

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE CHIRURGICHE

**Problematiche ricostruttive in chirurgia maxillo-facciale:
Nuove linee di ricerca**

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06-E3

Settore Scientifico disciplinare: MED 29

**RIGENERAZIONE OSSEA TRIDIMENSIONALE MEDIANTE
MEMBRANE IN D-PTFE RINFORZATE IN TITANIO O GRIGLIE IN TITANIO,
IN ASSOCIAZIONE AD IMPIANTI CONICI A DOPPIA SPIRA VARIABILE.
TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO.**

Dr. Alessandro Cucchi

Coordinatore

Prof. Andrea Stella

Relatore

Prof. Claudio Marchetti

Esame finale anno 2016

INDICE

1. Introduzione	pag. 4
1.1 Razionale dello Studio	
2. Obiettivi dello studio	pag. 11
2.1 Obiettivo primario	
2.2 Obiettivi Secondari	
2.3 Risultati attesi	
3. Materiali e Metodi.....	pag. 14
3.1 Disegno dello studio	
3.2 Campione dello studio	
3.3 Criteri di inclusione e di esclusione	
3.4 Aspetti Etici	
3.5 Randomizzazione ed assegnazione	
3.6 Trattamento	
3.7 Controlli e follow-up	
3.8 Dispositivi medici	
3.9 Raccolta dati	
3.9.1 Valutazione clinica	
3.9.2 Valutazione radiografica	
3.9.3 Variabili di studio	
3.10 Gestione dei dati	
3.11 Analisi statistica	
4. Risultati	pag. 42
4.1 Popolazione intent-to-treat	
4.2 Popolazione pre-protocol	
4.3 Impianti	
4.4 Stabilità implantare	

- 4.5 complicanze chirurgiche
- 4.6 complicanze biologiche
- 4.7 difetto osseo peri-implantare e guadagno osseo verticale
- 4.8 densità ossea e tessuto connettivale sovra-crestale
- 4.9 riassorbimento osseo peri-implantare
- 4.10 sopravvivenza e successo implantare

5. Discussione	pag. 53
6. Conclusioni	pag. 61
7. Bibliografia.....	pag. 63

Capitolo 1

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'utilizzo degli impianti osteointegrati ha consentito un ampliamento delle soluzioni di trattamento per riabilitare protesicamente pazienti affetti edentulia parziale o totale con contemporanea presenza di atrofia dei mascellari.

La atrofia mascellare è la condizione patologica che caratterizza i mascellari edentuli, a causa del riassorbimento dell'osso alveolare ed eventualmente dell'osso basale, dovuto alla perdita dei denti (Atwood 1979; Atwood 1971).

La perdita dei denti determina la perdita dello stimolo funzionale che agisce sull'osso alveolare, che a sua volta determina un riassorbimento osseo costante e predicibile, ma diverso a seconda della sede interessata: nel mascellare superiore, esso è soprattutto orizzontale e centripeto, con precoce riassorbimento della corticale vestibolare; nella mandibola, esso è soprattutto orizzontale e centripeto a livello interforaminale, ma è verticale e centrifugo a livello retroforaminale (Misch e Judy 1987; Cawood e Howell 1988).

Il riassorbimento alveolare di tipo verticale e centrifugo e la presenza del nervo alveolare inferiore (NAI) rendono le regioni posteriori della mandibola quelle più complesse da trattare mediante implantologia osteointegrata. La mandibola posteriore ha rappresentato in passato un importante problema per l'inserimento degli impianti osteointegrati nei casi in cui, a causa del riassorbimento dell'osso alveolare, l'altezza verticale e lo spessore orizzontale dalla cresta ossea fossero insufficienti e inadeguati per sostenere impianti standard, cioè 10 x 3.75 mm (Branemark et al 1984; Adell et al, 1990).

Al fine di garantire una riabilitazione implanto-protesica efficace e predicibile in queste regioni, la ricerca scientifica ha portato allo sviluppo di tecniche chirurgiche di tipo ricostruttivo in grado di consentire l'inserimento di impianti standard, raggiungendo elevate percentuali di successo, senza alterare l'integrità strutturale e funzionale del NAI.

Le tecniche ricostruttive proposte per trattare i settori latero-posteriori della mandibola in caso di atrofia alveolare comprendono:, innesti ossei a blocco (inlay e onlay), osteodistrazione, trasposizione del NAI, e soprattutto la Rigenerazione Ossea Guidata (o Guided Bone Regeneration = GBR). (Dahlin et al. 1988)

La GBR è la tecnica chirurgica che permette la formazione di nuovo osso in quelle aree anatomiche che presentano difetti ossei verticali, orizzontali, o combinati, ripristinando un volume osseo adeguato al posizionamento di impianti osteointegrati secondo i canoni estetici e funzionali che codificano oggi il concetto di "implantologia protesicamente guidata", in cui la posizione tridimensionale ideale dell'impianto è determinata dalla successiva finalizzazione protesica. (Shanaman 1992; Baird 1993; Saadoun et al. 1999)

Nei primi anni '90, a seguito dei risultati ottenuti in studi preliminari in vitro e in vivo, i principi della rigenerazione guidata dei tessuti (GTR) iniziarono ad essere applicati nella gestione clinica dei difetti ossei del mascellare e della mandibola (Buser et al. 1990; Buser et al. 1993; Buser et al. 1995). La tecnica chirurgica inizialmente proposta si basava sull'applicazione in sito di membrane in poli-tetra-fluoruro-etilene espanso (ePTFE), che aveva l'obiettivo di isolare uno spazio per la rigenerazione ossea, in cui si impedisse la colonizzazione del difetto da parte di cell. epiteliali e connettivali e si permettesse la colonizzazione del difetto stesso soltanto da parte di cell. osteogenetiche o osteoprogenetiche, provenienti dal tessuto osseo sottostante alla membrana. (Dahlin et al. 1988; Dahlin et al. 1989)

Il primo studio clinico e istologico nell'uomo di applicazione della GBR per aumenti verticali di cresta alveolare è stato pubblicato da Simion et al. (1994), che dimostrò come fosse possibile aumentare verticalmente la cresta alveolare fino a 4 mm sfruttando la presenza di un coagulo stabilizzato e protetto da una membrana non-riassorbibile.

Per aumentare il potenziale rigenerativo della tecnica di GBR, si è iniziato ad utilizzare materiali da innesto quali osso autologo prelevato dal pazienti, osso omologo demineralizzato congelato liofilizzato (DFDBA), o osso bovino deproteinizzato (DBBM), per riempire lo spazio al di sotto della membrana. (Buser et al. 1993; Nevins & Mellonig 1994; Simion et al. 1994; Tinti et al. 1996; Zitzmann et al. 1997; Simion et al. 1998;)

L'efficacia dell'uso di una miscela 50:50 di osso autologo e osso bovino deproteinizzato e di una membrana in e-PTFE per la rigenerazione ossea verticale è stata dimostrata da Simion et al. (2007). Gli autori riportano che l'osso rigenerato mediante osso autologo e DBBM permette di avere un'adeguata osteointegrazione degli impianti, sia inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea (approccio immediato o ad una fase) che dopo un periodo di guarigione ossea di almeno 6 mesi (approccio differito o a due fasi).

Negli ultimi 10 anni, numerosi autori hanno dimostrato che l'applicazione dei principi di GBR nelle aree di atrofia alveolare permette di rigenerare verticalmente, oltre che orizzontalmente l'osso alveolare precedentemente riassorbito (Simion et al. 2007; Canullo & Malagnino 2008; Fontana et al. 2008; Rocchietta et al. 2008; Canullo & Sisti 2010; Clementini et al. 2012). Inoltre, la stabilità nel tempo dell'osso rigenerato sono state già ampiamente documentate mediante studi clinici, radiografici, e istologici (Nevins et al. 1994; Simion et al. 1994; Tinti et al. 1996; Simion et al. 1998).

Nonostante ci fossero ampie evidenze scientifiche, la GBR con membrane in ePTFE è stata da sempre al centro di discussioni legate alla scarsa riproducibilità dei risultati ottenuti, definendo tale tecnica come estremamente "operatore-dipendente".

La principale causa di insuccesso nella GBR è legata all'esposizione precoce o tardiva dei biomateriali e alla conseguente contaminazione e infezione dei materiali stessi, che compromettevano irreversibilmente

la rigenerazione ossea (Machtei 2001; Verardi & Simion 2007; Esposito et al. 2008; Fontana et al. 2011).

Alla fine degli anni '90, von Arx et al. (1996; 1998; 1999; 2001) hanno presentato una serie di risultati positivi nell'aumento della cresta alveolare mediante griglie in titanio, prima o durante l'inserimento di impianti. Il razionale per l'uso delle griglie in titanio non è quello di isolare uno spazio con effetto barriera, ma solo quello di mantenere un volume in cui l'innesto osseo possa riorganizzarsi, dando origine a nuovo osso (Degidi et al. 2003). Negli ultimi anni sono stati proposti e studiati numerosi design per le griglie al fine di aumentare la stabilizzazione dell'innesto e di minimizzare il rischio di collasso o di deiscenze dei tessuti mucosi (Roccuzzo et al. 2004).

Sebbene molti studi scientifici abbiano riportato dati positivi sull'aumento orizzontale di cresta alveolare mediante griglie in titanio e innesti di osso autologo (Roccuzzo et al. 2004; Roccuzzo et al. 2007; Corinaldesi et al. 2007; Corinaldesi et al. 2009; Chen et al. 2011), o innesti combinati di osso autologo e DBBM (Pieri et al. 2008; Torres et al. 2010), i dati relativi ad aumenti verticali di cresta alveolare sono ancora insufficienti e incompleti.

Al fine di avere l'impianto nella posizione tridimensionalmente ideale, secondo i concetti di "implantologia protesicamente guidata", è necessario disporre di una tecnica chirurgica in grado di dare una rigenerazione ossea tridimensionale, sia orizzontale che verticale. In tale contesto, le membrane in e-PTFE rinforzate in titanio e probabilmente le griglie in titanio rappresentano gli strumenti più affidabili per raggiungere con elevata predicibilità la ricostruzione verticale e orizzontale della cresta alveolare.

1.1 Razionale dello Studio

Il razionale dello studio si basa sul fatto che la mandibola posteriore è l'area più complessa da riabilitare mediante protesi fissa su impianti in caso di atrofia alveolare, per la presenza del NAI, per l'elevata corticalizzazione e la scarsa vascolarizzazione dell'osso, e per le elevate forze masticatorie delle regioni posteriori dei mascellari.

In passato, la tecnica più comune per la ricostruzione delle aree atrofiche è stato l'innesto a blocco di tipo onlay con osso autologo prelevato da siti donatori orali ed extraorali.

Tale tecnica ha però alcuni svantaggi tra i quali la morbidità del sito donatore, il rischio di non-integrazione dell'innesto, il riassorbimento osseo precoce dell'innesto stesso, le 3 fasi chirurgiche (ricostruttiva, implantare, e gengivale), oltre che l'impossibilità di correggere eventualmente difetti peri-implantari residui.

Per questo motivo la ricerca si è rivolta successivamente all'introduzione di tecniche che permettessero di ridurre il volume di osso autologo prelevato, di ridurre il numero di fasi chirurgiche, di avere un osso rigenerato vascolarizzato e vitale che si mantenesse stabile nel tempo, e di garantire la rigenerazione ossea attorno ad impianti contestualmente posizionati in modo protesicamente corretto.

La rigenerazione ossea guidata con membrane in dPTFE rinforzate in titanio o la rigenerazione ossea con griglie in titanio appaiono come le 2 tecniche chirurgiche più versatili e adeguate per ricostruire tridimensionalmente l'osso alveolare attorno agli impianti, permettendo una perfetta "restituito ad integrum" delle aree suddette sia dal punto di vista funzionale che dal punto di vista estetico.

Tale studio si propone di confrontare, in casi di atrofie mandibolari caratterizzate da un riassorbimento verticale e orizzontale dell'osso alveolare, la rigenerazione ossea tridimensionale mediante membrane in dPTFE rinforzate in titanio versus griglie in titanio attorno ad impianti conici a doppia spira variabile contestualmente inseriti, valutando i risultati raggiunti da punto di vista clinico e radiografico.

Capitolo 2

OBIETTIVI dello STUDIO

2.1 Obiettivo Primario

L'obiettivo primario dello studio è la valutazione quantitativa della rigenerazione ossea ottenuta mediante 2 diversi dispositivi medici: membrane in d-PTFE rinforzate in titanio o mediante griglie in titanio.

In particolare, l'obiettivo è la valutazione quantitativa della rigenerazione ossea mediante misurazione clinica del difetto osseo residuo attorno ad impianti conici a doppia spira variabile inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea, mediante una misurazione clinica dopo 9 mesi di guarigione sommersa.

2.2 Obiettivi Secondari

Gli obiettivi secondari comprendono:

- i) la valutazione della stabilità implantare primaria degli impianti inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea;
- ii) la valutazione delle complicanze chirurgiche, i.e. lesioni vascolari o lesioni neurologiche, durante l'intervento di rigenerazione ossea;
- iii) la valutazione delle complicanze biologiche, i.e. esposizione precoce o tardiva dei biomateriali, durante il periodo di guarigione di 9 mesi;
- iv) la valutazione qualitativa della rigenerazione ossea, mediante osservazione clinica della densità ossea e del tessuto connettivale sovrastante;
- v) la valutazione dell'osteointegrazione degli impianti a 12 mesi dall'inserimento chirurgico.

2.3 Risultati Attesi

A termine del suddetto studio, si comprenderanno le effettive potenzialità rigenerative e l'effettiva incidenza di complicanze delle 2 tecniche di rigenerazione ossea, confermandone la predicibilità e l'efficacia nella riabilitazione implanto-protetica della mandibola posteriore con atrofia alveolare.

