



Peter Krakowiak¹, DMD, FRCD

Możliwości stosowania rekombinowanych ludzkich białek morfogenetycznych kości (rhBMP) we współczesnych gabinetach chirurgii stomatologicznej i szczękowo-twarzowej.

The rh-BMP Applications in Contemporary Office Based Oral & Maxillofacial Surgery Practice

¹ Uniwersytet Południowej Kalifornii, CA Los Angeles, Wydział Chirurgii Czaszkowej i Szczękowo-Twarzowej na Uniwersytecie Południowej Kalifornii, LA, profesor Lakeshore Oral & Maxillofacial Surgery 265 San Jacinto River Road Suite 101 Lake Elsinore, CA 92530 USA, chirurg, dyrektor naukowy, właściciel e-mail pkoms@sbcglobal.net

Słowa kluczowe:
rh-BMP, rekonstrukcja kości szczękowej, przeszczepianie zatok, przygotowanie miejsc dla implantów

Key words:
rh-BMP, reconstruction of jaws, sinus grafting, implant site development

Streszczenie

Wykorzystanie rh-BMP do regeneracji wyrostka zębodołowego staje się metodą powszechnie akceptowaną po pięcioletnim okresie stosowania tych białek na szpitalnych oddziałach chirurgii stomatologicznej i szczękowo-twarzowej w Ameryce Północnej oraz w tamtejszych gabinetach stomatologicznych. Ta bioaktywna substancja posiada zdolność przyciągania i różnicowania natywnych komórek macierzystych kości w miejscach pożądanej depozycji tkanki kostnej de novo i zapewnia skuteczne odtworzenie kości wyrostka w miejscach, gdzie doszło do zaniku kości wyrostka zębodołowego i podstawy kostnej wyrostka w związku z pneumatyzacją zatok lub brakiem funkcji spowodowanym bezzębiem. Możliwe i praktyczne jest również stosowanie allograftów nasączonych rh-BMP do wypełniania ubytków po chirurgicznych resekcjach łagodnych guzów oraz do rekonstrukcji defektów spowodowanych rozszczepami podniebienia. Chirurg jest zobowiązany do dokonania starannej oceny wcześniejszego i aktualnego stanu zdrowia pacjenta i musi być przygotowany na wystąpienie znacznego obrzęku po zabiegu chirurgicznym u wszystkich pacjentów leczonych z wykorzystaniem rh-BMP w obszarze twarzoczaszki.

Przez ostatnich pięć dziesięcioleci poświęcono wiele badań grupie białek morfogenetycznych kości (ang. bone morphogenetic proteins, BMP), naturalnie występujących peptydów przekąźnikowych, ponieważ odkryto ich wyjątkową zdolność do pobudzania procesów gojenia w tkance kostnej. W okresie ostatnich kilku lat udowodniono, że ich zastosowanie może w wielu przypadkach całkowicie zastąpić pobieranie przeszczepów kostnych z innych okolic ciała. Ta grupa czynników wzrostu należy do rodziny białek macierzy zewnątrzkomórkowej TGF- β . Odkrył je Marshall Urist [1] po czym wiele ośrodków akademickich z całego świata prowadziło nad nimi badania, a szczególne osiągnięcia pod tym względem miał dr Phil Boyne, założyciel Kalifornijskiego Towarzystwa Chirurgów Stomatologicznych i Szczękowo-Twarzowych [2,3,4,5,6]. Dotychczas zidentyfikowano i oznaczono ponad 20 typów BMP; 6 z nich wykazuje zdolność inicjowania procesów ektopowego wytwarzania tkanki kostnej. Spośród nich najdokładniej poznano rhBMP-2 oraz rhBMP-7, których stosowanie zatwierdziła już Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA) w pewnych wskazaniach w ortopedii (rhBMP-2 oraz rhBMP-7) i chirurgii szczękowo-twarzowej (rhBMP-2). Działanie BMP polega na ich wiązaniu z zewnętrzną powierzchnią pluripotencjalnych komórek macierzystych i przekazywaniu sygnału do ich jąder za pośrednictwem białek wewnątrzkomórkowych SMAD, które w konsekwencji

Abstract

The application of rh-BMP in regeneration of alveolar ridge is gaining wide acceptance after being utilized over the past five years in North American Oral & Maxillofacial Surgery hospital and outpatient clinical practices. The bioactive substance is able to attract and differentiate native bone stem cell at sites of desired de-novo bone deposition and is effective in rebuilding alveolar bone where the alveolar and basal bone has been atrophied due sinus pneumatization and edentulous disuse atrophy. It is also possible and practical to use of the rh-BMP infused allografts to repair surgical resection defects in benign tumor therapy and also reconstruct cleft palate deformities. The surgeons must carefully evaluate the patient's past and current systemic health and be prepared to manage significant edema post surgically in all patients treated with maxillofacial rh-BMP applications.

indukują transkrypcję genów związanych z osteogenezą. Ponadto białka te zwiększają intensywność angiogenezy i chemotaksji w miejscu aplikacji.

