

Regeneratieve chirurgische behandeling van peri-implantosseous defecten - een gerandomiseerde prospectieve klinisch multicenter studie

Gepubliceerd: 07-10-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Beschrijving van het project: Een gecontroleerde, gerandomiseerde, prospectieve en klinische multicenter studie van 12 maanden, bij 5 universitaire tandheelkundige centra. Primaire doelstelling: Te evalueren of het gebruik van de poreuze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Tand- en tandvleesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Peri-implantitis/Tigran studie

Aandoening

- Tand- en tandvleesaandoeningen
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Bot en gewricht therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

ontsteking rond een tandimplantaat, Peri-implantitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Tigran AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bot regeneratie, implantaat, infectie, titanium granules

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste doel is om 12 maanden na de behandeling een gemiddeld verschil in botsteun (fill) vast te stellen. Peri-implantitis patiënten die behandeld zijn met poreuze titaniumkorrels worden vergeleken met de patiënten die met sham (flap operatie zonder PTG) behandeld zijn.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

- 1) veranderingen in de klinische parameters (PPD, BoP, pus)
- 2) veranderingen in subklinische parameters (röntgenologisch botwinst)
- 3) veranderingen in de microbiële samenstelling van de peri-implantaat sulcus
- 4) in vitro cytokine productie van fibroblasten afkomstig van restweefsel van peri-implantitis flap operatie in respons op pathogenen (met name *P. gingivalis*). Respons van fibroblasten van patiënt gekoloniseerd met *P. gingivalis* in vergelijking met de respons van de cellen van de patiënten die niet gekoloniseerd zijn met *P. gingivalis*.
- 5) evaluatie van subjectief parameters zoals patiënten tevredenheid
- 6) esthetiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peri-implantitis is een infectie rondom een tandimplantaat waarbij bij ernstige vorm van de ziekte alveolair botafbraak kan optreden, en implantaten verloren kunnen gaan. In dergelijke gevallen moet eerst het kaakbot worden hersteld voordat het mogelijk is om een nieuw tandimplantaat te plaatsen. Dit is een lange en dure behandeling voor de patiënt.

Peri-implantitis ontstaat door een samenspel van factoren zoals de aanwezigheid van orale pathogenen rondom het implantaat, genetische gevoeligheid voor de ziekte, en leefstijlfactoren. De symptomen van peri-implantitis worden veroorzaakt door een voortdurende interactie tussen paropathogene bacteriën en de immuunrespons van de gastheercellen.

Patiënten met peri-implantitis krijgen eerst mondhygiëne instructie en daarna wordt plaque rondom het implantaat verwijderd. Ervaring leert echter dat peri-implantitis moeilijk te stoppen is, ondanks deze reiniging. Momenteel bestaat er geen gevestigde, wetenschappelijk gedocumenteerde behandelingstrategie. Hoewel een aantal chirurgische technieken zijn getest, zijn de resultaten hiervan niet eenduidig.

Momenteel wordt in tandheelkunde veelal gebruik gemaakt van botkorrels of XX van runderen. Er is toenemende a versie om dit xenotransplantatie materiaal te gebruiken. Inerte titaniumkorrels zouden een goede alternatief zijn voor botherstel en botopbouw voor de kaken.

Tigran * titanium korrels zijn onregelmatig gevormde en poreuze korrels gemaakt van zuiver titanium. De grootte van korrels varieert van 0,7 mm tot 1,0 mm. Wanneer deze gemengd worden met bloed van de patiënt of met een steriele zoutoplossing blijven ze als resultaat aan elkaar vast plakken. De korrels hebben een porositeit van ongeveer 80% en een osteoconductief oppervlakte structuur. Daarmee imiteren ze de eigenschappen van menselijk bot, creëren een scaffold voor botregeneratie, en stimuleren colonisatie van osteoblasten en osseointegratie. De korrels zijn niet-resorbeerbaar en ze behouden hun volume tijdens de operatie en de gehele herstelperiode, wat zorgt voor mechanische stabiliteit en een gewenst esthetisch resultaat.

Dit botregeneratie materiaal heeft de mechanische kracht, het volume en de osteoconductiviteit van titanium, terwijl het door zijn poreuze structuur ook een optimale cellulaire groei, revascularisatie, en bot groei mogelijk maakt.