Inoltre, i risultati dello studio permetteranno di comprendere se la tecnica mediante membrane non-riassorbibili e la tecnica mediante griglie garantiscano una rigenerazione ossea ottimale dal punto di vista qualitativo e quantitativo, evidenziando eventuali differenze statisticamente significative tra le 2 tecniche chirurgiche.

Infine, mediante un follow-up continuativo nel tempo, si comprenderà il comportamento dell'osso rigenerato attorno ad impianti osteointegrati, che sono sottoposti a carico funzionale nelle regioni posteriori della mandibola.

Capitolo 3

MATERIALI e METODI

3.1 Disegno dello studio

Lo studio è stato disegnato come uno studio clinico pilota, randomizzato, comparativo, multicentrico, indipendente, a gruppi paralleli, in singolo cieco, nel quale le variabili sono state analizzate prospetticamente.

Lo studio è stato caratterizzato da un periodo di arruolamento, un periodo di trattamento, ed un periodo finale di osservazione.

Lo studio ha compreso un insieme di 40 pazienti con edentulia parziale associata ad atrofia alveolare delle regioni posteriori della mandibola. Nella tabella seguente, sono state riportate le 3 fasi di trattamento (fase t0, fase t1, fase t2).

Timing	Fase operativa
Fase T0	Rigenerazione ossea mediante membrana o griglia + inserimento implantare
9 mesi	
Fase T1	Riapertura impianti + rimozione membrane/griglie + innesto connettivale
3 mesi	
Fase T2	Riabilitazione protesica (carico funzionale) + verifica osteointegrazione

3.2 Campione dello studio

Lo studio ha compreso nel triennio 2013-2015 il trattamento di 40 pazienti, in buone condizioni generali di salute, affetti da edentulia parziale della mandibola posteriore con riassorbimento verticale e orizzontale dell'osso alveolare, che necessitavano di una riabilitazione protesica supportata da impianti per migliorare funzione ed estetica delle aree edentule.

I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi di studio e assegnati a ciascun gruppo in base alla sequenza di randomizzazione precedentemente computer-generata:

- Gruppo A: 20 pazienti trattati mediante rigenerazione ossea con membrane in dPTFE rinforzate in titanio e un mix 50:50 di osso autologo e osso omologo demineralizzato e mineralizzato; e mediante impianti osteointegrati, inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea.
- Gruppo B: 20 pazienti trattati mediante rigenerazione ossea con griglie in titanio e un mix 50:50 di osso autologo e osso omologo demineralizzato e mineralizzato; e mediante impianti osteointegrati, inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea.

3.3 Criteri di inclusione e di esclusione

I criteri di inclusione allo studio erano:

- Pazienti adulti, con età maggiore di 18 anni, che abbiano concluso la fase di crescita, in buone condizioni di salute generale.
- Pazienti con edentulia singola o parziale nei settori posteriori della mandibola, con riassorbimento verticale e orizzontale dell'osso alveolare, che necessitano di rigenerazione ossea tridimensionale, al fine di effettuare una riabilitazione implanto-protesica ideale, dal punto di vista estetico e funzionale;
- Difetto osseo verticale medio ≥ 2 mm della cresta alveolare, che deve essere rigenerato per inserire gli impianti in posizione tridimensionalmente corretta.
- Ottenimento del consenso informato al trattamento sperimentale e al trattamento dei dati personali.

I criteri di esclusione dallo studio erano:

- Atrofia alveolare della mandibola residua < 5 mm;
- Igiene orale insufficiente;
- Abitudine al fumo, con più di 10 sigarette/die;
- Abuso di alcool o stupefacenti;
- Gravidanza;
- Infezione acuta locale o sistemica;
- Diabete non-controllato o altre malattie metaboliche;
- Alterazioni gravi della funzionalità epatica e renale.
- Positività sierologica per HIV, HBV, e HCV.
- Chemioterapia o radioterapia testa-collo negli ultimi 5 anni
- Terapia con bifosfonati nell'ultimo anno.
- Terapia immunosoppressiva.

3.4 Aspetti Etici

Il protocollo di studio, oltre che la scheda informativa e il consenso informato per i pazienti, sono stati approvati dal Comitato Etico dell'Ospedale Sant'Orsola e dell'AUSL di Bologna.

A ciascun paziente è stato consegnato una scheda informativa in cui sono illustrati: il tipo di intervento chirurgico; la possibilità che può rendersi necessario modificare il tipo di intervento chirurgico nel corso del suo svolgimento; i biomateriali utilizzati, sia quelli di origine sintetica che quelli di origine animale; le possibili complicanze intra- e post-operatorie; il decorso post-operatorio; i rischi chirurgici connessi all'intervento stesso, oltre a quelli correlati all'anestesia; le percentuali di successo e di insuccesso dell'intervento; le indicazioni e delle controindicazioni all'intervento; e le terapie alternative per la risoluzione della condizione patologica del paziente stesso; oltre a tutte le istruzioni pre- e post- operatorie, che devono essere rispettate per il successo del trattamento. Il foglio informativo spiega anche che il trattamento medico-chirurgico del paziente non sarà assolutamente compromesso nel caso in cui non desideri partecipare.

Inoltre, a ciascun paziente è stato anche consegnato un modulo per consenso informato al trattamento e un consenso al trattamento dei dati personali, che dovrà essere firmato dal paziente e controfirmato dallo sperimentatore, soltanto dopo aver compreso perfettamente il contenuto esplicativo del foglio informativo e solo nel caso in cui desideri partecipare allo studio. Il modulo di consenso spiega anche che il paziente è libero di ritirarsi dallo studio in ogni momento e che tale ritiro non comprometterà in nessuna maniera il trattamento medico-chirurgico cui sono sottoposti.

3.5 Randomizzazione e Assegnazione

I pazienti che soddisfavano i criteri di inclusione e di esclusione sono stati randomizzati ad uno dei due trattamenti in studio. L'assegnazione del paziente al trattamento è avvenuta secondo la lista di randomizzazione. Al paziente è stato assegnato il codice di randomizzazione più basso disponibile. Le informazioni relative alla lista di randomizzazione sono strettamente confidenziali e accessibili solo alle persone autorizzate fino al momento dell'apertura dei codici (che avviene a fine studio dopo la chiusura del Data Base).

3.6 Trattamento

Il giorno dell'intervento (T0), è stata eseguita una pre-medicazione mediante farmaci analgesici-antiinfiammatori (Nimesulide 100 mg o Ibuprofene 600 mg) e farmaci ansiolitici (diazepam o delorazepam 1-2 mg); ed è stata eseguita un'anestesia locale della sede d'intervento mediante Articaína al 4% con adrenalina 1:100.000.

Dopo avere eseguito l'anestesia, è stata eseguita un'incisione orizzontale medio-crestale, che si prolunga dalla linea obliqua esterna al solco gengivale dei 2 denti adiacenti; successivamente sono state eseguite 2 incisioni verticali di scarico verticale mesiale e distale sul versante vestibolare e un'incisione di scarico obliqua mesiale sul versante linguale; infine, si sono eseguiti lo scollamento e la scheletrizzazione della regione mandibolare da trattare, facendo attenzione ad isolare delicatamente il n. mentoniero e a non lacerare/perforare i lembi chirurgici.

Si è preceduto con la passivazione dei lembi chirurgici, che a livello vestibolare è avvenuta mediante un'incisione di rilascio periostale, eseguita a circa 5 mm dal margine gengivale, e una dissezione superficiale a spessore parziale della componente mucosa rispetto alla

componente muscolo-periostale; e che a livello linguale è avvenuta mediante lo scollamento del lembo fino alla linea miloioidea e la liberazione del m. miloioideo accessorio.

Si è continuato con la preparazione dei siti implantari secondo un protesicamente guidato, mediante l'uso di frese dedicate e/o di inserti piezoelettrici, a seconda della prossimità del NAI; i siti implantari sono stati sotto-preparati al fine di garantire agli impianti un'elevata stabilità primaria con un torque massimo di inserimento > 50 Ncm. Successivamente, si è eseguito l'inserimento degli impianti conici a doppia spira variabile in una posizione protesicamente guidata, con la piattaforma implantare situata a circa 2-3 mm apicalmente al margine gengivale dei 2 denti adiacenti.

A causa del riassorbimento osseo verticale e orizzontale dell'osso alveolare, gli impianti sono stati inseriti solo parzialmente, mantenendo una parte di essi al di fuori dell'osso mandibolare. Di conseguenza, è stato possibile osservare il difetto osseo verticale attorno agli impianti, che sarebbe stato da rigenerare e che è stato accuratamente misurato con una sonda parodontale UNC-15 in corrispondenza dei siti mesiale, distale, buccale, e linguale di ciascun impianto.

Si è proceduto con la perforazione della corticale ossea, che deve essere ripetutamente perforata fino a raggiungere la midollare sottostante, al fine di promuovere la migrazione di cell. osteo-geniche e osteo-progenitrici e favorire la rivascolarizzazione dell'innesto osseo; inoltre, si è proceduto al prelievo di circa 0.5-1.0 g di osso autologo con tecnica bone scraper, a livello della regione più distale del campo operatorio.

A questo punto, è stata eseguita la scelta del dispositivo medico da utilizzare (membrana in dPTFE rinforzata in titanio o griglia in titanio), mediante apertura della busta sigillata e contenente il gruppo di assegnazione del paziente.

Si è continuato con la fissazione sul versante linguale mediante viti di fissazione della membrana/griglia, precedentemente sagomata e modellata per garantire la completa copertura dell'innesto dopo il ripristino volumetrico tridimensionale del difetto osseo peri-implantare. Successivamente, si è preparato un innesto composito costituito da 50% di osso autologo e 50% di osso omologo demineralizzato e mineralizzato. Quest'ultimo è un biomateriale con proprietà osteoconduttiva e osteoinduttiva, costituito da osso omologo demineralizzato e osso omologo mineralizzato, che può essere usato nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che sono stati sottoposti a rigenerazione ossea. L'associazione di questi 2 diversi componenti permette di associare le proprietà di mantentore di spazio dell'osso mineralizzato e le proprietà osteoinduttive della matrice demineralizzato, in modo da ottimizzare l'ambiente per la rigenerazione di osso vitale.

L'innesto composito autologo-omologo 50:50 è stato accuratamente posizionato attorno agli impianti, per ricostruire verticalmente e orizzontalmente il difetto osseo peri-implantare. Poi, si è proceduto con la fissazione della membrana/griglia al di sopra dell'innesto e degli impianti mediante viti di fissazione anche sul versante vestibolare.

Infine, si è concluso l'intervento con la chiusura per 1° intenzione dei lembi chirurgici mediante una sutura a materassoio orizzontale e una sutura interrotta a punti semplici (sutura in PTFE 4/0).

A tutti i pazienti sono stati prescritti 2 g di Amoxicillina + Ac. clavulanico come pre-medicazione, a partire da un'ora prima dell'intervento e per 6 giorni successivi; è stato inoltre prescritto un farmaco anti-infiammatorio non-steroido dopo l'intervento, a partire da un'ora prima dell'intervento e per 6 giorni successivi; e un inibitore di pompa protonica, come gastroprotettore, 1 volta/die per 10 giorni.

Le istruzioni post-operatorie hanno compreso una dieta morbida per 2 settimane, associata ad igiene orale adeguata mediante 4 sciacqui al

giorno con un collutorio a base di clorexidina al 0,2%; e le suture sono state rimosse 15 giorni dopo l'intervento.

Durante tutto il periodo di guarigione, non è mai stata utilizzata nessuna protesi parziale rimovibile, al di sopra della zona interessata, che potesse in qualche modo interferire con la guarigione delle mucose e dell'osso.

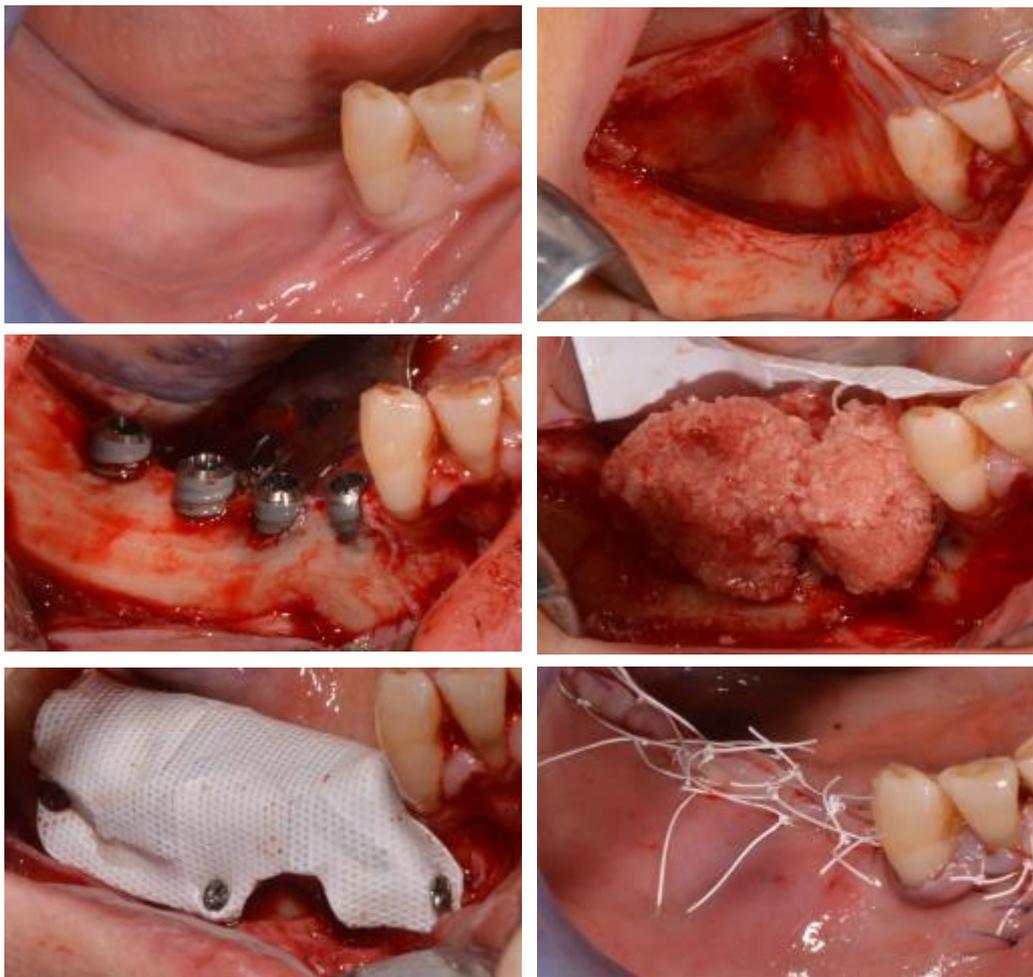


Figura 1. Chirurgia ricostruttiva e implantare nel gruppo A (membrana in dPTFE rinforzata in titanio).