BMP występuje w tkance kostnej naturalnie, ale zazwyczaj są to niewielkie ilości. Produkcja izolowanego ludzkiego BMP w odtwarzalnych ilościach zapewniających skuteczność kliniczną odbywa się w wyspecjalizowanych pracowniach biotechnologicznych. Wyizolowany z tkanki kostnej gen kodujący białko BMP wykorzy-

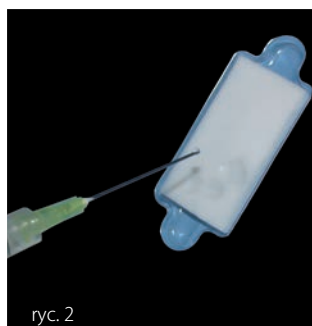
stabilizacji kręgosłupa. Wykazano również, że zastosowanie białek BMP w niektórych złamaniach kości długich, np. kości piszczelowej, wspomaga proces zrastania kości, szczególnie kiedy tradycyjne metody leczenia okazują się nieskuteczne. Jeżeli chodzi o wskazania związane z resorpcją kości w chirurgii szczękowo-twarzowej, rhBMP-2 można aplikować na jednym odcinku lub kilku odcinkach kości szczęk, które należy poddać augmentacji przed wszczęciem implantów stomatologicznych[7,8].



ryc. 1



ryc. 2



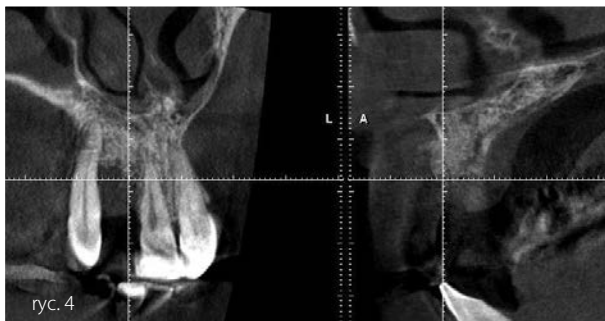
ryc. 3

Ryc. 1 Fiolki z proszkiem rhBMP oraz sterylną wodą do sporządzania roztworu

Ryc. 2 Nasączenie gąbki kolagenowej roztworem rhBMP

Ryc. 3 Gąbka nasączona rhBMP z dodanym materiałem ksenogenicznym (technika pozarejestrycyjna)

stano do stworzenia genetycznie modyfikowanych komórek produkujących przy pomocy ogólnie znanych technik biologii molekularnej. Takie komórki produkujące są w stanie wytwarzać duże ilości rhBMP. W podobny sposób uzyskuje się inne, ważne pod względem biologicznym białka, takie jak insulina. Rekombinowane rhBMP i jej naturalna, występująca u ludzi postać są identyczne zarówno pod względem właściwości chemicznych, jak i zdolności do wytwarzania tkanki kostnej de novo.



ryc. 4

Ryc. 4 Skan CBCT przedstawiający pionowy ubytek wyrostka zębodołowego przed leczeniem.

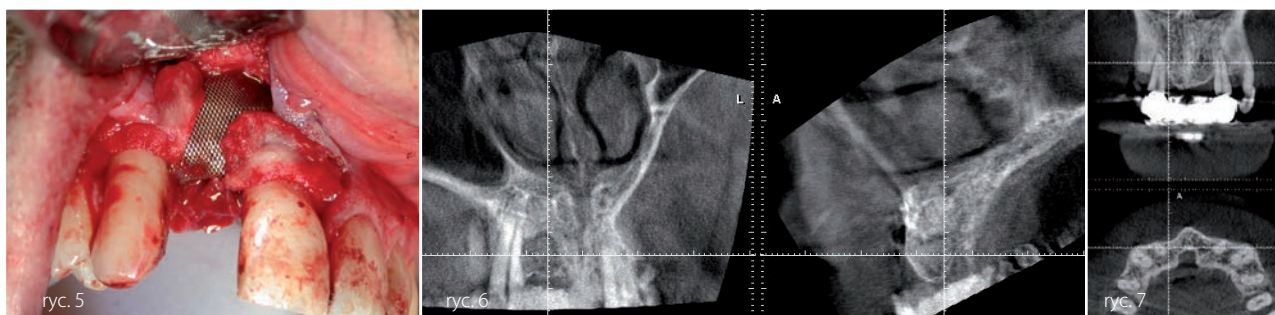
Zatwierdzone przez FDA protokoły stosowania tych związków w chirurgii szczękowo-twarzowej wykorzystują technikę, w której resorbowalną gąbkę kolagenową nasącza się białkiem rhBMP-2, które się z nią wiąże, a gąbka jest resorbowana przez organizm w okresie kilku tygodni. Przez ten czas związane z gąbką rhBMP-2 pobudza krążące komórki macierzyste do produkcji nowej tkanki kostnej w miejscu aplikacji.

