

I BIOMATERIALI PER LA RIGENERAZIONE TISSUTALE ED OSSEA GUIDATA.

Bucci Sabattini V*, Minnici A.**

*Servizio di odontoiatria Centro Diagnostico Chirurgico Magentino: Prof. ac. Implantoprotesi CLSOPD Università di Pavia – vbs@cdcmagentino.it – www.cdcmagentino.it

**Libero professionista, Servizio di odontoiatria Centro Diagnostico Chirurgico Magentino – a.minnici@email.it.

ABSTRACT

L' utilizzo di biomateriali per la rigenerazione tissutale ed ossea rappresenta ad oggi una pratica quotidiana e predicibile in tutte le tecniche chirurgiche odontoiatriche.

La ricerca inoltre ha portato a notevoli ed ottimi risultati per aumentare le performance di questi prodotti.

In questo articolo gli Autori presentano alcuni biomateriali di comune utilizzo nella pratica odontoiatrica, esponendo tutte le caratteristiche e gli ambiti di possibile applicazione. Partendo da una breve desamina delle caratteristiche ideali di un biomateriale, vengono citate le differenti classificazioni dei biomateriali presenti oggi in commercio per concludere con una valutazione su ciò che la ricerca ci propone per il futuro.

The use of biomaterials in dentistry represent a safe and predicible technique for bone and soft tissue regeneration.

In this article the Autors present some biomaterials with the biological features and the different applications in surgical procedures. The Autors also present a classification of biomaterials and the future outcomes.

Introduzione e scopo del lavoro

Il miglioramento progressivo delle condizioni di vita e l'aumento della durata della vita stessa della maggior parte della popolazione, nella nostra società occidentale, ha portato ad una sempre maggiore richiesta per il comfort, la funzione e l'estetica dell'apparato orale.

Nello stesso tempo, nuovi materiali e nuove tecniche hanno generato un aumento della probabilità di successo in implantologia e protesi anche in pazienti in condizioni borderline.

In questo contesto si collocano le possibilità date dall'uso dei biomateriali.

Essi, allo stato attuale, rappresentano un ausilio imprescindibile per il recupero estetico e funzionale di interi segmenti anatomici. Presentano, tra gli altri, il vantaggio di permettere di ottenere brillanti risultati pur usando una chirurgia di ridotta invasività sia clinica che economica.

In relazione a ciò sono parte della "miglior terapia" se si accetta, come si deve accettare, quanto asserito dalla O.M.S. che cita "...la miglior terapia è quella che consente il mantenimento o la riconquista dello stato di salute col minor impegno fisico ed economico...".

Scopo di questo lavoro e' illustrare, seppure in estrema sintesi, vantaggi svantaggi, indicazioni e controindicazioni, ragionevoli attese, tecniche chirurgiche e tempi prevedibili di guarigione relativi all'uso dei biomateriali in GTR e GBR.

Definizione

Diversi e numerosi sono i materiali che si utilizzano nelle diverse pratiche terapeutiche, in odontoiatria ed in tutte le specialita' mediche e chirurgiche.

Tra di essi, alcuni sono decisamente incompatibili coi tessuti biologici e vengono percio' utilizzati per medicazioni e comunque pratiche di poca durata nel tempo (garze, punti di sutura,etc.) Altri sono bioinerti e pertanto, non causando alcuna reazione dell'organismo, sono utilizzati per terapie che ne prevedono una permanenza piu' lunga (goretex, alcuni metalli,etc), infine altri ancora che interagiscono coi tessuti biologici e con essi sono compatibili.

Questi ultimi sono detti Biomateriali.

“PER BIOMATERIALI SI INTENDONO QUEI MATERIALI CHE, QUANDO INSERITI NEI TESSUTI DEL CORPO, NON CAUSANO NE' REAZIONI FLOGISTICHE NE' ALLERGICHE.

UN MATERIALE È COMPATIBILE COL TESSUTO CIRCOSTANTE SE L'INTERFACCIA TRA TESSUTO VIVENTE E MATERIALE STESSO ASSOMIGLIA IL PIÙ POSSIBILE ALLE AREE INTERFACCIALI NATURALI CHE VI SI TROVANO TRA I TESSUTI NATURALI”.

(1)

I Biomateriali sono estremamente diversi e numerosi: essi sono usati in chirurgia plastica, vascolare in cardio chirurgia, in ortopedia, nella chirurgia dell'ernia e praticamente in tutte le branche chirurgiche in cui si renda necessaria la rigenerazione tissutale.

Il compito di questo vasto contesto si collocano anche i biomateriali che vengono utilizzati per le tecniche di GTR e GBR in odontoiatria.

