitet ist.“ Mit dieser Methode können Infektionen erkannt werden, noch bevor Antikörper im Blut nachweisbar sind (Smeets: „Ein Meilenstein!“).⁶ Zur Orientierung: Das Risiko einer HIV-Übertragung durch Bluttransfusionen wird in Deutschland auf der Grundlage der berichteten Übertragungsfälle auf < 1 : 5.000.000 geschätzt.⁷ Durch die NAT-Testung ist eine weitere Verminderung auf ein Restrisiko von < 1 : 11.000.000 zu erwarten. Dieses Risiko dürfte laut Prof. Dr. Alexander Prüß (Ärztlicher Zentrumsdirektor am ZTB, Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin gGmbH) mit dem für Gewebespender weitestgehend vergleichbar sein.⁸ In seiner Habilitationsschrift trägt Prüß zusammen, dass „das derzeitige Risiko, in Deutschland durch eine Transfusion mit dem Humanen Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert zu werden, auf der Grundlage der berichteten Übertragungsfälle zwischen 1 : 100.000 und 1 : 1.000.000 liegt.“ Die Übertragung von Prionen durch allogene Dura mater-Transplantate sei bekannt, jedoch wurde über eine solche Infektion durch allogene Knochentransplantate oder durch Bluttransfusionen bisher nicht berichtet. Das vCJD/CJD-Übertragungsrisiko durch Knochengewebe werde durch die

WHO als sehr niedrig eingestuft.⁸⁻¹⁰ Bei allen Risikobetrachtungen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Aufbereitungsverfahren auf die Inaktivierung verschiedenster Viren, Bakterien, Pilze und Sporen validiert sind und die Wahrscheinlichkeit der Ansteckung daher wesentlich niedriger anzusetzen ist.

Darreichungsformen für allogene Materialien

In der Implantologie relevant:
mineralisierter entzellularisierter Knochen (MPBA)

Es werden verschiedene Aufbereitungsformen angewendet, die sich erheblich unterscheiden:

- Fresh frozen bone allograft, FFBA (frisch gefrorener Knochen),
- Freeze-dried bone allograft, FDBA (gefriergetrockneter Knochen),
- Cryopreserved bone allograft, CBA (kryokonservierter Knochen),
- Demineralized freeze-dried bone allograft, DFDBA (demineralisierter gefriergetrockneter Knochen) und
- Mineralized processed bone allograft, MPBA (mineralisierter prozessierter [entzellularisierter] Knochen)

In Deutschland kommen die beiden letztgenannten Klassen (DFDBA und vor allem MPBA) für oralchirurgische, implantologische Eingriffe zum Einsatz.⁴ Durch verschiedene chemische und physikalische Aufbereitungsmethoden, wie Gefriertrocknung durch Lyophilisation und Verpackungssterilisation durch

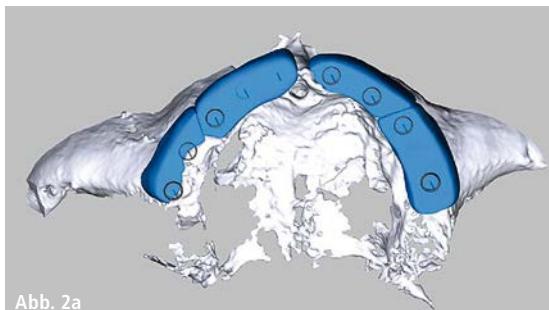


Abb. 2a

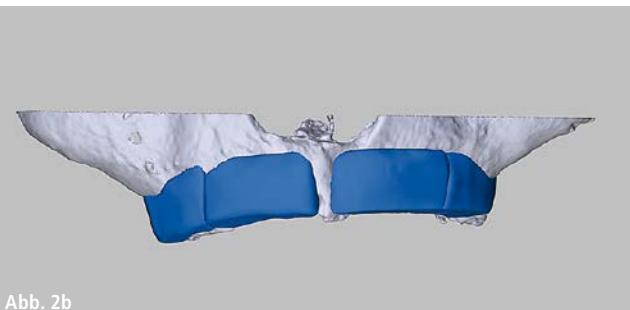


Abb. 2b

Abb. 2a und b: CAD/CAM-basierte 3-D-Planung der individualisierten Knochenblöcke zur Augmentation des beidseits massiv atrophierten Oberkieferkammes. (Fotos: Dr. Dr. Stephan Eulert)