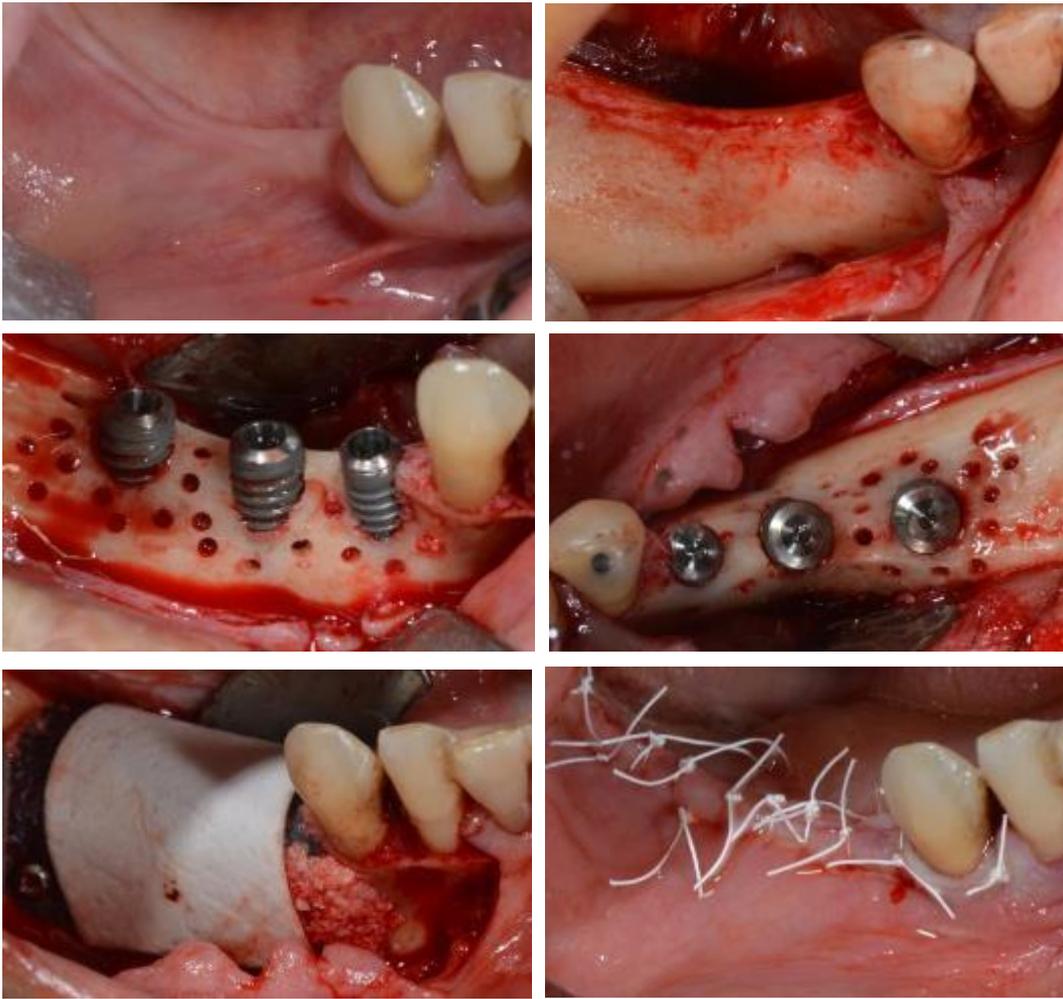


Figura 2. Chirurgia ricostruttiva e implantare nel gruppo B (griglia in titanio + membrana in collagene).

Dopo 9 mesi (T1), si è proceduto alla riapertura degli impianti mediante un secondo intervento chirurgico, durante il quale è stato eseguito la rimozione della membrana/griglia e delle viti di fissazione; la sostituzione delle viti di copertura con viti di guarigione a livello degli impianti; la misurazione del difetto osseo verticale peri-implantare residuo mediante una sonda parodontale UNC-15 in corrispondenza dei siti mesiale, distale, buccale, e linguale di ciasciun impianto; il rilievo di una biopsia ossea mediante una fresa carotatrice per l'analisi istologica e istomorfometrica; e alla chiusura per seconda intenzione dei lembi chirurgici.

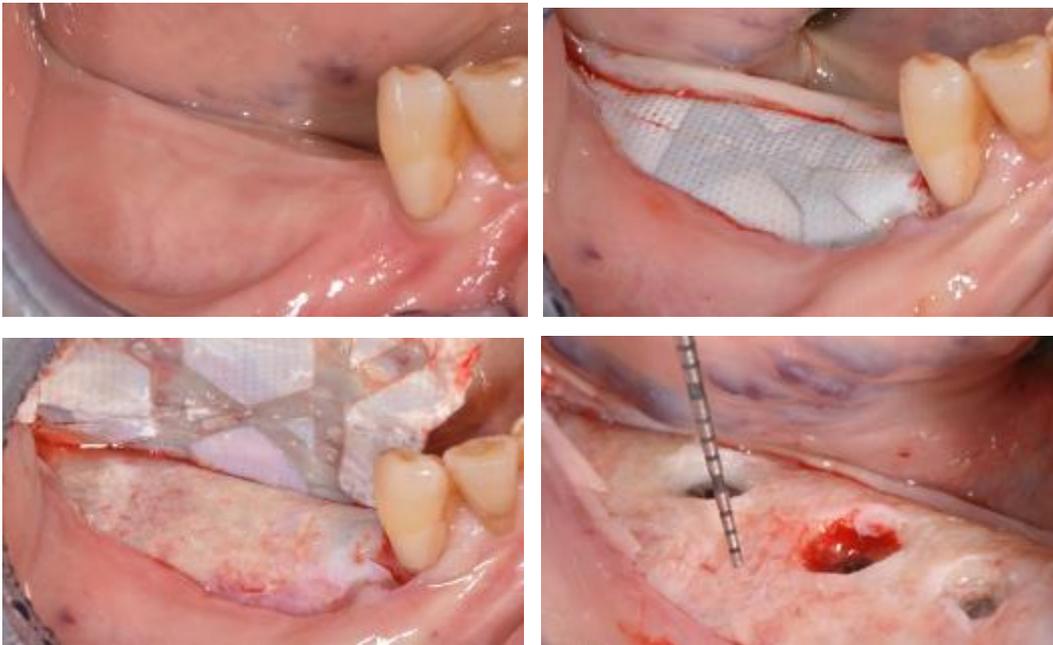


Figura 3. Riapertura per rimozione dispositivo ed esposizione impianti nel gruppo A.

Inoltre, sarà eseguito un lembo a riposizionamento apicale con innesto gengivale libero (FGG) o un lembo bilaminare con innesto connettivale (CTG), per ripristinare una adeguata profondità del vestibolo e per garantire un'adeguata ampiezza di mucosa aderente a livello degli impianti.

Le istruzioni post-operatorie hanno compreso una dieta morbida per 2 settimane, associata ad igiene orale adeguata mediante 4 sciacqui al giorno con un collutorio a base di clorexidina al 0,2%; e le suture sono state rimosse 15 giorni dopo l'intervento.

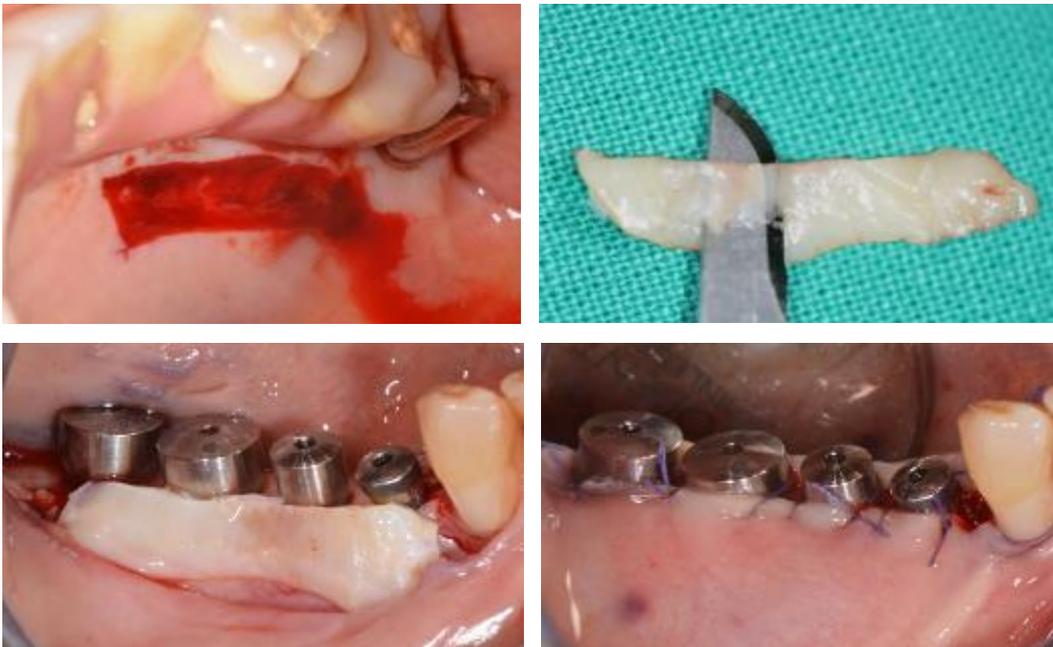


Figura 4. Innesto connettivale attorno ad impianti nel gruppo A.

Dopo 3 mesi (T2), il piano di trattamento protesico ha previsto la realizzazione di una protesi fissa sugli impianti. In particolare, appena dopo la completa guarigione della mucosa peri-implantare attorno alle viti di guarigione (circa 4-8 settimane), è stata presa un'impronta definitiva, da cui è stato sviluppato un modello master, che ha permesso in 4-8 settimane di realizzare una o più corone in metallo ceramica, finalizzando così la protesizzazione degli impianti stessi.

La protesi è stata verificata in occlusione centrica, in protrusione, e in lateralità, al fine di evitare pre-contatti e interferenze occlusali, che avrebbero potuto determinare un sovraccarico dell'osso rigenerato.

La riabilitazione implanto-protesica ha permesso di ripristinare dal punto di vista estetico e funzionale le aree edentule della mandibola posteriore, con una restitutio ad integrum delle stesse.

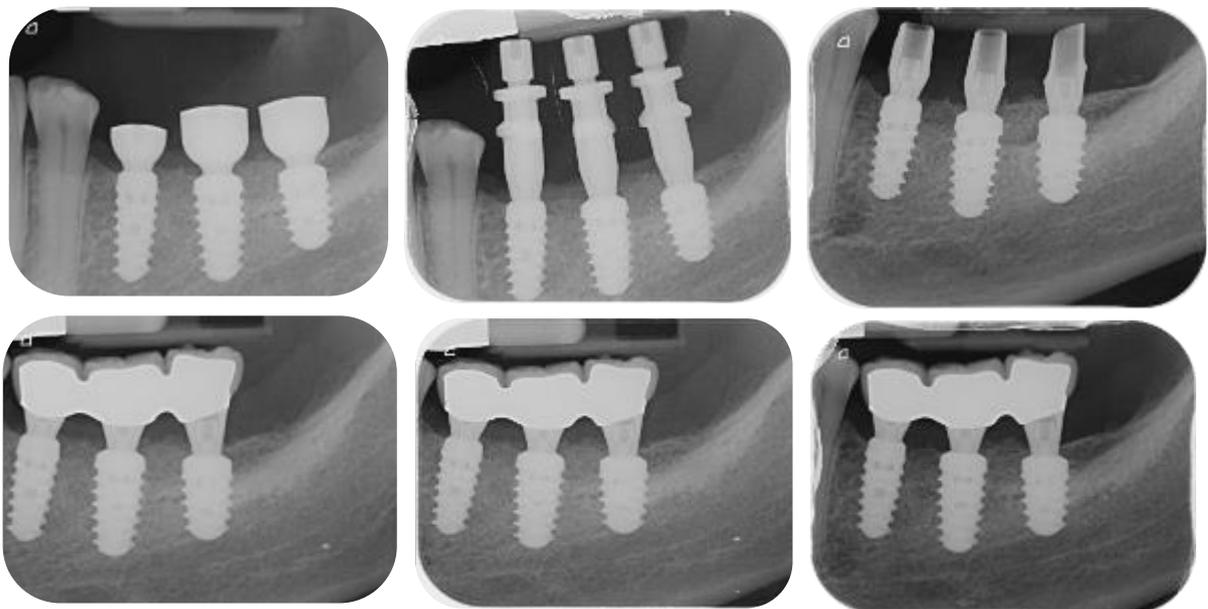


Figura 5. Rx endorali alla riapertura, alla protesizzazione, e al follow-up.