I biomateriali per la Rigenerazione Tissutale e Ossea Guidata

In ambito odontoiatrico l'uso diffuso dei biomateriali risale agli anni '70 del '900 , in concomitanza con l'inizio della diffusione delle terapie implantoprotesiche.

Tra i primi ad occuparsi attivamente dell'argomento occorre ricordare tra gli altri, in particolare De Nissen e De Groot (Amsterdam) con gli studi sulla CaHa (Calcio Idrossiapatite) (2,3,4) e Yukna (Rapporto all'Associazione ADA sull'uso della CaHa 1976) (5,6,7,8).

Tuttavia, esattamente come per l'implantologia all'epoca, grande fu la diffidenza del corpo accademico e della massima parte dei dentisti.

Fu con il quasi contemporaneo avvento del nuovo metodo implantare proposto da Branemark e con la tecnica proposta da Nyman per sfruttare le potenzialita' rigenerative dell'organismo anche in ambito parodontale, che si diffuse l'interesse dei ricercatori, dell'industria e degli odontoiatri. L'uso dei biomateriali e' divenuto cosi una possibilita' da tenere sempre presente per poter risolvere anche i casi piu'complessi.(9,10,11)

I BIOMATERIALI DEVONO AVERE CARATTERISTICHE OSTEOCONDUTTIVE O OSTEOINDUTTIVE E NON DEVONO CAUSARE PROCESSI FLOGISTICI O IMMUNITARI.

Per materiali **osteoaduttivi** si intendono quei materiali che causano la neoformazione di osso anche quando inseriti nel contesto di **tessuto eterotopico** (non dotato di potenziale osteogenetico).

Per materiali **osteoconduttivi** si intendono quei materiali che guidano e velocizzano o incrementano la neoformazione di osso quando inseriti nel contesto di **tessuto dotato di potenziale osteogenico** (osso vitale e sanguinante e sotto periostio integro).

Nella nostra pratica clinica, allo stato attuale, disponiamo praticamente solo di materiali osteoconduttivi, per quanto la ricerca faccia già intravedere possibili evoluzioni ed esistano tecniche che permettono di sfruttare i fattori di crescita delle piastrine e dei leucociti.

Dal punto di vista strettamente biologico, l'unico "materiale" da noi utilizzabile che ha possibilità di rigenerare i tessuti è **il sangue**.

I biomateriali hanno la funzione di formare un'impalcatura che stabilizzando il coagulo e garantendogli una stabilità assoluta, gli permette di evolversi verso il tessuto da cui proviene.

La "stabilità primaria" di cui siamo abituati a parlare unicamente riguardo all'osteointegrazione, e' in realtà la "conditio sine qua non" per ottenere una guarigione per prima intenzione di tutti i tessuti.

In particolare, quando il sangue che proviene dall'osso vitale e' stabilizzato, esso rigenera osso.

In caso diverso l'evoluzione del coagulo e' verso una fibrosi.

Avviene così sia che si tratti di un sanguinamento fra due monconi di frattura, sia che si tratti di un alveolo chirurgico ai fini implantari sia che si tratti di un aumento orizzontale o verticale di cresta.

PER OSTEOCONDUZIONE O OSTEO RIPRODUZIONE

SI INTENDE LA CAPACITÀ CHE HA UN BIOMATERIALE DI STIMOLARE LA NEOFORMAZIONE OSSEA NEL CONTESTO DEL TESSUTO OSSEO VITALE O SOTTO PERIOSTIO SANGUINANTE. QUESTA CAPACITÀ È DOVUTA PRIMARIAMENTE ALLA FUNZIONE STABILIZZANTE IL COAGULO CHE ESSO ESERCITA.

Classificazione

Distinguiamo i diversi biomateriali secondo la loro origine.

Distinguiamo, quindi primariamente, i biomateriali di origine biologica da quelli di origine sintetica.

BIOMATERIALI DI ORIGINE BIOLOGICA

Autoinnesto

Ossso autologo prelevato dal paziente stesso

Alloinnesto o Alloitrapianti

Ossso omologo prelevato da un donatore della stessa specie:

- Ossso liofilizzato (freeze-dried bone allograft)
- Ossso decalcificato e liofilizzato (decalcified freeze-dried bone allograft)
- Ossso calcinato
- Ossso iliaco congelato (frozen iliac allograft)
- Ossso Congelato (frozen allograft)

Etero o Xenoinnesti

Trapianti prelevati da un donatore di altra specie

- Ossso bovino

- Osso bovino inorganico
- Osso equino
- Osso suino
- Osso di kiel
- Collagene

BIOMATERIALI DI ORIGINE SINTETICA

Impianti di materiali alloplastici : *Materiali di sintesi*

- Idrossilapatite (HAP, CaHa)
- β Fosfato tricalcico (TCP)
- Carbonato di calcio (aragonite)
- Biovetri
- Pasta di Parigi (Solfato di Ca)
- Materiali acrilici
- Copolimeri
- Metalli
- Materiali Compositi

I criteri di scelta

E' ancora comune leggere e sentire dire che il prelievo di osso autologo rappresenterebbe il "gold standard": per le terapie ricostruttive e rigenerative.