Białka BMP można stosować w celu stymulacji wytwarzania tkanki kostnej w różnych częściach ciała. Zastosowanie BMP-2 i BMP-7 w zabiegach na kręgosłupie prowadzi do wytworzenia tkanki kostnej w przestrzeniach międzykręgowych w celu połączenia lub zlania dwóch kręgów, co często łagodzi bóle pleców dzięki

INFUSE® Bone Graft to obecnie jedyny zawierający syntetyczny materiał kośćciozastępczy preparat, który jest zatwierdzony przed FDA do stosowania w zabiegach z zakresu chirurgii stomatologicznej i szczękowo-twarzowej, w tym w zabiegach podnoszenia dna zatoki szczękowej i miejscowej augmentacji wyrostka zębodołowego. Preparat ten stosowano również w wielu innych pozarejestrycyjnych wskazaniach w chirurgii szczękowo-twarzowej, takich jak leczenie rozszczerpów wyrostka zębodołowego, złamania części twarzowej czaszki oraz odtwarzanie ciągłości kości szczęk. Stosowanie rhBMP zamiast pobierania przeszczepu z kości biodrowej wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań i jest lepszym rozwiązaniem w warunkach leczenia ambulatoryjnego. Stosowanie tej metody rozpatrywano również w odniesieniu do leczenia martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bisfosonianów (ang. bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ), ponieważ tradycyjne metody, np. tlenoterapia hiperbaryczna i stosowanie wolnych przeszczepów, okazały się mieć ograniczoną skuteczność. Przy pomocy gąbek nasączonych rhBMP-2 skutecznie odbudowywano również ubytki kostne powstałe w wyniku zapalenia tkanek okołowszczepowych i przyzębia.

Poza stosowaniem w pozarejestrycyjnych wskazaniach postęp miał miejsce również w technikach zatwierdzonych przez FDA, głównie w kierunku utrzymania odpowiedniej przestrzeni wymaganej do procesu osteogenezy, ponieważ gąbka kolagenowa może spełnić to zadanie tylko w ograniczonym stopniu. Dobre wyniki uzyskano przy stosowaniu tradycyjnych rusztowań dla przeszczepów, takich jak ksenogeniczne i allogeniczne materiały kośćciozastępcze. Przy odtwarzaniu ciągłości żuchwy używano dodatkowych elementów mocujących wzdłuż górnej i dolnej granicy ubytku. Umieszczanie gąbek nasączonych BMP w klatkach kostnych pobranych od zmarłych dawców prowadziło do znakomych wyników.

Oczywistą zaletą rhBMP-2 jest możliwość uniknięcia pobierania przeszczepu autogenego z kości biodrowej lub piszczelowej,



Ryc. 5 Ubytek wypełniono gąbkami nasączonymi BMP, które zaaplikowano również na powierzchnie korzeni sąsiadujących z nim zębów, i zabezpieczono tytanową siatką.
Ryc. 6 Skan CBCT tego samego miejsca wykonany 6 miesięcy po przeprowadzeniu zabiegu GBR przy pomocy rhBMP i tytanowej siatki.
Ryc. 7 Skan CBCT przedniego odcinka wyrostka zębodołowego szczęki przed leczeniem; aktywna utrata przyczepu łącznotkankowego i pozioma atrofia wyrostka.

co ogranicza możliwe powikłania i koszt zabiegów rekonstrukcyjnych. Ponadto eliminowane są koszty związane z dodatkową hospitalizacją i dłuższym znieczuleniem w celu pobrania przeszczepu, fizjoterapią i opieką następczą. Obecnie tylko rhBMP-2 posiada dopuszczenie FDA do stosowania w leczeniu ubytków kostnych części twarzowej czaszki. Istnieje niewiele przeciwwskazań do stosowania tej techniki chirurgicznej i samego preparatu. Nie należy go stosować u osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na rhBMP-2 lub nośnik. Do pozostałych przeciwwskazań należy ciąża, niezakończenie rozwoju kostnego, czynne zakażenie w okolicy operowanej, niedawna resekcja guza nowotworowego lub bliskie położenie miejsca takiej resekcji oraz czynne nowotwory złośliwe. Ponadto zaleca się informować kobiety w wieku rozrodczym, aby nie planowały zajścia w ciążę przez rok po leczeniu. Nie zbadano bezpieczeństwa tej metody leczniczej u kobiet karmiących piersią.