3.7 Controlli e follow-up

Nella tabella seguente, sono state riportate le visite, previste nel corso dello studio, a cui è stato sottoposto ciascun paziente.

Numero visita	Valutazione
Visita 1	Arruolamento dei pazienti e assegnazione al trattamento
Visita 2	Valutazione pre-operatoria T0
Fase T0	
Visita 3	Valutazione post-operatoria T0
Visita 4-5-6	Controllo trimestrale
Visita 7	Valutazione pre-operatoria T1
Fase T1	
Visita 8	Valutazione post-operatoria T1
Visita 9	Controllo mensile
Fase T2	
Visita 10	Protesizzazione

Durante la visita 1, i pazienti che soddisfavano i criteri di inclusione, sono stati informati sugli obiettivi e sulle condizioni dello studio, ed è stato loro richiesto di partecipare allo studio stesso da parte degli sperimentatori. Il paziente ha ricevuto tutte le informazioni, i chiarimenti, e le spiegazioni facenti parte del consenso informato scritto, che dovrà essere firmato dai pazienti per confermare l'effettivo arruolamento nello studio.

Durante la visita 2, i pazienti sono stati sottoposti alla valutazione pre-operatoria nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che devono essere sottoposti ad interventi di rigenerazione ossea, che comprende: fotografie intra-orali ed extra-orali; esame obiettivo intra-

ed extra-orale; ortopantomografia (OPG); radiografia endorale peri-apicale; modelli in gesso; ceratura diagnostica; dima diagnostica radiologica-chirurgica; TC Cone Beam; digitalizzazione modelli e TC.

Durante la visita 3, i pazienti sono stati sottoposti alla valutazione post-operatoria nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che sono stati sottoposti ad interventi di rigenerazione ossea, che comprende: fotografie intra-orali; esame obiettivo intra-orale; ortopantomografia (OPG); e radiografia endorale peri-apicale.

Durante le visite 4-5-6, i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo clinico, per verificare l'assenza di complicanze biologiche, i.e. esposizione di dispositivi medici o infezioni a livello della zona interessata.

Durante la visita 7, i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione pre-operatoria, che comprende: fotografie intra-orali; esame obiettivo intra-orale; e radiografia endorale peri-apicale.

Durante la visita 8, i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione post-operatoria, che comprende: fotografie intra-orali; esame obiettivo intra-orale; TC Cone Beam; e radiografia endorale peri-apicale.

Durante la visita 9, i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo clinico, per verificare la completa guarigione della mucosa e dell'innesto gengivale o connettivale.

Durante la visita 10, gli impianti sono stati protesizzati mediante protesi fissa, e i pazienti sono stati sottoposti al controllo clinico e radiografico, nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che sono stati sottoposti ad interventi di rigenerazione ossea, che comprende: fotografie intra-orali; esame obiettivo intra-orale; ortopantomografia (OPG); TC Cone Beam; e radiografia endorale peri-apicale, completando così il follow-up e la raccolta dati.

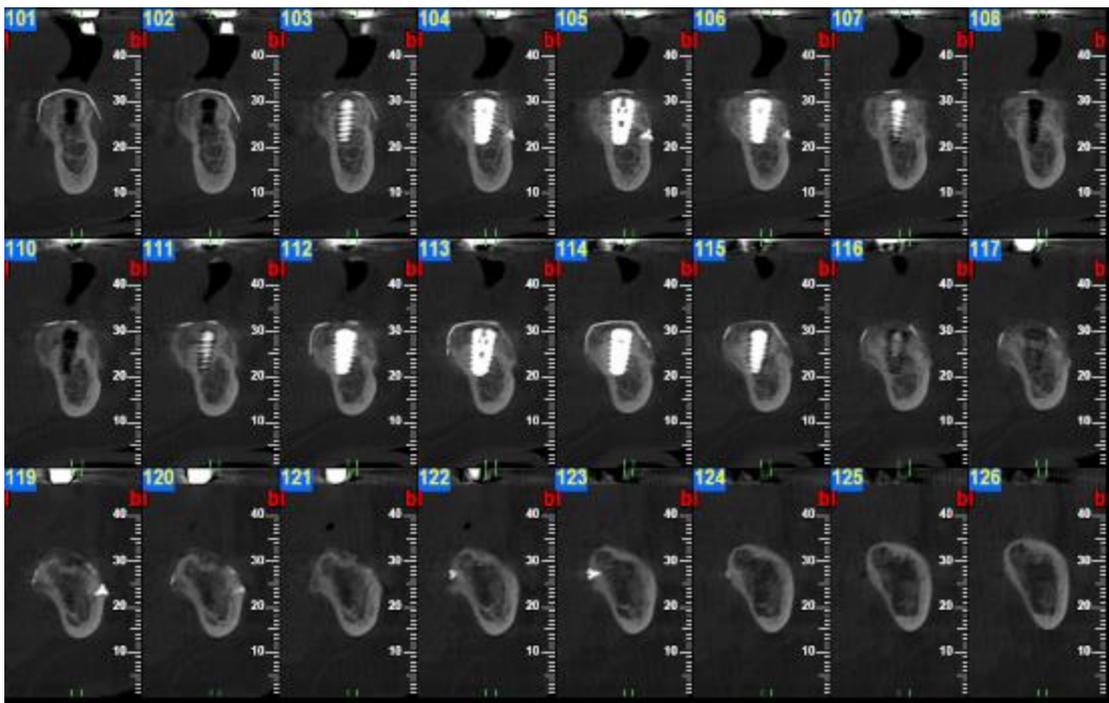
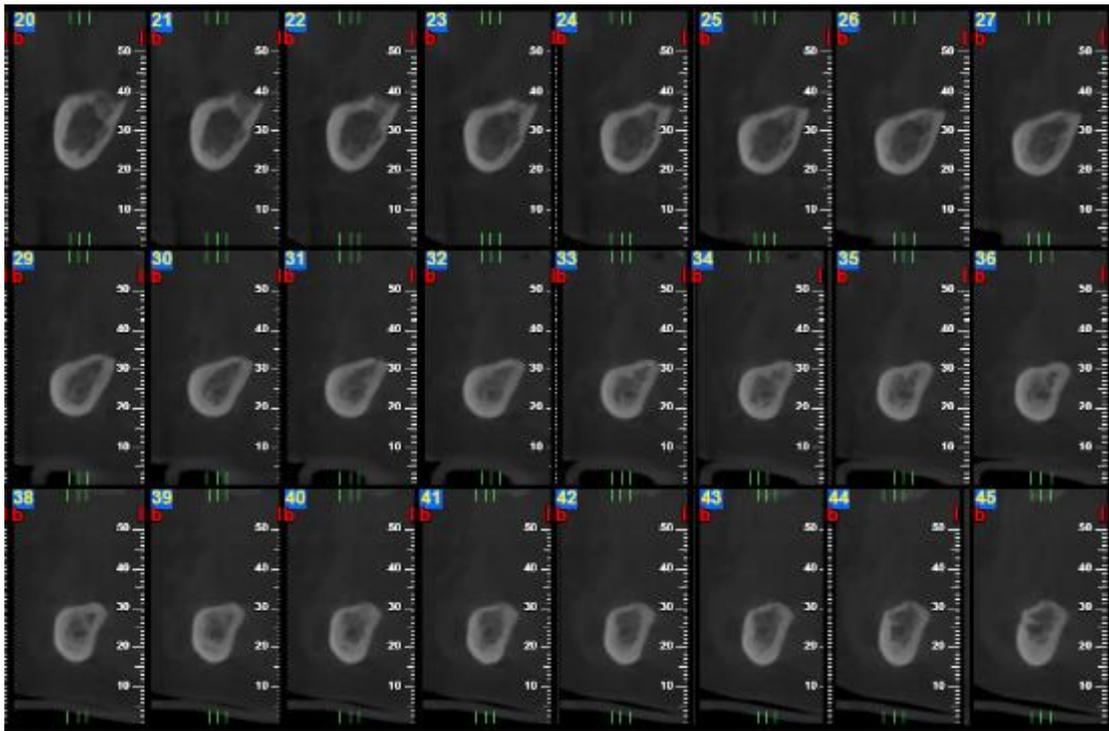


Figura 6. TC dentascan cone-beam prima di T0 e prima di T1.

3.8 Dispositivi medici

I dispositivi medici che sono oggetto di studio sono dotati tutti di certificati CE e sono già usati nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che sono stati sottoposti a rigenerazione ossea.

Membrane Cytoplast / membrane in dPTFE + titanio.

Le membrane Cytoplast sono membrane non-riassorbibili in d-PTFE (politetrafluoroetilene denso).

Il PTFE è uno dei materiali più inerti a livello tissutale e per questo è usato come materiale chirurgicamente impiantabile in numerosi campi (chirurgia vascolare, addominale, plastica,...).

La superficie ultrastrutturale della membrana si caratterizza per la presenza di solchi e fibrille (A) parallele da 1 a 3 μm di diametro che aiutano l'alloggiamento delle cellule (SEM 1.500 x) e per la presenza di nanopori (B) inferiori a 0,3 μm (SEM 20.000 x) che prevengono la migrazione batterica e di cellule indesiderate attraverso la membrana, ma permettono la diffusione di piccole molecole organiche ed ossigeno che sono importanti per facilitare l'adesione cellulare.

Dispositivo 2: Griglie 0.2 / Griglie in titanio

Le griglie sono una rete di titanio con uno spessore di 0.2 mm. Il titanio è un altro materiale estremamente inerte a livello tissutale, che non determina reazioni infiammatorie nei tessuti circostanti.

Esse sono sufficientemente rigide per mantenere uno spazio in cui possa avvenire una rigenerazione ossea, ma sufficientemente flessibili per essere adattate in diverse situazioni anatomiche.

Oltre ai suddetti dispositivi medici oggetti di studio, verranno usati altri dispositivi medici, che non sono oggetto di studio, e che similmente ai precedenti, sono già tutti usati nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti sottoposti a implantologia:

Impianti BT Safe / Impianti in titanio

Gli impianti BT Safe sono impianti "a vite" in titanio, in grado di raggiungere l'osteointegrazione, ovvero il processo biologico attraverso cui è possibile ottenere e mantenere nell'osso una fissazione rigida e clinicamente asintomatica di un materiale alloplastico durante il carico funzionale. In particolare, gli impianti BT Safe sono impianti conici a doppia spira variabile e con superficie di tipo DAE (Double Acid-Etched). Il design implantare è caratterizzato da: conicità del core implantare; spira parallela a doppio principio con passo apparente di 1.2 mm ma con passo reale di 2.4 mm; rastrematura coronale di 0.2-0.3 mm con microspire parallele; spire triangolari nei 1/3 apicale e spire quadrate nei 2/3 coronali; connessione conica con guida esagonale profonda; platform switching con piano inclinato di almeno 0.25 mm; colletto liscio di 0.3 mm. La superficie implantare è caratterizzata da: titanio di grado IV al 98.95%; superficie sottrattiva di tipo DAE; trattamento ad alta temperatura con ac.fluoridrico e con miscela di ac.solforico, ac.cloridrico, e ac.fosforico; rugosità con valori RA e RSM di 0.44 μ e 11.9 μ rispettivamente; ossido di titanio caratterizzato da 52% di O, 29% di C, e 16% di T; decontaminazione superficiale con plasma freddo a base di Ar, O₂, e N₂.

3.9 Raccolta dati

3.9.1 Valutazione clinica

Prima dell'intervento, sono stati registrati tutti i dati anagrafici, anamnestici, e diagnostici del paziente, così da valutarne l'eleggibilità per lo studio.

L'esame clinico pre-operatorio è stato eseguito almeno 1 mese prima dell'intervento; mentre l'esame clinico post-operatoria è stato eseguito a 1 settimana, a 4 settimane, a 3 mesi, a 6 mesi, a 9 mesi dall'intervento T0; e a 2 settimane dall'intervento T1; e al momento della protesizzazione.

L'esame pre-operatorio, oltre che osservare la presenza di tutti i criteri di inclusione e l'assenza di tutti i criteri di esclusione allo studio, ha previsto la valutazione di eventuali infezioni o flogosi locali in atto.

Durante gli esami clinici post-operatori, sono stati valutati la chiusura per 1° intenzione dei lembi chirurgici, la successiva guarigione della mucosa sovrastante alla rigenerazione ossea, e la successiva assenza di esposizioni precoci o tardive della membrana/griglia, valutando inoltre eventuali segni sintomatici quali dolore, tumefazioni, infezioni, o mobilità a carico degli impianti. Inoltre, sono state osservate eventuali complicanza operatorie, quali lesioni vascolari e lesioni neurologiche.

Durante gli esami clinici di controllo, sono stati valutati a carico degli impianti gli indici di placca, gli indici di infiammazione gengivale, il sanguinamento al sondaggio, la profondità di tasca al sondaggio, al fine di controllare la salute dei tessuti peri-implantare e degli impianti stessi, come previsto nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti che sono stati sottoposti a riabilitazioni implanto-protesiche.

La descrizione degli esami clinici del paziente è stata registrata nella specifica scheda raccolta dati, compilata ad ogni singolo controllo ambulatoriale.