Richiamiamo la direttiva dell'Organizzazione Mondiale della Sanità' piu' sopra citata e che dice:

"...the best therapy should foster the protection or the reinstatement of the original health conditions at the lower biological cost, with the least invasive procedures and at the lowest possible economic cost ..."

QuickTime™ e un decompressore sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Ricordiamo che sia i numerosissimi lavori sperimentali, sia numerosi decenni di pratica clinica, dimostrano che i risultati ottenibili con materiali diversi dall'osso autologo sono assolutamente sovrapponibili e talvolta piu' predicibili.

I tempi e la dimensione del riassorbimento dell'osso autologo infatti, non sono prevedibili con certezza ed il riassorbimento in particolare, e' normalmente maggiore rispetto ai materiali di sintesi.

Peraltro la sola invasività necessaria per il prelievo, sarebbe di per se' motivo sufficiente a non considerare piu' l'osso autologo come il gold standard.

In alternativa all'innesto di osso autologo, sono proposti numerosi materiali biologici, sia di origine omologa (dalla stessa specie) che da specie diverse (eterologhi).

Ancora meglio, esistono numerosi materiali di sintesi: affidabili e performanti.

La considerazione che da anni guida il mio operare , e' che **e' meglio usare materiali di sintesi** perche' "primum non nocere", quindi non utilizzare materiali che potrebbero essere veicolo di patologie per ora sconosciute.

Piu' passa il tempo, piu' questa scelta e' sostenuta dall'evidenza che tutto cio' la scienza medica e biologica **NON SA** riguardo a diverse patologie, soprattutto virali, da retro virus o virus lenti e' assai di piu' di cio' che sarebbe necessario conoscere per escludere ogni rischio.

Per quanto riguarda i prodotti biologici non autologhi o omologhi, basti ricordare il piu' noto tra di essi: il Bio-Oss.

Esso e' un materiale di origine bovina.

E' memoria di tutti la sindrome della "mucca pazza".

Allo scopo di tranquillizzare relativamente a questo problema, l'azienda produttrice nei suoi stampati di spiegazione scrive: **"Il Bio-Oss e' un'apatite biologica non stechiometrica derivata dalla componente inorganica dell'osso bovino (Il prodotto infatti viene privato della componente organica con processo a bassa temperatura -300° C, di molte ore)..."**.

A questo punto sorge spontanea una domanda: se il Bio-Oss e', come scritto "...un'apatite non stechiometrica ...inorganica..." perche' spendere una cifra importante, da scaricare poi sul paziente, quando sul mercato esistono apatiti di identiche caratteristiche, clinicamente validate, sostenute da abbondante letteratura, approvate sia dall'UE che dal FDA-USA a prezzi assai inferiori?

Allora l'azienda in questione ci chiarisce il dubbio: nel Bio-Oss sono **"... Presenti gruppi CH organici... E' stato suggerito da Honig (12) e Schwartz (13) che questo materiale potesse indurre la formazione di nuovo osso per la presenza di Trasforming Growth Factor β e quindi di proteine residue. ... "** (citazione sempre da stampati aziendali)

Questi gruppi CH non identificati sarebbero quindi della famiglia delle BMP.

Non essendo pero' identificati e poiche' anche gli agenti patogeni sono catene proteiche, potrebbero anche possedere potenzialita' negative per ora non conosciute.

In ogni caso l'azienda non e' limpida con gli utilizzatori: infatti o dice cosa non vera quando afferma che il materiale e' assolutamente deproteinizzato, oppure poi quando parla dei gruppi CH.

Ad ognuno le sue scelte: come gia' dicevo, io da anni ho scelto di usare prodotti di sintesi.

I diversi biomateriali presentano tempi e modalita' di riassorbimento e di rimaneggiamento diversi, per la massima parte di essi i tempi stanno fra i 12 e i 18 mesi.

Quasi tutti vengono rimaneggiati, riassorbiti e sostituiti quando messi nel sito chirurgico attraverso un complesso di attivita' cellulari che si possono molto grossolanamente schematizzare in tre fasi. Dapprima il sangue avvolge il e penetra nel contesto del biomateriale, quindi attraverso il sangue giungono nel sito i macrofagi, le cellule blastiche e le indifferenziate mesenchimali, infine i macrofagi aggrediscono il biomateriale ed al suo posto si differenziano le cellule mesenchimali e proliferano gli osteoblasti.