Tigran Technologies vindt zijn oorsprong in de orthopedie. De poreuze titaniumkorrels van Tigran werden in 1987-88 voor het eerst gebruikt om de heupprothesen te fixeren (1, 2). Het onderzoek liet zien dat de titaniumkorrels goede initiële mechanische stabiliteit leveren, als scaffold voor regeneratie dienen en uitstekende lange-termijn klinische resultaten geven.

Met behulp van dierenexperimenten is aangetoond dat bot door en in de poreuze titaniumkorrels kan groeien, en dat suggereert dat vaste prothetische fixatie door direct contact (osseointegratie) tussen bot en prothese kan ontstaan (3,

4).

In een pilot studie naar depressiefracturen van het laterale tibia plateau, waarbij titaniumkorrels werden gebruikt om de verhoogde gewrichtsvlakte te ondersteunen, lieten zowel de klinische als radiologische gegevens goede resultaten zien (5). De titaniumkorrels bleken een aantal voordelen te bieden in vergelijking met autograft bot en andere botvervangers. Het belangrijkste voordeel was dat de korrels niet resorberen.

De eerste tandheelkundige applicatie met poreuze titaniumkorrels werd uitgevoerd in 1995. De titaniumkorrels werden toen met succes gebruikt voor botregeneratie van een ernstig geresorbeerde dento-alveolaire kam van bovenkaak (6). De titaniumkorrels werden ook met succes gebruikt voor het vullen van grote cysteholten. Alle patiënten herstelden snel en met zeer goede resultaten (7).

Voor het plaatsen van een tandheelkundige implantaat wordt vaak eerst het bot hersteld vanwege zowel functionele en esthetische redenen. Tigran poreuze titaniumkorrels kunnen worden gebruikt voor botregeneratie bij peri-implantitis, sinus lift en extractieholten.

SINUSBODEM AUGMENTATIE

De eerste sinusbodem augmentatie met titaniumkorrels werd uitgevoerd in 2003, met goede klinische en radiologische resultaten (8). Later is sinusbodem augmentatie met titaniumkorrels uitgevoerd in zestien patiënten, waarin 23 tandimplantaten werden geplaatst die gedurende 1-3 jaar gevolgd werden (9).

FURCATIES

Uit een gerandomiseerd dierenexperiment bleek dat titaniumkorrels veilig kunnen worden gebruikt als bottransplantaatsubstituut in graad II molaarfurcaties (10, 11).

PERI-IMPLANTITIS

De Tigran titaniumkorrels kunnen bij peri-implantitis patiënten gebruikt worden om bot te regenereren rond om het implantaat. Op deze manier kunnen onnodige interventies en grote kosten worden vermeden.

De resultaten van de pilot studie, gepresenteerd in 2008, lieten zien dat met behulp van de poreuze titaniumkorrels het bot kan worden geregenereerd. Voor het eerst werd met biopten aangetoond dat nieuw bot kon groeien in en rondom de poreuze titaniumkorrels, en dat botregeneratie rondom het implantaat plaatsvond. Twaalf maanden na de behandeling werd een biopsie genomen. Hieruit bleek dat titaniumkorrels goed waren geïntegreerd, bot in de poreuze korrels groeide en osseointegratie van het implantaat plaats vond (12). Ook in een serie van dierproeven werd botregeneratie gevonden (13). Verder werd in een prospectieve, gerandomiseerde case-control studie van 30 peri-implantitis patiënten verbetering van botsteun (fill) gevonden (14). Het huidige studie voorstel is hieraan gelijk, echter nu in een multicenter benadering. Tigran titaniumkorrels zijn commercieel in Nederland verkrijgbaar (Solid Benelux BV, Vreeland) en worden gebruikt door tandartsen en kaakchirurgen.

Wij verwachten dat bij de patiënten die met de titaniumkorrels behandeld worden nieuw bot om de implantaten heen wordt gevormd en daardoor de implantaten steviger in de alveolaire bot komen staan en niet verloren gaan.