3.9.2 Valutazione radiografica

La prima valutazione radiografica è stata eseguita durante la seconda visita del paziente mediante un OPT e una RX endorale della sede interessata. Inoltre, è stata eseguita una TC dental-scan per un'accurata valutazione dei volumi ossei residui, delle strutture anatomiche, e del piano di trattamento. Le successive valutazioni radiografiche hanno compreso OPT e RX endorale durante il controllo post-operatorio, al fine di controllare la correttezza del trattamento precedentemente effettuato. Durante la fase T1, sono state eseguite una nuova TC dental-scan e una nuova RX endorale, al fine di verificare la rigenerazione ossea, il grado di mineralizzazione dell'osso rigenerato, la corretta posizione degli impianti, e il livello dell'osso peri-implantare. Dopo 1 mese dalla riapertura, è stata eseguita una RX endorale per valutare il riassorbimento osseo peri-implantare precoce dovuto al fisiologico ripristino della cosiddetta "ampiezza biologica". Dopo 1 mese dalla protesizzazione degli impianti, che inizieranno ad essere sottoposti ad un carico funzionale, sono state eseguite una RX endorale e una OPT per la valutazione dei livelli ossei peri-implantari al baseline. Esse hanno rappresentato gli esami radiografici di riferimento per la valutazione del successo implantare e protesico della riabilitazione. Durante il controllo a 1 anno di follow-up, è stata eseguita l'ultima TC dental-scan che ha permesso di valutare la contrazione tridimensionale dell'osso rigenerato attorno agli impianti; e RX endorali standardizzate e sovrapponibili a quella di baseline, al fine di valutare il comportamento dell'osso rigenerato nel tempo, evidenziando il riassorbimento osseo peri-implantare durante il follow-up. La RX endorale ha rappresentato quello di routine anche dopo la conclusione dello studio per monitorare a lungo termine il successo implantare, come previsto nell'ambito del normale percorso assistenziale per i pazienti con riabilitazioni implanto-protesiche.

3.9.3 Variabili di studio

Al fine di raggiungere gli obiettivi primari e secondari dello studio sono state utilizzate, registrate e analizzate le seguenti variabili.

Stabilità implantare

La stabilità primaria degli impianti è stata misurata manualmente mediante chiave dinamometrica da 0 a 100 Ncm e elettronicamente mediante RFA (analisi della frequenza di risonanza) da 10 a 90 ISQ.

Complicanze chirurgiche e biologiche

La percentuale di complicanze è stata effettuata al momento del carico funzionale, comprendendo tutte le complicanze avvenute durante la fase I della sperimentazione (da T0 a T1).

È stata utilizzata la classificazione proposta da Fontana et al. (2013), che suddivide le complicanze in 2 gruppi: complicanze chirurgiche, che si verificano durante l'intervento chirurgico; e complicanze biologiche, che invece si verificano durante la guarigione del tessuti mucosi e del tessuto osseo.

In particolare, sono state considerate come complicanze chirurgiche:

- lesioni vascolari (emorragia venosa, emorragia arteriosa);
- lesioni neurologiche (anestesia, parestesie, disestesia, ipoestesia, iperestesia);
- lesioni mucose (lacerazione o perforazioni delle mucose).

Sono state considerate invece come complicanze biologiche:

- mancata chiusura per 1° intenzione dei lembi chirurgici;
- mancata guarigione dei lembi chirurgici al di sopra della rigenerazione ossea;
- esposizione precoce della membrana/griglia (entro il 1° mese);
- esposizione tardiva della membrana/griglia (oltre il 1° mese);
- infezione dei biomateriali o degli innesti ossei;
- mancata rigenerazione ossea al di sotto della membrana;
- mancata osteointegrazione degli impianti, riscontrabile al momento della riapertura.

Le complicanze biologiche sono successivamente state suddivise secondo la classificazione di Merli et al. (2013): complicanze minori, che non influiscono significativamente sulla rigenerazione ossea; e complicanze maggiori, che influiscono significativamente sulla rigenerazione ossea, compromettendo il risultato della stessa.

Difetto osseo peri-implantare

Il difetto osseo peri-implantare residuo è stato espresso sia come valore assoluto (mm) che come valore relativo (%) rispetto al difetto osseo peri-implantare iniziale.

Durante la fase ricostruttiva (T0) e la fase di riapertura (T1), sono state eseguite misurazioni verticali del deficit osseo attorno agli impianti sui 4 siti (mesiale, linguale, distale, vestibolare), determinando così rispettivamente l'altezza di osso potenzialmente da rigenerare (difetto osseo peri-implantare iniziale) e l'altezza di osso effettivamente rigenerato (difetto osseo peri-implantare residuo).

La valutazione del difetto osseo perimplantare permetterà di quantificare la rigenerazione ossea verticale ottenuta.

Guadagno osseo verticale

Il guadagno osseo verticale è stato valutato clinicamente dalla fase di rigenerazione ossea (T0) alla fase di riapertura (T1) ed è stato espresso sia come valore assoluto (mm) che come valore relativo (%) rispetto al guadagno osseo verticale potenziale.

Esso è stato calcolato come la differenza tra il difetto osseo peri-implantare residuo a T1 e il difetto osseo peri-implantare iniziale a T0.

Densità dell'osso rigenerato

La densità dell'osso rigenerato è stata misurata mediante sondaggio con una sonda parodontale UNC-15, valutando la resistenza opposta alla penetrazione della sonda stessa. La misurazione è stata effettuata sia a livello crestale con direzione verticale, che a livello vestibolare con direzione orizzontale.

In particolare, sono stati considerati 3 diversi gradi di densità:

- densità 1 (elevata): il tessuto osseo rigenerato opponeva una resistenza alla penetrazione della sonda, tale da impedire la penetrazione della stessa.
- densità 2 (media): il tessuto osseo rigenerato opponeva una resistenza alla penetrazione della sonda, che era comunque in grado di penetrare, almeno parzialmente.
- densità 3 (scarsa): il tessuto osseo rigenerato non opponeva nessuna resistenza alla penetrazione della sonda, che era in grado di penetrare completamente.

Tessuto connettivale sovra-crestale (o pseudoperiostio)

Il tessuto connettivo interposto tra osso rigenerato e membrana/griglia, detto anche "pseudoperiostio", che equivale al volume di osso non rigenerato è stato misurato con una sonda parodontale UNC-15.

Sono stati considerati dal punto di vista clinico 3 diversi tipi di pseudoperiostio:

- tipo 1: assenza di pseudoperiostio o presenza di pseudoperiostio minore a 1 mm, al di sopra dell'osso rigenerato.
- tipo 2: presenza di pseudoperiostio con spessore compreso tra 1 e 2 mm, disposto omogeneamente al di sopra dell'osso rigenerato.
- tipo 3: presenza di pseudoperiostio maggiore di 2 mm o con aspetto disomogeneo, al di sopra dell'osso rigenerato.

Riassorbimento osseo peri-implantare

Il riassorbimento osseo peri-implantare è stato valutato dalla fase di riapertura (T1) alla fase di protesizzazione (T2).

Esso è stato calcolato come la differenza tra il livello osseo peri-implantare a T1 e il livello osseo peri-implantare a T2, considerando il primo punto di contatto tra osso e impianto dal punto di vista radiografico.

Percentuale di sopravvivenza e di successo impiantare (Albrektsson)

La percentuale di sopravvivenza e di successo impiantare è stata effettuata mediante valutazione clinica e radiografica degli impianti, secondo i criteri proposti da Buser et al. (1994) e successivamente modificati da Albrektsson and Zarb (1998).

La sopravvivenza si è basata soltanto su una valutazione clinica, che verifichi l'assenza di mobilità e la persistenza dell'impianto nella bocca del paziente.

Il successo, invece, si è basato su una doppia valutazione che considera parametri clinici e parametri radiografici. I requisiti che devono essere soddisfatti sono i seguenti:

- assenza di dolore persistente o disestesia;
- assenza di infezione peri-implantare con/senza secrezione di pus;
- assenza di mobilità clinica;
- assenza di radiotrasparenza peri-implantare;
- assenza di riassorbimento osseo peri-implantare maggiore di 1,5 mm nel primo anno di carico protesico.

Soltanto nel caso in cui un impianto soddisfi tutti i criteri suddetti, è stato possibile attribuirgli il successo impiantare.

3.10 Gestione dei dati

Un operatore in cieco ha riportato riportare le informazioni richieste dal protocollo sulla Scheda Raccolta Dati (CRF).

I dati della CRF sono stati inseriti centralmente da personale designato dal Prof. Claudio Marchetti. I dati inseriti sono stati successivamente controllati mediante programmi di validazione e controllo di listati. Gli errori ovvi sono stati corretti direttamente dal personale di data management, altri errori od omissioni sono stati invece registrati su moduli di Data Query, inviati agli Sperimentatori per la risoluzione. Il database sarà chiuso una volta dichiarato completo ed accurato.

3.11 Analisi statistica

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare quantitativamente e qualitativamente la rigenerazione ossea ottenuta mediante membrane in dPTFE rinforzate in titanio e la rigenerazione ossea ottenuta mediante griglie in titanio.

I dati raccolti sono stati raggruppati e riassunti rispetto alle variabili demografiche, anamnestiche, e cliniche di ciascun paziente.

Le analisi esplorative sono state effettuate utilizzando statistiche descrittive. I dati sono stati presentati sia per la popolazione intent-to-treat (ossia tutti i pazienti che hanno almeno iniziato lo studio) che per la popolazione per-protocol (ossia tutti i pazienti che hanno completato lo studio senza violazioni maggiori del protocollo).

Le valutazioni di sicurezza sono state basate principalmente sulla frequenza degli eventi avversi, includendo tutti gli eventi avversi seri. Gli eventuali eventi avversi sono stati riassunti presentando per ogni gruppo di trattamento il numero e la percentuale di pazienti che hanno avuto un qualsiasi evento avverso, un evento avverso in uno specifico apparato dell'organismo ed uno specifico evento avverso. Ogni altra

informazione raccolta (i.e. la gravità o la relazione con il dispositivo in studio) è stata codificata come appropriato.

Sono state inoltre prodotte liste analitiche che riportano informazioni dettagliate su:

- pazienti che hanno interrotto lo studio e relativi motivi;
- pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi;
- pazienti che hanno avuto eventi avversi seri;
- pazienti con valori di esami di laboratorio fuori dai range predefiniti;

Lo obiettivo dello studio è di dimostrare che la rigenerazione ossea mediante membrane dPTFE rinforzate in titanio è sovrapponibile a quella mediante griglie in titanio, per quanto riguarda le diverse variabili considerate.

I dati di tutti i centri partecipanti a questo studio sono stati accorpati in modo che un numero adeguato di pazienti sia disponibile per l'analisi. La variabile primaria è il difetto osseo periimplantare residuo attorno ad impianti inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea, al termine della fase di guarigione (T0-T1).

Le variabili secondarie comprendono l'incidenza di complicanze chirurgiche e biologiche, la percentuale di nuovo osso e di connettivo, la percentuale di sopravvivenza e di successo implantare, il riassorbimento osseo crestale durante il follow-up.

Lo studio è stato disegnato per evidenziare che non ci sono differenze statisticamente significative sul difetto osseo peri-implantare residuo attorno ad impianti inseriti contestualmente a rigenerazione ossea mediante membrane in dPTFE rinforzate in titanio e rigenerazione ossea mediante griglie in titanio.

Siccome lo studio sperimentale proposto dall'autore è uno studio pilota, la dimensione del campione è stata scelta arbitrariamente a 20 pazienti per ciascun gruppo di studio.

Non essendo disponibili studi precedenti simili a quello proposto, in cui fosse stato valutato il difetto periimplantare residuo attorno a impianti contestualmente inseriti, non è stato possibile calcolare il numero di pazienti necessari per avere una potenza statistica dell'80% con livello di significatività del 5% (due code) evidenziando differenze di 0.3 mm tra i 2 gruppi di studio (Sample size test).

I risultati ottenuti nei due gruppi di studio (gruppo A e gruppo B) , sono stati sottoposti ad analisi statistica descrittivo ed analisi statistica mediante test specifici, al fine di evidenziare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Il paziente sarà considerato come l'unità statistica dell'analisi. È da ricordare che in ciascun paziente sono stati inseriti da 2 a 4 impianti, su ciascuno dei quali sarà valutate le variabili suddette.

Le differenze nelle percentuali di complicanze, di sopravvivenza e di successo implantare sono state investigate mediante Fisher Exact test. Le differenze nel difetto osseo periimplantare residuo e nel riassorbimento osseo peri-implantare sono state investigate mediante one-way analysis of variance (per differenze intra-gruppo) e mediante unpaired t-test (per differenze inter-gruppo).

L'influenza del numero di impianti supportanti la protesi, del tipo di protesi, e della dentizione antagonista sul riassorbimento osseo peri-implantare è stata valutata mediante Kruskal-Wallis test.

La significatività statistica è stata fissata a $\alpha = 0.05$.

Capitolo 4

RISULTATI

4.1 Popolazione intent-to-treat

Lo studio ha compreso 40 pazienti, che soddisfassero tutti i criteri di inclusione e di esclusione prestabiliti.

Tutti i pazienti hanno accettato il piano di trattamento basato su rigenerazione ossea e impianti contestuali e hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio.

I pazienti trattati comprendevano 27 femmine e 13 maschi, con una età media di 52 anni. Tutti i pazienti sono stati classificati sulla base della valutazione anamnestica in ASA I (n=18; 45.0%) o in ASA II (n=22; 55.0%). Nessun paziente è stato classificato in ASA III o ASA IV.

I pazienti sono stati classificati sulla base dell'abitudine al fumo in fumatori (n=11, 27.5%) e in non fumatori (n=29, 72.5%).

Inoltre, i pazienti sono stati classificati sulla base della valutazione parodontale in pazienti sani (n=23, 57.5%), pazienti con parodontite cronica (n=12, 30.0%), e pazienti con parodontite aggressiva (n=5, 12.5%).

4.2 Popolazione per-protocol

Tutti i 40 pazienti sono stati trattati in fase T0, comprendente la rigenerazione ossea guidata e inserimento degli impianti (n=109).

Durante i 9 mesi di guarigione ossea, un paziente con 3 impianti si è ritirato dallo studio 1 mese dopo la fase T0 (motivo dichiarato: incidente stradale con trauma maxillo-facciale).