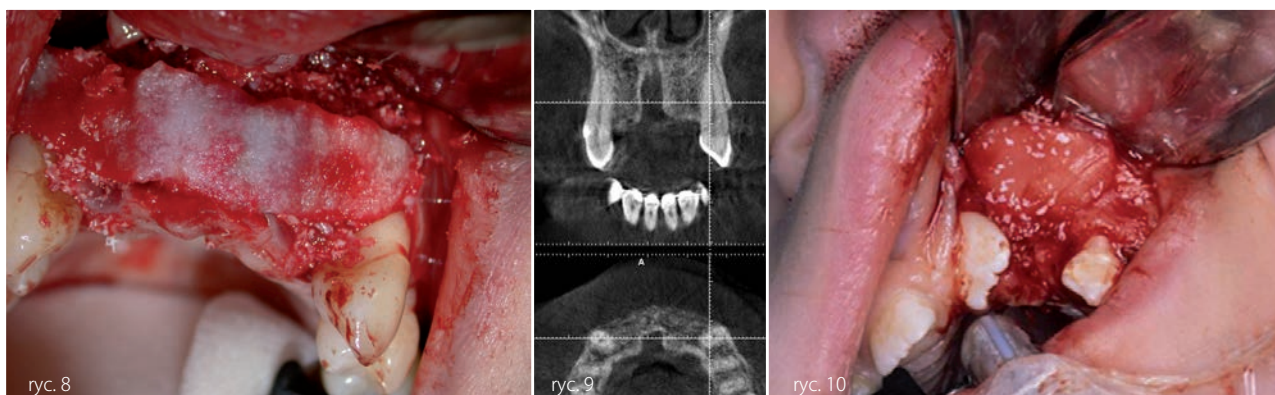
Do najważniejszych i najczęstszych skutków ubocznych należy długo utrzymujący się, rozległy obrzęk, rumień błony śluzowej i powłok twarzy oraz miejscowy ból. Rozległe obrzęki obserwowano szczególnie po zastosowaniu dużych ilości rhBMP w zabiegach odtwarzania ciągłości żuchwy oraz stabilizacji kręgosłupa, a niektóre przypadki wymagały ponownej hospitalizacji w celu obserwacji czynności oddechowej pacjentów, a nawet wdrożenia leczenia.

Istnieje grupa pacjentów, która może w ogóle nie reagować na leczenie przy pomocy rhBMP. Wydaje się, że stanowią oni mniej niż 10% populacji. O możliwości niepowodzenia leczenia należy poinformować pacjenta w procesie uzyskiwania świadomej zgo-

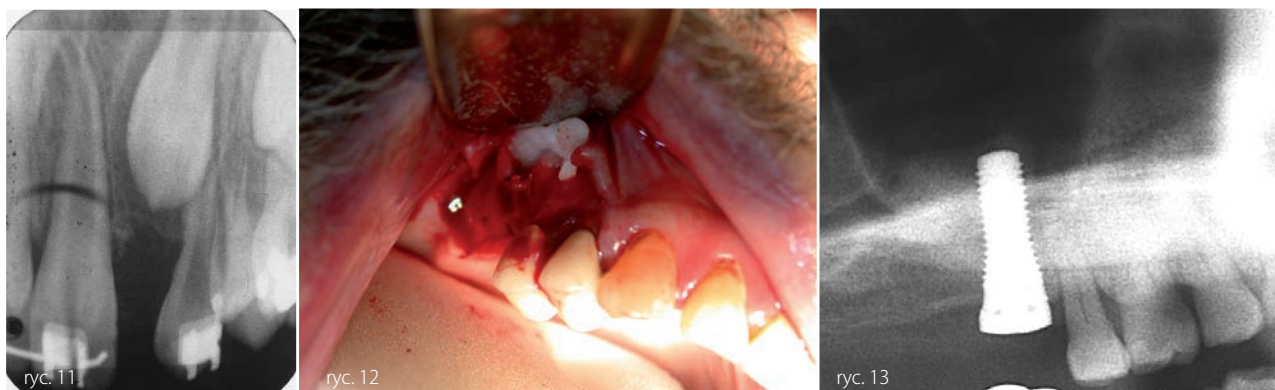
dy. Dotychczas nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, takich jak ektopowe tworzenie tkanki kostnej lub indukcja onkogenezy.