Gammabestrahlung, werden immunoogene und potenziell infektiöse Bestandteile entfernt. Die Entwässerung erfolgt dabei entweder durch Aceton-Entwässerung oder Gefriertrocknung, sodass die Transplantate bei Raumtemperatur gelagert werden können.¹¹ „Die Gewährung der lückenlosen Rückverfolgung bis zum finalen Produkt“ ist ein weiterer wichtiger Schritt, um Anwendern die Sicherheit beim Einsetzen allogener Präparate zu geben. „Bei jedem Produkt können Sie genau die Spender rückverfolgen.“ Smeets: „Es gab früher Fälle, die in der Literatur beschrieben werden – da wurde jedoch fresh frozen bone eingesetzt, der für die Zahnheilkunde in Deutschland keine Relevanz hat.“¹² Der zertifizierte Produktionsprozess gewährleistet höchste Sicherheitsstandards.¹³ Smeets appelliert, bei aller Abwägung

„die Kirche im Dorf“ zu lassen: „Die theoretische Möglichkeit einer Infektionsübertragung oder Antigenität durch allogene Materialien besteht. Das ist unvermeidbar, damit müssen Patient und Behandler leben. Eine 100-prozentige Sicherheit gibt es in der Medizin nicht.“

Von der Gewebespende bis zum Patienten

Professor Smeets betont, dass „die heutzutage angewendeten Prozesse hoch steril und die Methoden validiert sind. Es gibt kaum Produkte, die so hochrein und korrekt bearbeitet werden. Dazu lässt sich akribisch rückverfolgen, um welchen Spender es sich gehandelt hat, welche Probe eingesetzt wurde“. Man könnte nach einem Eingriff mit allogenem Material theoretisch sogar unter-

suchen, ob das Augmentat die Ursache für eine Infektion war. Smeets: „Bis jetzt ist aber bei den in Deutschland zugelassenen Materialien kein einziger Fall bekannt.“ Darüber hinaus sei das theoretische Risiko „durch die Produkthaftungsversicherung der Unternehmen abgedeckt“, so Smeets. „Dadurch ist der Arzt und Zahnarzt zusätzlich geschützt. Für die Produktsicherheit trägt er, abgesehen von der Aufklärungspflicht, keine Verantwortung.“

Am Beispiel von maxgraft (botiss, Straumann), das als Granulat, Knochenring (maxgraft bonering) sowie als 3-D-Knochenblock (maxgraft bonebuilder) angeboten wird, soll die Prozesskette verdeutlicht werden. Das Knochengewebe stammt ausschließlich von Spendern aus europäischen Kliniken und wird von der Gewebebank „Cells+



Abb. 3



Abb. 5



Abb. 4



Abb. 6

Abb. 3: Vorbereitete und fixierte maxgraft bonebuilder-Knochenblöcke. – **Abb. 4:** Auffüllen des Restvolumens mit partikuliertem maxgraft und Abdecken mit PRGF-Membrane. – **Abb. 5:** Orthopantomogramm sechs Monate postoperativ: stabile Knochenverhältnisse. – **Abb. 6:** Orthopantomogramm 24 Monate postoperativ: stabile Knochenverhältnisse. (Fotos: Dr. Dr. Stephan Eulert)

Tipp

Die indikationsbezogene (kostenfreie) Onlineplattform „Indikationsmatrix“ ist ab sofort auch in deutscher Sprache verfügbar. Sie beinhaltet aktuell 30 Behandlungskonzepte für Implantologie sowie Parodontologie und unterstützt bei der Auswahl und Erstellung des eigenen Behandlungskonzeptes.

www.indication-matrix.de

Tissuebank Austria“ (C+TBA), einer gemeinnützigen Organisation zur medizinischen Versorgung von Chirurgen mit Allografts unter pharmazeutischen Bedingungen bereitgestellt. Durch das Europäische Parlament und den Rat der Europäischen Gemeinschaft wurden am 31. März 2004 die künftigen Rahmenbedingungen und Qualitätsstandards für den Umgang mit Geweben humangen Ursprungs festgelegt.

Das rein spongiöse Knochenregenerationsmaterial stammt von Lebendspendern nach Resektion der Femurköpfe beim Einsatz einer Hüftgelenktotalendoprothese. Alle Gewebespenden basieren auf der schriftlichen Einwilligung der Patienten, deren Blutproben während der Gewebeexplantation beim Hüftgelenkersatz entnommen werden.

1. Nach Annahme des Spenders folgt eine Reihe serologischer Testungen. Neben dem Antikörper-Screening (Ak) werden Nukleinsäuretestungen (NAT) durchgeführt.

2. Im Ultraschallbad werden Blut, Zell- und Gewebekomponenten ausgewaschen und das Fettgewebe aus der spongiösen Struktur des Knochens gelöst. Die Entfettung ermöglicht die Gewebe penetration durch die nachfolgenden Substanzen.