Durante i 3 mesi di guarigione mucosa e protesizzazione, un paziente con 3 impianti si è ritirato 2 mesi dopo la fase T1 e non ha completato la fase T2 (motivo dichiarato: ragioni logistiche ed economiche).

Inoltre, in 3 pazienti è stato necessario rimuovere gli impianti per una complicanza legata alla rigenerazione ossea e non è stato possibile effettuare la fase T1.

In totale, 35 su 40 pazienti sono stati trattati secondo le 3 fasi di trattamento T0, T1, e T2, senza violazioni maggiori del protocollo di studio.

Di conseguenza, sono stati considerati 40 pazienti (20 nel gruppo A e 20 nel gruppo B) per la valutazione delle variabili misurate in fase T0, in particolare stabilità implantare e difetto osseo peri-implantare iniziale.

Sono stati invece considerati 39 pazienti (20 nel gruppo A e 19 nel gruppo B) per la valutazione delle variabili misurate tra fase T0 e fase T1, in particolare complicanze chirurgiche e complicanze biologiche; e 36 pazienti (19 nel gruppo A e 17 nel gruppo B) per la valutazione delle variabili in fase T1, in particolare difetto osseo peri-implantare residuo, densità dell'osso rigenerato, e tessuto connettivale sovra-crestale (o pseudoperiosto).

Infine, sono stati considerati 35 pazienti (18 nel gruppo A e 17 nel gruppo B) per la valutazione dei risultati delle variabili misurate in fase T2, in particolare riassorbimento osseo peri-implantare, percentuale di sopravvivenza, e percentuale di successo implantare.

4.3 Impianti

In totale, sono stati inseriti 109 impianti conici a doppia spira variabile (in 40 pazienti) contestualmente alla rigenerazione ossea (T0); 99 impianti (in 36 pazienti) sono stati esposti con viti di guarigione (T1); 96 impianti (in 35 pazienti) sono stati protesizzati e inseriti nel protocollo di follow-up.

I 13 impianti non inseriti sono: 3 impianti in un pazienti che si è ritirato dopo la fase T0 (gruppo B) (drop-out); 3 impianti rimossi per fallimento della rigenerazione (gruppo A); 2 impianti rimossi per fallimento della rigenerazione (gruppo B); altri 2 impianti rimossi per fallimento della rigenerazione (gruppo B); e 3 impianti in un paziente che si è ritirato dallo studio dopo fase T1 (gruppo A) (drop-out).

Sono stati inseriti in mediana 3 impianti per ciascun paziente, con range da 1 a 4, al fine di ripristinare l'occlusione fino al secondo molare. Il diametro implantare variava da 3.7 o 4.1 mm (in regione premolare) a 4.8 mm (in regione molare). La lunghezza implantare invece variava da 8 mm a 12 mm, a seconda del decorso del nervo alveolare inf. Tutti gli impianti sono stati inseriti in osso di tipo 1 (corticale spessa, senza midollare) o di tipo 2 (corticale spessa, con midollare).

4.4 Stabilità implantare

In fase T0, tutti gli impianti (n= 109, 100.0%) hanno mostrato una stabilità primaria sufficiente per essere posizionati a livello della cresta alveolare, e tutti gli impianti ad eccezione di tre (n=106, 97.2%) hanno mostrato una stabilità primaria adeguata, ovvero maggiore di 35 Ncm e di 60 ISQ. Il torque di inserimento raggiunto in media dagli impianti è stato di 80 ± 10 Ncm, mentre il valore di RFA è stato in media di 86.5 ± 5.0 ISQ. Durante il periodo di guarigione, 5 impianti in sono stati rimossi a causa del fallimento della rigenerazione ossea (vedi complicanze biologiche). In fase T1, tutti gli impianti (n=99) sono stati esposti e hanno evidenziato una perfetta osteointegrazione, confermata dall'assenza di mobilità ad un torque inverso di 20 Ncm.

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi di studio, per quanto riguarda la stabilità primaria ($P > 0.05$).

In totale, 96 impianti in 35 pazienti sono stati finalizzati con protesi fissa e sono stati sottoposti a carico funzionale.

4.5 Complicanze chirurgiche

Nel gruppo A (membrane in d-PTFE rinforzate in titanio), è stata osservata soltanto una complicanza chirurgica ($n=1$, $1/20 = 5.0\%$), costituita da un danno neurologico a carico del n. mentoniero. Un paziente infatti ha riferito la presenza di una parestesia, che si è risolta dopo circa 1 mese. Nel gruppo B (griglie in titanio + membrana collagene), sono state osservate 3 complicanze chirurgiche ($n=3$, $3/19 = 15.8\%$), costituite tutte da un danno neurologico a carico del n. mentoniero. Un paziente ha riferito una parestesia con durata di 2 settimane; un paziente ha riferito una parestesia con durata di 1 mese; e un paziente ha riferito una ipoestesia con durata di 2 mesi. Tutte si sono risolte completamente durante la fase di guarigione.

Le differenze tra i 2 gruppi (5.0% e 15.8%) risultano essere statisticamente significative ($P < 0.05$)

4.6 Complicanze biologiche

Nel gruppo A, sono state osservate 3 complicanze biologiche in 20 pazienti durante i 9 mesi di guarigione ($n=3$, $3/20 = 15.0\%$): un paziente ha evidenziato un ascesso senza esposizione dopo 3 settimane, che ha richiesto l'immediata rimozione della membrana, dell'innesto osseo, e degli impianti ($n=3$); un paziente ha evidenziato un'esposizione precoce con infezione (fistola) dopo 8 settimane, che è stata trattata mediante rimozione della membrana; e un paziente ha evidenziato un'esposizione tardiva senza infezione dopo 4 mesi, che è stata controllata con agenti anti-microbici fino alla rimozione della membrana e applicazione di una membrana in collagene dopo 6 mesi.

Le prime 2 complicanze sono state classificate come maggiori, in quanto la prima non ha portato alla formazione di nuovo osso e hanno implicato la rimozione degli impianti; mentre la seconda ha ridotto

significativamente la formazione di osso attorno agli impianti, che tuttavia sono stati mantenuti in sede. L'ultima complicanza è stata considerata come minore, in quanto non ha influenzato significativamente la formazione di nuovo osso.

Le percentuali di complicanza maggiori e minori sono state rispettivamente di 10.0% e 5.0%.

Tempo Guarigione	Numero Pazienti	Numero di Complicanze	Complicanza Specifica	Classe di complicanza	Tipo di complicanza
0 - 1 mese	20	1	Ascesso senza esposizione	Classe IV	Maggiore
1 - 3 mesi	20	1	Esposizione precoce con infezione	Classe III	Maggiore
3 - 6 mesi	20	1	Esposizione tardiva senza infezione	Classe II	Minore
6 - 9 mesi	20	0	-	-	-

Tabella 1. Complicanze biologiche nel gruppo A.

Nel gruppo B, sono state osservate 4 complicanze biologiche in 19 pazienti durante i 9 mesi di guarigione ($n=4$, $4/19 = 21.1\%$): un paziente ha evidenziato un ascesso senza esposizione dopo 2 settimane, che è stato trattato inizialmente mediante terapia antibiotica e successivamente ha richiesto la rimozione della griglia dell'innesto osseo, e degli impianti ($n=2$); un paziente ha evidenziato un esposizione precoce con infezione (suppurazione) dopo 4 settimane, che è stata trattata mediante rimozione della griglia, dell'innesto osseo, e degli impianti ($n=2$); e due pazienti hanno evidenziato un esposizione tardiva della griglia. La prima si è verificata a 8 settimane ed ha richiesto la rimozione della griglia, in quanto è stato osservato materiale purulento; mentre la seconda è avvenuta dopo 4 mesi, ed è stata controllata con

agenti anti-microbici fino alla rimozione della griglia e applicazione di una membrana in collagene dopo 6 mesi.

Le prime 3 complicanze sono state classificate come maggiori, in quanto la prime 2 non hanno portato alla formazione di nuovo osso ed hanno implicato la rimozione degli impianti; mentre la terza ha ridotto significativamente la formazione di osso attorno agli impianti, che sono stati comunque mantenuti in sede. L'ultima complicanza è stata considerata come minore, in quanto non ha influenzato significativamente la formazione di nuovo osso.

Le percentuali di complicanza maggiori e minori sono state rispettivamente di 15.8.0% e 5.3%.

Tempo Guarigione	Numero Pazienti	Numero di complicanza	Complicanza specifica	Classe di complicanza	Tipo di complicanza
0 - 1 mese	19	2	- Ascesso senza esposizione; - esposizione precoce con infezione	Classe IV Classe III	Maggiore Maggiore
1 - 3 mesi	19	1	- Esposizione tardiva con infezione;	Classe III	Maggiore
3 - 6 mesi	19	1	- Esposizione tardiva senza infezione	Classe II	Minore
6 - 9 mesi	19	0	-	.	.

Tabella 2. Complicanze biologiche nel gruppo B.

Sebbene la percentuale di complicanze biologiche del gruppo B sia maggiore rispetto a quella del gruppo A (21.1% e 15.0%), tale differenza non è statisticamente significativa ($P > 0.05$). Analogamente, anche la percentuale di complicanze maggiori nei gruppi (15.8% e 10.0%) non evidenzia differenze statisticamente significative ($P > 0.05$).

4.7 Difetto osseo peri-implantare e Guadagno osseo verticale

Nel gruppo A, i valori medi del difetto osseo peri-implantare iniziale e residuo sui 4 siti esaminati per ciascun impianto (mesiale, linguale, distale, vestibolare) sono stati riportati in tabella.

I valori medi di difetto osseo peri-implantare iniziale e residuo è stato suddiviso anche in base alla sede (primo premolare, secondo premolare, primo molare, secondo molare), come si può osservare nella tabella.

In media, nel gruppo A il difetto osseo periimplantare iniziale e residuo è stato di 3.8 ± 1.5 mm (range 2.0 – 6.5 mm) e di -0.5 ± 0.9 mm (range -1.8 – 1.5 mm), rispettivamente.

Di conseguenza, il guadagno osseo verticale con membrane in d-PTFE rinforzate in titanio è stata di 4.3 ± 1.2 mm (range 2.3 – 6.5 mm).

È da osservare come alla fase T1 (n=57), il 61.4% degli impianti (n=35) evidenziava una rigenerazione ossea sovra-implantare, con necessità di una osteoplastica per esporre gli impianti stessi (il difetto osseo residuo ha valore negativo). Solo il 24.6% degli impianti (n=14) invece non mostrava una rigenerazione ossea completa, con persistenza di un significativo difetto peri-implantare residuo.

Sito	Difetto osseo peri-implantare Iniziale (mm)	Difetto osseo peri-implantare residuo (mm)	Rigenerazione ossea Verticale (mm)
Mesiale	3.2	-0.5	3.7
Linguale	3.6	-0.6	4.2
Distale	3.6	-0.6	4.2
Vestibolare	5.0	-0.2	5.2
Media	3.8	-0.6	4.3

Tabella 3. Difetto peri-implantare e Rigenerazione ossea verticale nel gruppo A.

Nel gruppo B, i valori medi del difetto osseo peri-implantare iniziale e residuo sui 4 siti esaminati per ciascun impianto (mesiale, linguale, distale, vestibolare) sono stati riportati in tabella.

I valori medi di difetto osseo peri-implantare iniziale e residuo è stato suddiviso anche in base alla sede (primo premolare, secondo premolare, primo molare, secondo molare), come si può osservare nella tabella.

In media, nel gruppo B il difetto osseo periimplantare iniziale e residuo è stato di 3.9 ± 1.6 mm (range 1.8 – 5.8 mm) e di -0.3 ± 0.8 mm (range -1.3 – 1.3 mm), rispettivamente.

Di conseguenza, il guadagno osseo verticale con griglie in titanio e membrana in collagene è stata di 4.2 ± 1.1 mm (range 1.8 – 6.8 mm).

È da osservare come alla fase T1 (n=42), il 64.3% degli impianti (n=27) evidenziava una rigenerazione ossea sovra-implantare, con necessità di una osteoplastica per esporre gli impianti stessi. Solo il 23.8% degli impianti (n=10) invece non mostrava una rigenerazione ossea completa, con persistenza di un significativo difetto peri-implantare residuo.

Sito	Difetto osseo peri-implantare Iniziale	Difetto osseo peri-implantare residuo	Rigenerazione ossea Verticale
Mesiale	3.1	-0.5	3.6
Linguale	3.5	-0.5	3.9
Distale	3.8	-0.5	4.3
Vestibolare	5.4	0.0	5.4
Media	3.9	-0.3	4.2

Tabella 3. Difetto peri-implantare e Rigenerazione ossea verticale nel gruppo B.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei 2 gruppi per quanto riguarda il difetto osseo peri-implantare iniziale ($P > 0.05$), confermando la sovrapponibilità dei 2 gruppi.

Nonostante il difetto periimplantare residuo nel gruppo A sia minore rispetto a quello del gruppo B, non ci sono differenze statisticamente significative ($P > 0.05$).

Di conseguenza, si può osservare l'assenza di differenze significative nei 2 gruppi anche riguardo al guadagno osseo verticale ($P > 0.05$),

4.8 Densità dell'osso rigenerato e tessuto connettivale sovra-crestale

Nel gruppo A, è stata ottenuta una rigenerazione ossea senza complicanze maggiori nel 90.0% delle aree trattate.

In tali aree, la densità ossea osservabile clinicamente è stata scarsa nel 10.5% dei casi ($n=6$), media nel 19.3% dei casi ($n=11$), ed elevata nel 70.2% dei casi ($n=40$), confermando l'efficacia della rigenerazione ossea.