1. Bjursten LM, Bruce L, Urban RM, Alffram P-A, Bruce I, Andersson GBJ. Implantation of the femoral stem into a bed of titanium granules using vibration provides long term clinical stability. Transactions Society for Biomaterials 1999;25:472.
2. Alffram P-A, Bruce L, Bjursten LM, Urban RM, Andersson GBJ. Implantation of the femoral stem into a bed of titanium granules using vibration. A pilot study of a new method for prosthetic fixation in five patients followed for up to 15 years. Ups J Med Sci 2007;112(2):183*9.
3. Turner TM, Urban RM, Jacobs JJ, Berzins A, Hall DJ, Lawrence-Smith AM, Bjursten LM, Bruce L, Bruce I, Alffram P, Andersson GBJ. Fixation of a femoral hip stem by vibration into porous titanium granules in a canine model. Transactions Orthopaedic Research Society 2000;25:532.
4. Turner TM, Urban RM, Hall DJ, Andersson GBJ. Bone ingrowth through porous titanium granulate around a femoral stem. Histological assessment in a six-month canine hemiarthroplasty model. Ups J Med Sci 2007;112(2): 191*7.
5. Jónsson B, Mjöberg B. Surgical treatment of depression fractures of the lateral tibial plateau using porous titanium granules. Ups J Med Sci 2009;114(1):52*4.
6. Holmberg L, Forsgren L, Kristerson L. Porous titanium granules for implant stability and bone regeneration * a case followed for 12 years. Ups J Med Sci 2008;113(2):217*20.
7. Magistri A, Botticelli L, Romitelli AM, De Luca P, Evangelisti N, Guadagno I. Trattamento delle grandi cavità cistiche con biomateriali. ChirOrale 2006;2(2):16*9.
8. Bystedt H. Natix used as osteoconductive material for sinus floor augmentation. Three years follow-up. Case report. Swedish Dental Journal 2007;31(4):193.
9. Bystedt H, Rasmusson L. Porous titanium granules used as osteoconductive material for sinus floor augmentation: a clinical pilot study. Clin Implant Dent Relat Res 2009;11(2):101*5.
10. Wohlfahrt JC, Rønold HJ, Aass AM, Heijl L, Lyngstadaas SP. Porous titanium granules in furcation defects * an animal experimental study. Presented at the 44th Meeting of the International Association for Dental Research, September 9*12, 2009, Munich, Germany.
11. Sabetrasekh R, Tiainen H, Lyngstadaas SP, Reseland J, Haugen H. A novel ultra-porous titanium dioxide ceramic with excellent biocompatibility. J Biomater Appl 2010 (Epub ahead of print).
12. Wohlfahrt JC, Aass AM, Rønold HJ, Lyngstadaas SP. Titanium granules for treating peri-implantitis * clinical study with human histology. Presented at the 17th Annual Meeting of the European Association for Osseointegration, September 18*20, 2008, Warsaw, Poland.
13. Wohlfahrt JC, Monjo M, Rønold HJ, Aass AM, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Porous titanium granules promote bone healing and growth in rabbit tibia peri-implant osseous defects. Clin Oral Implants Res 2010;21(2):165*73.
14. Wohlfahrt JC. Porous titanium granules in the surgical treatment of peri-implant osseous defects * a randomized clinical study. Presented at the 6th Congress of the European Federation of Periodontology, June 4*6, 2009,

Stockholm, Sweden.

Doel van het onderzoek

Beschrijving van het project:

Een gecontroleerde, gerandomiseerde, prospectieve en klinische multicenter studie van 12 maanden, bij 5 universitaire tandheelkundige centra.

Primaire doelstelling

Te evalueren of het gebruik van de poreuze titaniumkorrels (PTG Tigran Technologies AB) tijdens een chirurgische behandeling van peri-implantitis:

- a) aanzienlijk beter het botdefect kan vullen (botregeneratie) en
- b) de progressie van botverlies kan beperken in de periode van 12 maanden in vergelijking met sham (behandeling zonder PTG).