Alcuni sono caratterizzati da tempi programmati a seconda delle dimensioni delle porosita' del materiale. Tanto piu' velocemente e massicciamente le cellule penetrano nel contesto del materiale, tanto piu' velocemente possono attuarsi i fenomeni a cui si e' piu' sopra accennato.

Numerosi materiali, tra cui per esempio Bio-Oss, Osso Equino, DFDBA, FDBA, Biocoral, alcuni tipi di Ha, presentano un riassorbimento non completo, tanto che a otto anni dall'atto chirurgico sono ancora riconoscibili particelle non rimaneggiate, talvolta anche microscopicamente.

Una famiglia di biomateriali ha tempi e modalita' di riassorbimento completamente diversi: questi sono i Copolimeri (Ac Poli L Lattico e L glicolico).

I Copolimeri sono materiali fisiologicamente presenti in ogni organismo animale, e sono assolutamente compatibili.

Hanno effetti diversi sui tessuti a seconda della densita' e del peso molecolare.

Quelli usati in odontoiatria hanno tempi di riassorbimento ridotti a circa 1/3 del tempo necessario per i materiali diversi.

Vengono completamente riassorbiti e sostituiti, la via di degradazione e' la via metabolica attraverso il ciclo di Krebs ed i prodotti finali sono CO_2 e H_2O .

Per la necessita' di sintesi in un lavoro come questo, il mio obiettivo e' quello di spiegare ai clinici con la massima chiarezza possibile il motivo biologico che rende utile usare i biomateriali (tutti dall'osso autologo a quelli di sintesi senza differenza alcuna) e, con cio', contrastare un marketing spesso esasperato.

Per un trattato piu' completo sull'argomento rinvio ai due testi pubblicati nel 1999 e nel 2006, uno per l'editore Martina di Bologna e l'altro per la T.U.E.O.R. di Torino, di tecniche ricostruttiva e rigenerative dei mascellari. **(14,15)**

Il motivo vero per cui e' possibile ottenere ottimi risultati e' che il materiale costituisce una "impalcatura" al sangue. Esso, derivando da tessuti osteogenetici (osso sanguinante e periostio), stabilizzato per un tempo minimo sufficiente (4/ 6 settimane) evolve da coagulo, a coagulo osteoide ed infine in osso.

Qualcosa di nuovo dalla ricerca e dall'industria?

Tutti i biomateriali, di qualsivoglia origine, o sono o giungono ad essere Ha (idrossiapatite di Ca).

, **β fosfato tricalcico:** $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, **Ca Idrossiapatite :** $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

La Ca Ha e' la fase stabile dell'osso: quel materiale che fresiamo per mettere impianti e che fratturiamo quando estraiamo denti.

Essa e' la fase stabile di un processo in continuo divenire che e' il rinnovo dello scheletro. Spiegando il fenomeno col movimento cellulare noi diciamo che osteoclasti "mangiano" osteociti vecchi, mentre osteoblasti maturano in osteociti nuovi.

Gli Osteociti sono la Ca HA: dal punto di vista chimico il fenomeno su descritto e' il seguente: il Ca ed il P liberi nel siero in forma ionica si combinano a formare attraverso differenti passaggi prima il Fosfato Octacalcico poi la Ca Idrossiapatite (fase blastica), quindi la CaHA si degrada in brusite ed infine si torna ad avere Ca e P in forma ionica nel siero (fase clastica).

Tra tutti i biomateriali i copolimeri, assieme all'Idrossiapatite sono i materiali presenti fisiologicamente in tutti gli organismi animali

Nel procedimento industriale se ne varia l'associazione in percentuale tra poli L-D lattico e L-glicolico combinati tra loro per variarne la biodegradabilita'.

Essi degradano per via metabolica: Idrolisi a D-L lattato e glicolato, Ciclo di Krebs, CO_2 e H_2O

Entrambi questi materiali sono biocompatibili, riassorbibili ed osteoconduttivi. **(16,17)**

Oggi e' proposto sul mercato , da pochissimo tempo, un nuovo biomateriale che e' una sintesi di Ca Ha e Copolimeri.

Questo materiale innovativo, che e' attualmente oggetto di uno studio comparativo condotto presso l'Universita' di Pavia , Cattedra di chirurgia Stomatologica , Prof. Silvana Rizzo, presenta secondo le ricerche gia' eseguite ed i risultati clinici fin qui testati , i vantaggi coniugati dei due materiali migliori per la GBR nella pratica odontoiatrica. **(18,19,20)**

Un altro capitolo relativamente recente, sempre relativo alle tecniche ed ai materiali per la rigenerazione tissutale ed ossea potrebbe essere utile affrontare e' quello relativo all'uso dei fattori di crescita delle piastrine e dei leucociti.