Moje dotychczasowe doświadczenia z BMP są bardzo pozytywne i obecnie całkowicie zrezygnowałem z pobierania przeszczepów z kości piszczelowej lub biodrowej w zabiegach podniesienia dna zatoki szczękowej lub augmentacji wyrostka zębodołowego. W dalszym ciągu uważam, że rozległe ubytki kostne można leczyć przy pomocy szpiku kostnego pobranego z talerza kości biodrowej i/lub przeszczepów kości korowej, ale wraz z rozwojem technik stosowania klatek kostnych pobieranych od zmarłych dawców, mogę uznać w przyszłości tę pierwszą technikę za przestarzałą. Większość zabiegów podniesienia dna zatoki szczękowej lub miejscowej odbudowy wyrostka zębodołowego wykonuję w przypadkach kompromisowych lub wielokrotnie już operowanych. Aby zapewnić stabilność przeszczepu i zachować pożądane wymiary, tak jak inni stosują granulki materiału ksenogenicznego oraz, od niedawna, gąbki z allogenicznej kości beleczkowej szpiku kostnego.

Zabezpieczanie granulek materiału ksenogenicznego nasączonych rhBMP przy pomocy siatki tytanowej umożliwiło nam powiększanie pionowego wymiaru wyrostka na odcinku kości przysiecznej bez konieczności stosowania bloku kości korowej i dystrakcji wyrostka. Inni lekarze również uzyskiwali podobne wyniki, stosując tę metodę w bocznym odcinku szczęki i żuchwy [9,10]. Co ciekawe, dotychczas tylko u jednego z moich pacjentów doszło do zakażenia - u palacza, u którego przeprowadziłem zabieg podniesienia dna zatoki szczękowej. Zakażenia wdało się



Ryc. 8 Gąbka kolagenowa nasączona BMP umieszczona w ubytku kostnym.
Ryc. 9 Skan CBCT wykonany 3 miesiące po leczeniu przedstawiający ponad 30% powiększenie pionowych wymiarów wyrostka.
Ryc. 10 Zamykanie lewostronnego rozszczepu wyrostka zębodołowego przy pomocy rhBMP i gąbki (fot. dzięki uprzejmości dr. W.K. Tom i M. Chin)



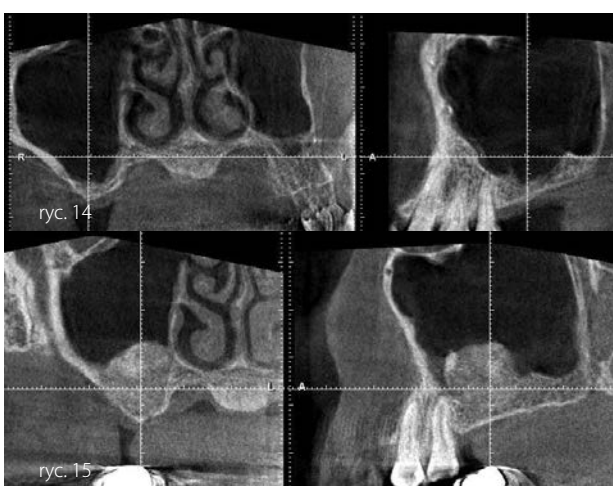
Ryc. 11 Kiel wyrzynający się przez okolice zamkniętego rozszczepu, w której zastosowano przeszczep kostny. (fot. dzięki uprzejmości dr. W.K. Tom i M. Chin)
 Ryc. 12 Aplikacja gąbki kolagenowej nasączonej rhBMP ze standardowego dostępu bocznego do zatoki szczękowej.
 Ryc. 13 Fragment pantomogramu uwidoczniający wystarczające wymiary wyrostka do wprowadzenia implantu 14 mm Straumann Tapered Wide Neck.

do granulek nośnika przez okienko dostępu bocznego. Materiał był luźny i obecny był wyciekający wysięk ropny. Bardzo ostrożnie wyplukałem luźne granulki i zachowałem pozostałe gąbki nasączone BMP na dnie zatoki szczękowej, po czym wdrożyłem doustną antybiotykoterapię. Obszar zabiegu uległ całkowitemu wygojeniu i nie zaobserwowałem w późniejszym okresie żadnych objawów odrzucenia przeszczepu lub zaburzeń wytwarzania tkanki kostnej na dnie zatoki.