Per quanto riguarda il tessuto connettivo sovra-crestale, è stato osservato un tipo I nel 40.4% dei casi ($n=23$), un tipo II nel 35.1% dei casi ($n=20$), e un tipo III nel 24.6% dei casi ($n=14$).

Nel gruppo B, è stata ottenuta una rigenerazione ossea senza complicanze maggiori nel 84.2% delle aree trattate.

In tali aree, la densità ossea osservabile clinicamente è stata scarsa nel 4.8% dei casi ($n=2$), media nel 40.5% dei casi ($n=17$), ed elevata nel 54.8% dei casi ($n=23$), confermando l'efficacia della rigenerazione ossea.

Per quanto riguarda il tessuto connettivo sovra-crestale, è stato osservato un tipo I nel 16.7% dei casi ($n=7$), un tipo II nel 40.5% dei casi ($n=17$), e un tipo III nel 42.9% dei casi ($n=18$).

4.9 Riassorbimento osseo peri-implantare

Il riassorbimento osseo peri-implantare dalla fase T1 alla fase T2 è stato misurato su 96 impianti in pazienti (54 impianti in 18 pazienti nel gruppo A e 42 impianti in 17 pazienti).

Il valore medio è stato di 0.3 ± 0.2 mm (range 0.0-0.7 mm) nel gruppo A e di 0.3 ± 0.2 mm (range 0.0-0.9 mm) nel gruppo B.

È evidente come non ci siano differenze statisticamente significative nei 2 gruppi ($P > 0.05$).

4.10 Percentuale di sopravvivenza e di successo impiantare

A causa delle complicanze biologiche accadute durante il periodo di guarigione, 7 impianti sono stati rimossi. In nessun caso, la ragione della complicanza può essere riferita agli impianti.

In nessuno dei 2 gruppi sono stati persi impianti né alla fase T1 né alla fase T2, riportando una sopravvivenza impiantare del 100%.

Analogamente, in nessuno dei 2 gruppi sono stati identificati sulla base dei criteri di successo precedentemente descritti "impianti falliti", riportando una percentuale di successo impiantare del 100%.

Capitolo 5

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni l'utilizzo di impianti osteointegrati ha consentito un ampliamento delle soluzioni di trattamento per riabilitare protesicamente pazienti affetti edentulia parziale o totale (Adell et al. 1990).

Tuttavia, l'implantologia osteointegrata per garantire risultati ottimali a lungo termine sia da un punto di vista funzionale che estetico necessita di quantità e qualità ossea adeguate (Adell et al.).

Le aree edentule sono invece spesso caratterizzate da atrofia ossea che è una condizione fisiologica e spesso inevitabile conseguente alla perdita dei denti (Atwood 1979; Atwood 1971).

Nella mandibola, tale riassorbimento è soprattutto orizzontale e centripeto a livello interforaminale, e verticale e centrifugo a livello retroforaminale (Misch e Judy 1987; Cawood e Howell 1988).

Studi recenti hanno descritto come la dimensione verticale media della mandibola parzialmente edentula misurata dal tetto del canale mandibolare alla cresta ossea sia 8.7 ± 5.6 mm a livello della zona del primo molare e $9.2 \text{ mm} \pm 3.8$ a livello del secondo molare (Guler et al. 2005). Altri studi hanno riportato la dimensione orizzontale media della mandibola, riportando valori di $5.3 \text{ mm} \pm 1.4$ mm a livello della zona del primo premolare, 5.4 ± 1.5 mm al secondo premolare, 6.6 ± 3.0 mm al primo molare, e 6.9 ± 3.2 al secondo molare (Juodzbalys et al 2004).

Da questi dati si evince come la dimensione media verticale e orizzontale della mandibola e la presenza del nervo alveolare inferiore (NAI) rendono le regioni posteriori della mandibola quelle più complesse da trattare mediante implantologia osteointegrata.

Uno dei requisiti fondamentali per il successo a lungo termine degli impianti osteointegrati è infatti la presenza di tessuto osseo attorno all'impianto, evitando la presenza di deiscenze e fenestrazioni, che aumentano il rischio di peri-implantite e fallimento implantare (Merli et al. 2015)

Inoltre, è importante considerare che al fine di garantire un biomeccanica ottimale alle riabilitazioni impianto-protetiche il diametro e la lunghezza implantare dovrebbe essere in relazione all'elemento dentario da sostituire (Misch 2006, Misch 2008)

Per trattare queste zone è infatti spesso necessario ricorrere a tecniche di aumento osseo che siano in grado di risolvere difetti ossei tridimensionali caratterizzati da un deficit sia orizzontale che verticale (Rocchietta et al. 2008).

La GBR è la tecnica chirurgica che permette la formazione di nuovo osso in quelle aree anatomiche che presentano difetti ossei verticali, orizzontali, o combinati, ripristinando un volume osseo adeguato al posizionamento di impianti osteointegrati secondo i canoni estetici e funzionali che codificano oggi il concetto di "implantologia protesicamente guidata", in cui la posizione tridimensionale ideale dell'impianto è determinata dalla successiva finalizzazione protesica. (Shanaman 1992; Baird 1993; Saadoun et al. 1999.

L'efficacia di tale tecnica nel risolvere il deficit ossei attraverso una miscela 50:50 di osso autologo e osso bovino deproteinizzato e di una membrana in e-PTFE per la rigenerazione ossea verticale è stata dimostrata da studi scientifici che riportano dati sia istologici che clinici a medio e lungo termine ((Simion et al. 2007; Canullo & Malagnino 2008; Fontana et al. 2008; Rocchietta et al. 2008; Canullo & Sisti 2010; Clementini et al. 2012)

In particolare Simon e collaboratori hanno dimostrato che l'osso rigenerato mediante osso autologo e DBBM permette di avere un'adeguata osteointegrazione degli impianti, sia inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea (approccio immediato o ad una fase) che dopo un periodo di guarigione ossea di almeno 6 mesi (approccio differito o a due fasi).

In questo studio è stato scelto di utilizzare un approccio immediato, associando chirurgia ricostruttiva e chirurgia implantare. L'inserimento

degli impianti contestualmente alla rigenerazione ossea guidata trova il suo razionale nei seguenti punti: una migliore stabilizzazione della membrana e della griglia, oltre che del biomateriale, favorendo una migliore rigenerazione ossea; una ottimizzazione del volume osseo da rigenerare, che è determinato in relazione alle dimensioni e alle posizioni degli impianti, tanto che può essere definito "implantologicamente guidato"; un minore volume osseo da rigenerare, in quanto una parte dello spazio al di sotto della membrana o della griglia è occupato dagli impianti; e un maggiore tempo di integrazione per gli impianti, che corrisponde al tempo di maturazione dell'osso rigenerato (9 mesi).

Tuttavia, la GBR non risulta scevra da complicanze intra- e post-operatorie che possono in alcuni casi determinare il fallimento della chirurgia implantare e ricostruttiva (Fontana et al. 2013).

Le complicanze intra-operatorie sono principalmente legate alla necessità di avere un'adeguata scheletrizzazione della mandibola, di passivare i lembi chirurgici sia vestibolare che linguale per ottenere una chiusura per prima intenzione senza tensioni, di effettuare perforazioni corticali e midollari in stretta vicinanza di strutture anatomiche sensibili quali il nervo alveolare inf. (Ronda e Stacchi 2011, Ronda et al 2014, Ronda e Stacchi 2015)

Le complicanze post-operatorie sono invece principalmente legate all'utilizzo di un dispositivo barriera space making non riassorbibile, principalmente membrane in PTFE rinforzate in titanio oppure griglie in titanio. L'inserimento di una barriera non riassorbibile è fondamentale per formazione di nuovo osso, ma si può determinare durante il periodo di guarigione un'esposizione in cavità orale e/o sovra-infezione della stessa, compromettendo così la quantità e la qualità dell'osso in fase di rigenerazione (Fontana et al. 2013).

Ormai è noto come il *timing* di insorgenza di tale complicanza sia fondamentale nel condizionare o meno il tessuto osseo in formazione. Pare infatti che esposizioni tardive (oltre le 6 settimane dalla chirurgia) abbiano un'influenza minore sul processo di guarigione. Al contrario, esposizioni precoci (entro le 6 settimane dalla chirurgia) sembrano quasi inevitabilmente inficiare il risultato della rigenerazione ossea (Fontana et al. 2013).

Per quanto riguarda la percentuale di esposizione delle membrane in PTFE rinforzate in titanio in letteratura sono riportati valori compresi tra 0% e 45% (Rocchietta et al. 2008). Valori simili sono riportati per quanto riguarda le griglie in titanio per le quali il range oscilla tra 12% e 50% (Simion et al. 2004, von Arx et al. 1996). È stato inoltre osservato che in caso di esposizione di griglie in titanio si ha una correlazione positiva tra estensione e timing dell'esposizione e volume di osso non rigenerato, con un valore calcolato di 16.3% / cm³ (Lizio et al. 2014).

Nonostante il rischio di complicanze correlate all'applicazione di griglie o di membrane non riassorbibili, la versatilità e l'efficacia della rigenerazione ossea guidata rendono tale tecnica di aumento osseo quella più appropriata in caso di difetti ossei tridimensionali al fine di ottenere una riabilitazione impianto-protetica con *restitutio ad integrum* della regione di interesse.

Attualmente non esiste in letteratura scientifica uno studio clinico randomizzato che confronti tra loro membrane in d-PTFE rinforzate in titanio e griglie in titanio ed è in quest'ottica che si inserisce la rilevanza clinica dello studio in oggetto.

L'outcome primario è stato rappresentato dal difetto osseo peri-implantare residuo, e di conseguenza il guadagno osseo, in modo da determinare l'eguaglianza delle 2 tecniche nella rigenerazione ossea tridimensionale attorno ad impianti.

Come outcomes secondari sono stati scelti le complicanze intra- e post-operatorie, al fine di determinare quale tecnica permettesse a parità

di volume osseo rigenerato di avere il minore numero e la minore entità di complicanze; la densità del tessuto osseo e il tipo di tessuto connettivo, determinando quale tecnica sempre a parità di volume osseo rigenerato permettesse di avere la migliore qualità dei tessuti rigenerati; ed infine la sopravvivenza e il successo implantari, verificando l'efficacia delle 2 tecniche nel tempo.

Per quanto riguarda invece la rigenerazione ossea verticale, la letteratura scientifica ad oggi descrive la GBR come una tecnica in grado di risolvere difetti ossei dalla morfologia complessa fornendo dati sia clinici che istologici a medio e lungo termine (Nevins et al. 1994; Simion et al. 1994; Tinti et al. 1996; Simion et al. 1998).

La revisione sistematica di Milinkovic e Cordaro (2014) riporta i risultati relativi alla rigenerazione ossea guidata per difetti verticali in pazienti parzialmente edentuli, distinguendo tra GBR con impianti immediati e GBR con impianti differiti. In caso di approccio immediato, gli studi selezionati hanno riportato, a partire da un difetto osseo iniziale medio di 4.1 mm, un guadagno osseo medio di 3.0 mm, con una percentuale di complicanze biologiche del 13.1%. In caso di approccio differito, con un difetto osseo iniziale medio di 4.7 mm si è osservato un guadagno osseo medio di 4.3 mm; la percentuale di complicanze biologiche è stata del 7.0%. Infine, per quanto riguarda la percentuale di sopravvivenza implantare è stata rispettivamente del 98.9% e del 100.0%. Un'altra revisione riporta un range medio di rigenerazione verticale compresa tra 2 e 8 mm, un range di complicanze compreso tra 0 e 45.5%, una percentuale di sopravvivenza tra 92.1 e 100.0%, e una percentuale di successo implantare tra 76.3 e 97.5% (Rocchietta et al. 2008)

La revisione sistematica di Ricci et al. (2013), riguardante le griglie in titanio, riporta un guadagno osseo verticale medio di 4.8 ± 1.5 mm (range 4.0 - 7.0 mm). La percentuale di complicanze riportata, che comprende principalmente l'esposizione precoce o tardiva delle

griglie, è stata del 22.8%. Per quanto riguarda il timing di inserimento implantare, alcuni autori non hanno evidenziato differenze tra approccio simultaneo o differito, riportando valori medi compresi tra 3.7 e 4.9 mm (Pieri et al 2008, Corinaldesi et al. 2009).

I risultati di questo studio riportano una percentuale di complicanze biologiche del 15.0% per le membrane non-riassorbibili e del 21.1% per le griglie di titanio. Le complicanze chirurgiche sono state rispettivamente del 5.0% e del 15.8%.

In contrasto con i dati riportati dalla letteratura scientifica, le griglie in titanio sono state caratterizzate da un numero di complicanze maggiore rispetto alle membrane in PTFE rinforzate in titanio.

Le membrane sono risultate inoltre più maneggevoli e gestibili durante l'intervento chirurgico e ciò è verosimilmente esitato anche in una minore percentuale di complicanze.

I risultati di questo studio riportano in termini di rigenerazione ossea verticale un valore medio di 4.3 mm e 4.2 mm per quanto riguarda rispettivamente le membrane in PTFE rinforzate in titanio e griglie in titanio entrambe con approccio one stage. La differenza tra tali valori non sono risultati significativi da un punto di vista statistico mostrano quindi l'efficacia di entrambe le tecniche per il trattamento dei difetti ossei verticali.

Quando si parla di rigenerazione ossea verticale è *topic* fondamentale non solo l'entità di tale rigenerazione ma anche la stabilità dimensionale dell'osso innestato e neoformato. E' noto come alcune tecniche ricostruttive come l'onlay verticale subiscano un riassorbimento post-chirurgico anche del 30%. Tale riassorbimento sembra dipendere dal tipo di innesto (corticale e/o midollare) e dal protocollo di gestione dell'innesto (applicazione o meno di biomateriale e/o membrana) (Rocuzzo et al. 2007, Maiorana et al. 2011).