3. In der chemischen Aufreinigung (Spülungen in Diethylether und Ethanol) werden nicht kollagene Proteine denaturiert, potenzielle Viren inaktiviert und Bakterien abgetötet.^{14–16}

4. In der oxidativen Behandlung werden persistierende, lösliche Proteine denaturiert und dadurch potenzielle Antigenität eliminiert.¹⁷

5. Dann wird das Gewebe lyophilisiert. Bei dieser gewebeschonenden Trocknung wird gefrorenes Gewebe wasser von der festen Phase in die gasförmige Phase sublimiert.

Dabei wird die natürliche Struktur des Gewebes erhalten und die Inkorporation des Transplantates wird beschleunigt.

6. Die Sterilisation durch Gammabestrahlung gewährleistet ein pharmazeutisches Sterilitätslevel (SAL) von 10^{-6} . (Das bedeutet, dass in einer Million Verkaufseinheiten maximal ein lebensfähiger Keim enthalten sein darf.) Doppelte Verpackung und die Sterilisation durch Gammastrahlung garantieren eine Haltbarkeitsdauer von fünf Jahren bei Lagerung bei Raumtemperatur.¹⁸

Für die Socket Preservation empfiehlt sich laut Hersteller maxgraft-Granulat, während für ausgedehnte Kieferkamm-augmentationen Knochenringe oder patientenindividuelle Knochenblöcke das Behandlungskonzept unterstützen. Dabei wird auf Basis eines CT/DVT-Scans des Kieferdefektes ein passendes Knochenimplantat mithilfe einer 3-D-Planungssoftware virtuell design, das den Knochendefekt rekonstruiert. Der erstellte Datensatz wird nach finaler Endkontrolle durch individuelle Bestellung freigegeben. Die Gewebebank „C+TBA – Cells+Tissuebank Austria“ erhält eine STL-Fräsdatei und produziert das patientenindividuelle allogene Knochenimplantat unter Reinraumbedingungen. Das sterile Implantat kann durch den behandelnden Arzt im Defekt eingesetzt, durch Osteosyntheseschrauben fixiert und mit Knochenersatzmaterial als Resorptionsbarriere sowie einer Kollagenmembran abgedeckt werden.

Fazit für die Praxis

„Es wird nie ein omnipotentes Material geben, was für alle Defekte gleichermaßen geeignet ist“, so Professor Smeets, doch die Erfahrung im klinischen Alltag zeigt schon heute, dass „die allogenen Materialien immer mehr in der Klinik eingesetzt werden.“ Sie punkten durch ihre osteokonduktiven Eigenschaften und der osteoinduktiven Wirkung. Durch die ideale Porenstruktur und Oberfläche sind sie ein vielseitig einsetzbares Knochenersatzmaterial, eine gute Alternative zum als „Goldstandard“ gelten-

den autologen Transplantat – mit dem Vorteil der kontrollierten Resorption, einer idealen Volumenstabilität und Verfügbarkeit in verschiedenen Applikationsformen. Bei aller Begeisterung für allogene Materialien erinnert Professor Smeets daran, dass Operationstechnik und Weichgewebemanagement noch immer mitentscheidend für den Erfolg in der Implantologie sind.

Die Aufklärungspflicht gegenüber den Patienten umfasst die Information über eine theoretische Möglichkeit einer Infektionsübertragung durch Allografts, doch „es gibt keine relevante, die Heilungskräfte negativ beeinflussende Immunreaktion“, so Prof. Smeets, „kein Nachweis einer Hepatitis oder HIV-Infektion, die je bei gefriergetrockneten lyophilisierten und mindestens 15 Tage bei Zimmertemperatur gelagerten Allografts übertragen wurden, und das sind die Produkte des hier erwähnten Herstellers. Was will man noch mehr? Es gibt kaum Produkte, die so korrekt und hochrein in validierten, sterilen und sicheren Verfahren bearbeitet werden“. Allogene Materialien „helfen in vielen Bereichen sehr, ermöglichen stabile Knochenverhältnisse und haben auf der Grundlage der aktuellen Wissenslage ihre absolute Berechtigung“, findet Dr. Dr. Eulert und ergänzt: „Das, was wir an Knochensubstanz, teils auch vertikal, aufgebaut haben, zeigt in den langfristigen Verlaufs kontrollen nahezu keine Resorption.“ Die klare Empfehlung lautet, ausschließlich die in Deutschland zugelassenen Allografts in der Praxis einzusetzen.

Prof. Dr. Dr. Smeets
[Infos zur Person]



Dr. Dr. Eulert
[Infos zur Person]



Dr. Pecanov-Schröder
[Infos zur Person]



Literatur



Ein starkes Doppel.

Biomaterials @Straumann

Wenn sich zwei führende Marken der Implantologie und der dentalen Knochen- und Weichgeweberegeneration ergänzen, bedeutet das für Sie: Das komplette Lösungsangebot und Spitzenkompetenz im Team. Für mehr Optionen in der Praxis.



 **straumann**
simply doing more