Podobne powikłania po zastosowaniu autogennych przeszczepów z kości strzałkowej/biodrowej lub materiałów allogenicznym/ksenogenicznym zawsze prowadziły do znacznego zmniejszenia przeszczepu lub jego całkowitej utraty. Już tylko ten fakt, pomijając brak konieczności pobierania przeszczepu, wzbudził we mnie entuzjazm i zachęcił mnie do proponowania takiego leczenia naszym pacjentom. Wyższe koszty materiału kompensuje oszczędność czasu dzięki pominięciu wykonywania zabiegu w innej okolicy ciała oraz mniejsze ryzyko powikłań. Obserwacja i leczenie tych powikłań, jak wiemy, mogą być bardzo długim procesem. Tym, na co zawsze zwracam uwagę moich pacjentów, jest

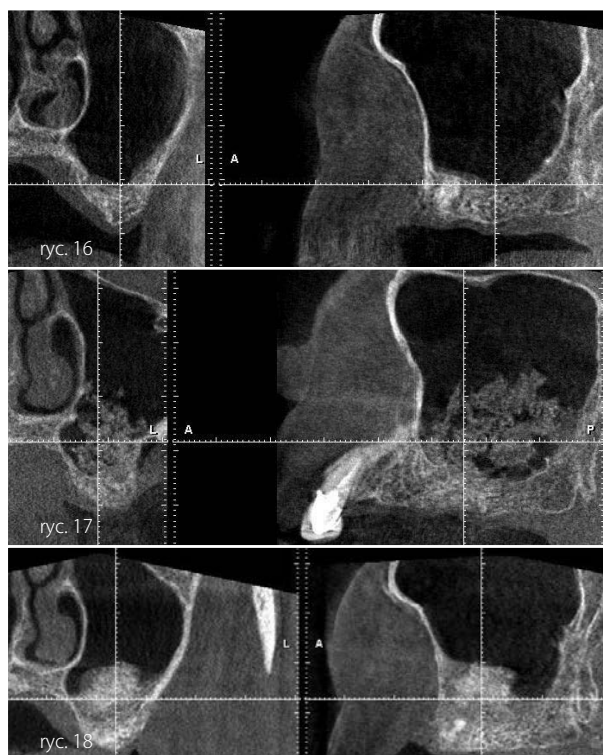
wielkość i czas utrzymywania się obrzęku twarzy i dziąseł. W większości przypadków obrzęk jest największy po 72 godzinach od aplikacji preparatu BMP, czyli w okresie, kiedy początkowy obrzęk związany z samym zabiegiem zaczyna już ustępować. Objaw ten może martwić i w niektórych sytuacjach można go mylnie uznać za skutek zakażenia rany. Jeżeli nie utrudnia oddychania, nie należy interweniować pomimo nasilonego przebiegu. U wielu moich pacjentów zmniejszenie obrzęku powłok było zauważalne dopiero po dwóch tygodniach. W tych przypadkach był również obecny obrzęk okołoooczodołowy i rumień wywołany przez zastoje w krążeniu. Było to dość poważne zmartwienie dla pacjentów, co wymagało od członków naszego zespołu cierpliwego uspokajania takich pacjentów.

W drugim dziesięcioleciu XXI wieku z pewnością będziemy obserwować wykorzystanie pełni możliwości klinicznych preparatów rhBMP i zostaną one w pełni zintegrowane z naszymi procedurami rekonstrukcyjnymi. Prace takich pionierów, jak dr Phil Boyne, dały podstawy pod prawdopodobnie największy postęp w dziedzinie technik chirurgii odtwórczej, z jakiego będziemy w naszym życiu korzystać.



Ryc. 14 Skan CBCT przedstawiający spneumatyzowane zatoki i zaawansowaną atrofię bocznego odcinka wyrostka zębodołowego szczęki.
 Ryc. 15 Skan CBCT tego samego miejsca wykonany 8 miesięcy po leczeniu przedstawia dobrą mineralizację miejsca przeznaczoną na implantację.

A group of bone morphogenetic proteins (BMPs), naturally occurring messenger peptide sequences, have been actively researched over the past five decades since it became apparent that they possess remarkable ability to heal bone. It has become evident over the past few years that they may in many cases eliminate the necessity for bone harvesting from other parts of the body. The growth factors belong to the TGF- β super family of extracellular matrix proteins. Initially discovered by Marshal Urist they have been researched by numerous academic surgical centers in the world and notably in our specialty field by our past CALAOMS pioneer Dr. Phil Boyne. Currently over 20 BMPs have been identified and labeled, with six of them appearing capable of initiating ectopic bone growth. Of these, rhBMP-2 and rhBMP-7 has been studied to the greatest extent and are FDA approved for use in certain orthopedic (2 and 7) and maxillofacial (2) surgical applications. The BMPs act by binding the pluripotent stem cell's exterior and signaling the nucleus via intracellular proteins called SMADs, which in turn induce transcription of several osteogenic genes. Additionally the proteins allow for increased angiogenesis and chemotaxis at the sites where they are applied. BMP is a naturally occurring substance found within the bone itself, but mostly in limited amounts. To provide clinically useful and reproducible amounts of isolated human BMP, it must be produced in a specialized bioengineering facility. The isolated gene for the BMP protein from bone tissue has used to create genetically engineered producer cells, applying well-established molecular biology techniques. These producer cells can synthesize large quantities of rh-BMP. A similar process is used to manufacture other biologically important proteins, such as insulin. The recombinant form of rh-BMP is identical to the natural human form in both its chemistry and in its ability to generate de novo bone. Current FDA approved maxillofacial protocols utilize techniques where, rhBMP-2 is soaked onto and binds with an absorbable collagen sponge that is designed to resorb over several weeks. During that time the bound rhBMP-2 stimulates the circulating stem cells to produce new bone at the site of sponge placement. BMPs may be used to promote bone growth in several areas of the body. In the spine, the BMP-2/7 grow bone in the disc space to join or fuse the vertebrae often reduc-