Per quanto riguarda la GBR con membrane in PTFE rinforzate in titanio sono riportati valori medi di riassorbimento osseo perimplantare

compresi tra 1.27 mm e 2 mm con un follow-up compreso tra 1 e 7 anni (Rocchietta et al 2008). Valori simili sono riportati anche da una recente review di Keestra et al. (2015) che riscontra un riassorbimento osseo perimplantare medio di 2.8 mm a 5 anni dal carico protesico.

Per quanto riguarda invece le griglie in titanio sono riportati valori di riassorbimento osseo perimplantare di 1.6 ± 0.5 mm con un follow-up compreso tra 3 e 8 anni (Corinaldesi et al. 2009).

I risultati preliminari di questo studio non permettono ancora di avere dati sul riassorbimento osseo perimplantare a medio o lungo termine in quanto bisogna raggiungere un follow-up di almeno 12 mesi dal carico funzionale, per avere valori paragonabili con quelli della letteratura scientifica.

Per quanto riguarda invece la sopravvivenza implantare il presente studio riporta una percentuale di 100% per le membrane in PTFE rinforzate in titanio e 100% per le griglie in titanio, in assenza di complicanze maggiori.

Tali dati sono in linea con la letteratura scientifica che riporta una percentuale di sopravvivenza compresa tra il 92,1 % e 100% con un follow-up medio compreso tra 1 e 7 anni. Anche per quanto riguarda le griglie in titanio sono riportate percentuali di sopravvivenza fino al 100% e percentuali di successo implantare (Corinaldesi et al. 2009, Ricci et al. 2013). Per quanto riguarda invece il successo implantare in letteratura sono riportati valori compresi tra 76.3% e 97.5% fino a 5 anni di follow-up (Simion et al. 2001, 2004).

Al momento i risultati del presente studio non permettono la valutazione del successo implantare a medio o lungo termine, in quanto sarà necessario attendere un follow-up maggiore di carico funzionale. Ciò nonostante, fino al momento attuale, tutti gli impianti soddisfano i criteri di successo e mostrano livelli ossei peri-implantari stabili.

Capitolo 6

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questo studio clinico randomizzato hanno dimostrato l'equivalenza delle 2 tecniche di rigenerazione ossea, confermandone la predicibilità e l'efficacia nella riabilitazione implanto-protetica della mandibola posteriore con atrofia alveolare.

Sia le membrane non riassorbibili che le griglie in titanio hanno permesso di avere un guadagno osseo statisticamente significativo e clinicamente rilevante attorno ad impianti inseriti contestualmente alla rigenerazione ossea.

Il difetto periimplantare residuo e la percentuale di complicanze delle 2 tecniche sembrano essere simili. I livelli ossei peri-implantari sono stabili, con un minimo riassorbimento osseo dopo carico funzionale degli impianti stessi.

Attraverso un follow-up continuativo nel tempo, si potrà infine comprendere il comportamento dell'osso rigenerato attorno agli impianti, che sono sottoposti a carico funzionale nelle regioni posteriori della mandibola.

Capitolo 7

BIBLIOGRAFIA

Adell R, Eriksson B, Leckholm U. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:347-359.

Albrektsson T, Zarb GA. Determinants of correct clinical reporting. *Int J Prosthodont* 1998;11: 517-521.

Annibali S, La Monaca G, Tantardini M, Cristalli MP. The role of the template in prosthetically guided implantology. *J Prosthodont*. 2009;18:177-83.

Atwood DA. Bone loss of edentulous alveolar ridges. *J periodontol* 1979;50:11-21.

Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent* 1971;26:266-279.

Baird BB. Prosthetically guided implant placement for the surgical restorative team. *Dent Implantol Update*. 1993;4:82-4.

Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Biomaterials. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. 1983 Jan;4(1):25-8.

Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implant Research* 1990; 1: 22–32.

Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the Maxilla. *Int J Periodont Restor Dent* 1993;13:29–45.

Buser D, Weber HP, Bragger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage implants: 3-year results of a prospective longitudinal study with hollow cylinder and hollow screw implants. *Quintessence Int* 1994;25: 679-686.

Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using GBR II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodont Restor Dent* 1995;15:11–29.

Canullo L, Malagnino VA. Vertical ridge augmentation around implants by e-PTFE titanium-reinforced membrane and bovine bone matrix: a 24- to 54-month study of 10 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23:858-66.

Canullo L, Sisti A. Early implant loading after vertical ridge augmentation (VRA) using e-PTFE titanium-reinforced membrane and nano-structured

hydroxyapatite: 2-year prospective study. *Eur J Oral Implantol.* 2010 Spring;3(1):59-69.

Cawood J, Howell R. A classification of the edentulous jaw. *Int J Oral Maxillofac surg* 1988;17:232-236

Chen N, Du YF, Guo JL, Zhang SY, Tao JF. Biologic response to autogenous particulate bone graft and shaped titanium mesh in segmental mandibular defect reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26:333-40.

Chiapasco M, Romeo E, Casentini P, Rimondini L. Alveolar distraction osteogenesis vs. *vertical guided bone regeneration for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 1-3-year prospective study on humans.* *Clin Oral Implants Res.* 2004 Feb;15(1):82-95.

Clementini M, Morlupi A, Canullo L, Agrestini C, Barlattani A. Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41:847-52.

Corinaldesi G, Pieri F, Marchetti C, Fini M, Aldini NN, Giardino R. Histologic and histomorphometric evaluation of alveolar ridge augmentation using bone grafts and titanium micromesh in humans. *J Periodontol.* 2007;78:1477-84.

Corinaldesi G, Pieri F, Sapigni L, Marchetti C. Evaluation of survival and success rates of dental implants placed at the time of or after alveolar ridge augmentation with an autogenous mandibular bone graft and titanium mesh: a 3- to 8-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009 Nov-Dec;24(6):1119-28.

Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672-676.

Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989; 4:19-25.

Dahlin C, Lekholm U, Linde A. Membrane-induced bone augmentation at titanium implants. A report of ten fixtures followed from 1 to 3 years after loading. *Int J Periodont Restor Dent* 1991; 16: 273-281.

Donovan MG, Dickerson NC, Hanson LJ, Gustafson RB. Maxillary and mandibular reconstruction using calvarial bone grafts and Branemark implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:588-94.

Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD003607

Felice P, Marchetti C, Piattelli A, Pellegrino G, Checchi V, Worthington H, Esposito M. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional block grafts: bone from the iliac crest versus bovine anorganic bone. *Eur J Oral Implantol.* 2008;1:183-98.

Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, Esposito M. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20:1386-93.

Fontana F, Santoro F, Maiorana C, Iezzi G, Piattelli A, Simion M. Clinical and histologic evaluation of allogeneic bone matrix versus autogenous bone chips associated with titanium-reinforced e-PTFE membrane for vertical ridge augmentation: a prospective pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 Nov-Dec;23(6):1003-12.

Fontana F, Maschera E, Rocchietta I, Simion M. Clinical classification of complications in guided bone regeneration procedures by means of a nonresorbable membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31:265-73.

Guler A. U., m. Sumer, p. Sumer & i. Bicer. The evaluation of vertical heights of maxillary and mandibular bones and the location of anatomic landmarks in panoramic radiographs of edentulous patients for implant dentistry. Journal of oral rehabilitation 2005 32; 741–746

Gürlek A, Miller MJ, Jacob RF, Lively JA, Schusterman MA. Functional results of dental restoration with osseointegrated implants after mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101:650-5

Hori M, Kaneko K, Harada D, Nakanishi K, Tanaka T, Ishii T, Tanaka H. Treatment planning in a case of restoration of the maxilla and mandible using osseointegrated implants with four types of bone graft. *J Oral Sci.* 2003;45:227-32.

Keestra JA, Barry O, Jong Ld, Wahl G. Long-term effects of vertical bone augmentation: a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2016 Feb;24(1):3-17. doi: 10.1590/1678-775720150357.

Juodzbaly's gintaras, aune m. raustia. accuracy of clinical and radiological classification of the jawbone anatomy for implantation—a survey of 374 patients. 2004

Lew D, Hinkle RM, Unhold GP, Shroyer JV 3rd, Stutes RD. Reconstruction of the severely atrophic edentulous mandible by means of autogenous bone grafts and simultaneous placement of osseointegrated implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49:228-33.

Lizio G, Corinaldesi G, Marchetti C. Alveolar ridge reconstruction with titanium mesh: a three-dimensional evaluation of factors affecting bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014 Nov-Dec;29(6):1354-63

Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2001;72:512-6.

Maiorana C1, Beretta M, Battista Grossi G, Santoro F, Scott Herford A, Nagursky H, Cicciù M. Histomorphometric evaluation of anorganic bovine bone coverage to reduce autogenous grafts resorption: preliminary results. *Open Dent J.* 2011 Apr 25;5:71-8.

Meitner SW, Tallents RH. Surgical templates for prosthetically guided implant placement. *J Prosthet Dent.* 2004;92:569-74.

Merli M, Migani M, Esposito M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers. A preliminary report of a blinded, randomized controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 May-Jun;22(3):373-82.

Merli M, Moscatelli M, Mazzoni A, Mazzoni S, Pagliaro U, Breschi L, Motroni A, Nieri M. Fence technique: guided bone regeneration for extensive three-dimensional augmentation. *Int J Periodont Restor Dent* 2013; 33: 129-136.

Merli M, Merli I, Raffaelli E, Pagliaro U, Nistri L, Nieri M. Bone augmentation at implant dehiscences and fenestrations. A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Oral Implantol.* 2016 Spring;9(1):11-32.

Milinkovic I, Cordaro L. Are there specific indications for the different alveolar bone augmentation procedures for implant placement? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 May;43(5):606-25.

Misch CE, Judy KW. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implantol* 1987;4:7-12.

Misch CM, Misch CE. The repair of localized severe ridge defects for implant placement using mandibular bone grafts. *Implant Dent.* 1995;4:261-7.

Misch CE, "Contemporary Implant Dentistry", ed 3, St. Louis, 2008, Mosby Elsevier.

Misch CE. Consideration of biomechanical stress in treatment with dental implants. *Dent Today.* 2006 May;25(5):80, 82, 84-5

Nevins M, Mellonig JT. The advantages of localized ridge augmentation prior to implant placement: a staged event. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1994;14:96-111.

Nyman S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 494-498.

Pieri F, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Marchetti C. Alveolar ridge augmentation with titanium mesh and a combination of autogenous bone and anorganic bovine bone: a 2-year prospective study. *J Periodontol.* 2008;79:2093-103.

Ricci L, Perrotti V, Ravera L, Scarano A, Piattelli A, Iezzi G. Rehabilitation of deficient alveolar ridges using titanium grids before and simultaneously with implant placement: a systematic review. *J Periodontol.* 2013 Sep;84(9):1234-42

Rocchietta I, Fontana F, Simion M. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):203-15.

Roccuzzo M, Ramieri G, Spada MC, Bianchi SD, Berrone S. Vertical alveolar ridge augmentation by means of a titanium mesh and autogenous bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:73-81.

Roccuzzo M, Ramieri G, Bunino M, Berrone S. Autogenous bone graft alone or associated with titanium mesh for vertical alveolar ridge augmentation: a controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:286-94.

Ronda M, Stacchi C. A Novel Approach for the Coronal Advancement of the Buccal Flap. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015; 35: 795-801.

Ronda M, Rebaudi A, Torelli L, Stacchi C. Expanded vs. dense polytetrafluoroethylene membranes in vertical ridge augmentation around dental implants: a prospective randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25: 859-66.

Ronda M, Stacchi C. Management of a coronally advanced lingual flap in regenerative osseous surgery: a case series introducing a novel technique. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011; 31: 505-13.

Saadoun AP, LeGall M, Touati B Selection and ideal tridimensional implant position for soft tissue aesthetics. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1999;11:1063-72

Shanaman RH. The use of guided tissue regeneration to facilitate ideal prosthetic placement of implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1992;12:256-65.

Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:166-180.

Simion M, Jovanovic SA, Trisi P, Scarano A, Piattelli A. Vertical ridge augmentation around dental implants using a membrane technique and autogenous bone or allografts in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1998;18:8-23.

Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Long-term evaluation of osseointegrated implants placed in sites augmented with sinus floor elevation associated with vertical ridge augmentation: a retrospective study of 38 consecutive implants with 1- to 7-year follow-up. *Int J Periodont Restor Dent* 2004;24: 208–221

Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). *Clin Oral Implants Res*. 2007;18:620-9.

Tinti C, Parma-Benfenati S, Polizzi G. Vertical ridge augmentation: what is the limit? *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1996;16:220-9.

Tinti C, Parma-Benfenati S. Vertical ridge augmentation: surgical protocol and retrospective evaluation of 48 consecutively inserted implants. *Int J Periodont Restor Dent* 1998;18:434-443.

Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchón A, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernández G, López Cabarcos E. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol*. 2010;37:943-51.

Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54:486-94.

Verardi S, Simion M. Management of the exposure of e-PTFE membranes in guided bone regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent*. 2007;19:111-7.

von Arx T, Hardt N, Wallkamm B. The TIME technique: a new method for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11:387-94.

von Arx T, Wallkamm B, Hardt N. Localized ridge augmentation using a micro titanium mesh: a report on 27 implants followed from 1 to 3 years after functional loading. *Clin Oral Implants Res*. 1998;9:123-30.

von Arx T, Kurt B. Implant placement and simultaneous peri-implant bone grafting using a micro titanium mesh for graft stabilization. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1998;18:117-27.

von Arx T, Kurt B. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10:24-33.

Worthington P, Rubenstein JE. Problems associated with the atrophic mandible. *Dent Clin North Am*. 1998;42:129-60.

Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12:844-52.