Secundaire doelstellingen

- * Om de klinische parameters te evalueren (Pocket diepte (PPD), Bleeding on probing (BoP), pus)
- * Om subklinische parameters (röntgenologisch bot winst) te evalueren
- * Om microbiële samenstelling van de peri-implantaat sulcus te evalueren voor en na behandeling
- * Om de interactie tussen gastheercellen (fibroblasten) en pathogenen (met name *P. gingivalis*) bij peri-implantitis te onderzoeken, en of de gevoeligheid voor peri-implantitis terug kan worden gevonden op cellulair niveau. Dit wordt onderzocht door fibroblasten te stimuleren met *P. gingivalis*, maar ook met een nader te bepalen commensale mondbacterie, en cytokine-responsen van deze cellen te bepalen.
- * Het evalueren van subjectieve parameters zoals patiënten tevredenheid.
- * Esthetiek

Onderzoeksopzet

Beschrijving van het project:

Een gecontroleerde, gerandomiseerde, prospectieve en klinische multicenter studie van 12 maanden, bij 5 centra. In dit project willen wij evalueren of het aanbrengen van de poreuze titaniumkorrels (PTG Tigran Technologies AB) tijdens een chirurgische behandeling van peri-implantitis betere stabiliteit en botsteun kan geven dan behandelen met sham (flap operatie zonder PTG).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In elk centrum zullen 6 test patiënten met poreus titaniumkorrels en 6 controle patiënten met sham (flap operatie zonder PTG) behandeld worden.

Inschatting van belasting en risico

Elke patiënt wordt behandeld met een gewone flap operatie voor

peri-implantitis, maar bij de test patiënten zullen ook poreuze titaniumkorrels worden geplaatst tijdens de flap operatie.

Tijdens de flap operatie wordt weefsel materiaal verwijderd (afval) die normaal weggegooid wordt. Nu willen we graag dit materiaal bewaren en fibroblasten vanuit dit materiaal laten in vitro opkweken.

Met behulp van een steriel papier, zullen extra subgingivale bacterie monsters (standaard protocol, niet invasief) voor microbiologische diagnostiek worden genomen 6 en 12 maanden na de operatie.

De risico's verbonden aan deelname aan deze klinische studie zijn niet groter dan met gewone flap operatie. Zoals bij gewone flap operatie kan bloeding, pijn en zwelling gedurende de eerste dagen na de ingreep plaats vinden. Er is een risico dat het implantaat toch verloren gaat zoals kan ook gebeuren na een gewone flap operatie. Als dit het geval is worden de korrels en de implantaat operatief verwijderd.

Er is ook een risico dat de titaniumkorrels niet voldoende ankeren. Als dit gebeurt worden de korrels verwijderd en zal er een gewone flap operatie plaats vinden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Gustav Mahlerlaan 3004
1081 LA Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Gustav Mahlerlaan 3004
1081 LA Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De patiënt heeft;

- * Een intraosseous defect rondom een implantaat met tenminste 3 mm defect diepte zichtbaar op een intraorale röntgenfoto.
- * Klinisch een * 5 mm diepe pocket in combinatie met bloeding en / of pus.
- * Tijdens de chirurgie moet een intraalveolar botdefect van tenminste 3 mm diepte aanwezig zijn.
- * Het defect moet minimaal 3 bot wanden hebben (een omtrek van het botdefect van tenminste 270 graden). Slechts defecten 3 en 4 botwanden worden geïnccludeerd.
- * Het defect mag niet breder zijn dan 4 mm en de defecthoek moet minder dan 35 graden zijn (vanaf as van implantaat).

De implantaten die in de studie geïnccludeerd worden, moeten meer dan 12 maanden functioneel zijn geweest.

Opmerking: Als een patiënt meerdere implantaten heeft met defecten die aan de inclusie criteria voldoen wordt slechts een implantaat in de studie geïnccludeerd. Andere defecten worden volgens het standaard protocol behandeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusie criteria zijn:

- * diabetes mellitus (HbA1c > 6,5)
- * gebruik van corticosteroïden of andere anti-inflammatoire medicijnen
- * gebruik van medicatie waarvan bekend is dat ze tandvleeshyperplasie induceren
- * allergisch voor penicilline
- * gebruik van systemische antibiotica in de voorafgaande maand
- * zwanger zijn of borstvoeding geven
- * implantaten zijn geplaatst in getransplanteerd bot of zijn eerder uitgebreid met been / botsubstituut of ander type van het regeneratief materiaal
- * implantaten zijn eerder behandeld voor de peri-implantitis

- * als de titaniumkorrels niet gestabiliseerd kunnen worden in het botdefect
- * als de flap (zacht weefsel) niet goed afgesloten kan worden
- * mobiele implantaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2010
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Tigran (TM) Poreuze Titaniumkorrels
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL34816.029.11