Ryc. 16 Skan CBCT wykonany 6 miesięcy po leczeniu uwidocznia doskonałą integrację przeszczepu i zwiększenie jego wysycenia.
Ryc. 17 Skan CBCT uwidoczniający materiał ksenogeniczny oraz gąbki nasączone rhBMP, które umieszczono w zatoce od razu po wprowadzeniu materiału.
Ryc. 18 Skan CBCT przedstawiający spneumatyzowane zatoki innego pacjenta i atrofię bocznego odcinka wyrostka zębodołowego szczęki.

ing back pain as they stabilize the spine. In certain long bone fractures such as tibial fractures, BMPs have been shown to help heal broken bones especially in cases where traditional approaches of repair have fallen short. In our head and neck applications instances of jaw bone resorption, rhBMP-2 may be placed in a section or sections of the jaw bone that need to be built back up in preparation for dental implants.

Currently only INFUSE® Bone Graft contains a synthetic (manufactured) bone graft material that has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in oral and maxillofacial bone grafting procedures specifically for sinus augmentation and localized alveolar ridge augmentation. However the product has by applied off-label in many other maxillofacial applications including cleft repair, discontinuity defect reconstruction and fracture repairs. Due to the ability to bypass the autogenous hip harvest part of the reconstruction these procedures are now more suitable for office based outpatient environment. Some potential for use in BRONJ defects has been also contemplated as other traditional options such as HBO and free tissue transfer have proven of limited value. The defects associated with peri-implantitis and periodontitis have also been successfully treated using rh-BMP-2 sponges.

In addition to the off-label application itself, the FDA approved technique has also been evolving with the new emphasis given to maintaining spatial volume for osteogenesis in addition to the limited support offered by the collagen sponge. The traditional graft expanders such xenografts and allografts have all been used with good results. In discontinuity defects additional fixation hardware along both the superior and inferior aspects of mandibular defect has been utilized. Cadaveric mandibular cribs filled with BMP-soaked sponges have also produced excellent results.

The obvious advantage of the rh-BMP 2 is the ability to bypass harvesting of autogenous iliac crest or tibial bone reducing both the cost and morbidity associated with these reconstructive efforts. Also the cost of additional hospitalization and longer anesthesia required for a separate harvest, physiotherapy and additional follow up care has been eliminated. Currently only rh-BMP 2 is FDA approved for treatment of maxillofacial defects and is distributed by Medtronic.

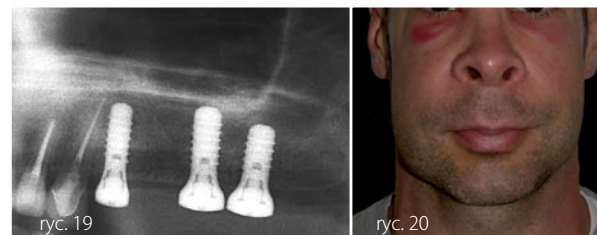
Few contraindications exist to application of this surgical technique and related materials. Persons with a known hypersensitivity to either rh-BMP 2 or carrier vehicle should not have the procedure delivered. Other contraindications include pregnant females, skeletally immature individuals, active infections at the surgical sites, recent or adjacent tumor resection sites and patients with active malignancies. Moreover it is recommended to inform women of childbearing age not become pregnant for one year post therapy. Also the safety of this therapy has not been established in nursing mothers.

The most significant and common side effects have been protracted extensive edema, mucosal and facial erythema and local pain. The edema has been significant especially when large volumes of BMP have been used in repair of mandibular discontinuity defects and spinal fusions requiring the readmission of patients for airway observation and even active management. There are some patients that may not respond to rh-BMP therapy at all but that number appears to be less than 10%. This treatment failure should be included in the informed consent process. Up to date no other adverse issues have been noted such as ectopic bone formation or induction of oncogenesis.

My personal experience with BMP has been so far very positive and I have now completely discontinued the use of tibial and iliac harvests for sinus and ridge augmentation

in my practice. I still feel that large span defects can be treated with iliac crest marrow grafts and/or cortical grafts but as our skills with cadaveric cribs increase I may consider that also a technique of the past. Most of my cases have involved sinus augmentation and local ridge reconstruction in compromised or multiply operated alveolar defects. To maintain more stable graft and site dimensions I, as many others, have incorporated xenograft particulate and recently allograft trabecular marrow sponges. The use of titanium tray mesh protected BMP/xenograft particulate has allowed us to gain vertical ridge height in premaxilla with out cortical block use or alveolar distraction. Other practitioners using the material have had similar results in posterior mandible and maxilla as well. Interestingly, so far I have had only one infection since using BMP and it happened in a sinus graft case of a smoker. The infection involved the particulate graft expander over the lateral window. It was loose and encased in draining purulent exudate. After very delicate irrigation of loose particle but retention of the remainder of the BMP soaked sponges in the cavern of the antral space the patient was placed on oral antibiotics. Interestingly, the patient went on to full healing with no evidence of any graft loss or even decreased bone formation in the sinus. Similar events with hip/tibia autograft or allograft/xenografts have always in the past resulted in significant or a total loss of the graft volume. That in itself, aside from the lack of need to harvest autogenous bone has really got me excited about offering the therapy to our patients. The increased cost of the materials is offset by the time savings of no second site surgery and decreased associated morbidity. The follow up and management of those additional complications can be extensive as we all know. The one thing that I always stress to my patients is the extent and duration of facial and gingival edema. In most cases the edema peaks at 72 hours after placement of the BMP laced graft after the initial surgically induced edema starts to resolve. It can be worrisome and sometimes mistaken as sign of wound infection, However unless it involves airway space compromise it should be allowed to run its protracted course. Several of my patients remained swollen externally for two weeks before any reduction in size of edema was noted. Also periorbital edema and erythema fro vascular congestion was present. This was quite concerning to the patients and required continuous supportive reassurance from our team.

The second decade of the 21st century will really be the period when BMP will reach it full clinical potential and become fully integrated into our reconstructive treatment efforts. The work of pioneers like Dr. Phil Boyne has laid a foundation for possibly the greatest surgical advancement in the reconstructive surgical techniques we will use in our lifetime.



Ryc. 19 3 implanty wprowadzone przy pomocy technik nawigacji zgodnie z planem leczenia protetycznego.
Ryc. 20 znaczny obrzęk twarzy i rumień podoczodołowy są obecne 1 tydzień po przeprowadzeniu zabiegu odbudowy przedniego odcinka atroficznego wyrostka zębodołowego szczęki przy pomocy 1 opakowania Medtronic Infuse w wersji XS. Obrzęk obejmuje również policzek i okolicę kąta żuchwy po stronie prawej. Taki obrzęk może się utrzymywać przez ponad 2 tygodnie, ustępując w bardzo wolnym tempie.

Artykuł wcześniej był publikowany w The Compass - Fall 2010

Piśmiennictwo

- [1] M. R. Urist, "Bone: formation by autoinduction," *Science*, vol. 150, no. 3698, pp. 893-899, 1965.
- [2] P. J. Boyne, "Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects," *Journal of Bone and Joint Surgery—Series A*, vol. 83, no. 2, pp. 146-150, 2001.
- [3] P. J. Boyne, S. Salina, A. Nakamura, F. Audia, and S. Shabahang, "Bone regeneration using rh-BMP-2 induction in hemimandibulectomy type defects of elderly sub-human primates," *Cell and Tissue Banking*, vol. 7, no. 1, pp. 1-10, 2006.
- [4] P. J. Boyne, L. C. Lilly, R. E. Marx et al., "De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 63, no. 12, pp. 1693-1707, 2005.
- [5] A. S. Herford, P. J. Boyne, and R. P. Williams, "Clinical applications of rhBMP-2 in maxillofacial surgery," *Journal of the California Dental Association*, vol. 35, no. 5, pp. 335-341, 2007.
- [6] A. S. Herford and P. J. Boyne, "Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, no. 4, pp. 616-624, 2008.
- [7] W. M. M. T. van Hout, A. B. M. van der Molen, C. C. Breugem, R. Koole, and E. M. van Cann, "Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2," *Clinical Oral Investigations*, vol. 15, no. 3, pp. 297-303, 2011.
- [8] A. S. Herford and M. Cicciù, "Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 jaw reconstruction in patients affected by giant cell tumor," *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 21, no. 6, pp. 1970-1975, 2010.
- [9] T. G. Carter, P. S. Brar, A. Tolas, and O. R. Beirne, "Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, no. 7, pp. 1417-1425, 2008.
- [10] A. N. Glied and R. A. Kraut, "Off-label use of rhBMP-2 for reconstruction of critical-sized mandibular defects," *New York State Dental Journal*, vol. 76, no. 4, pp. 32-35, 2010.