

Abstract

Regenerativ parodontal-behandling kan give større kliniske forbedringer sammenlignet med konventionel parodontalbehandling

Regenerativ parodontalbehandling sigter mod, at de kliniske forbedringer opnået efter behandling er karakteriseret ved dannelse af ny cement med indlejrede funktionelt orienterede kollagene fibre på den tidligere eksponerede del af roden, samt dannelse af ny alveoleknogle og parodontalligament med fysiologisk bredde og sammensætning. Det er nu anerkendt, at knogle mangler celler med potentiale til at regenerere parodontiet. Behandling, som udelukkende består i at implantere knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer i parodontale defekter med henblik på at opnå parodontal regeneration, bør derfor ikke i almindelighed udføres, på trods af at der kan opnås små kliniske forbedringer. Det er således nu anerkendt, at teknikker med styret vævsregeneration (GTR) og anvendelsen af emaljematrixproteiner (EMD) på de eksponerede rodoverflader er sande regenerative metoder. Generelt resulterer både GTR og EMD, alene eller i kombination med knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer, i større kliniske forbedringer sammenlignet med konventionel parodontalbehandling af dybe intraossøse defekter og Klasse II-furkaturinvolveringer. Vigtige faktorer, som har en negativ indflydelse på behandlingsresultatet, er rygning, et stort antal resterende sites med blødning ved pochedybdemåling, dårlig mundhygiejne og øget tandmobilitet. Omfanget af de kliniske forbedringer er i høj grad afhængigt af operatørens færdigheder, ikke blot i form af fingerfærdighed, men også operatørens evne til at vælge den optimale kirurgiske teknik og regenerative metode til behandling af den specifikke defekt, afhængigt af forskellige patient- og sitespecifikke kriterier.

De kliniske forbedringer efter behandlingen kan bevares på langt sigt i de fleste behandlede steder, forudsat patienten ikke ryger, opretholder optimal mundhygiejne og deltager i et regelmæssigt vedligeholdelsesprogram.

Emneord:
Periodontitis;
guided tissue
regeneration;
periodontal;
enamel matrix
proteins;
bone substitutes

Regenerativ parodontal-behandling i dag

Andreas Stavropoulos, lektor, dr.odont., ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Eva Sidelmann Karring, studieleder, ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Anton Sculean, professor and head, dr.med.dent., MSc, DDS, Department of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Bern, Switzerland

Parodontalbehandling sigter primært mod kontrol af infektionen i parodontiet, forårsaget af den orale bakterielle biofilm, og dermed ophør af fæstetab samt forebyggelse af yderligere sygdomsprogression, som ultimativt kan føre til tandtab. Dette betyder i klinikken, at der efter behandling ses et reduceret antal sites – ideelt set ingen sites – med blødning ved pochemåling (BOP), lav pochedybde (PD), klinisk fæstegevinst (CAL), radiologisk konstateret knoglenydannelse og dentogingivale forhold, der muliggør effektiv mundhygiejne. Ideelt set bør målet med behandlingen være regeneration af den del af tændernes støttevæv, som var tabt pga. sygdommen. Det betyder, at sårheling efter parodontalbehandling er karakteriseret ved dannelsen af ny cement med funktionelt orienterede indlejrede kollagene fibre på den tidligere eksponerede del af roden, samt dannelse af ny alveoleknogle, og et parodontalligament med fysiologisk bredde og sammensætning (1).

Igennem årene er der lanceret en lang række forskellige kliniske behandlingsmetoder og materialer til parodontalbehandling, om hvilke det har været postuleret, at de kunne fremme parodontal regeneration og/eller resultere i bedre kliniske resultater end standardbehandlingsmetoderne. De beskrevne metoder og materialer omfatter en række forskellige kirurgiske teknikker, ofte kombineret med modificering af rodoverfladen og/eller implantation af forskellige knogletransplantater eller biomaterialer, membraner og matrix-, vækst- og differentieringsfaktorer. Anvendelse af de pågældende metoder og materialer har haft meget varierende klinisk og histologisk succes.

Baseret på nyligt akkumuleret viden fra prækliniske studier er der opnået en bedre forståelse af parodontal sårheling. Denne viden tyder på, at vigtige faktorer for parodontal regeneration er: a) sårets stabilitet, dvs. at blodkoaglet uforstyrret kan hæftes og modnes på den instrumenterede rodoverflade, b) sikring af

rum, der tillader indvækst og modning af væv fra rodhinden og c) forebyggelse af infektion under dannelsen og modningen af det parodontale væv, dvs. gode betingelser for primær heling (2). Supplerende behandlingstiltag, der både opfylder disse kritiske biologiske kriterier og fremmer det eksisterende potentiale for parodontal sårheling/regeneration, kan således indebære en klinisk fordel.

Beviset for, at en behandlingsmetode er en ægte regenerativ behandling, er af American Academy of Periodontology defineret som følger: 1) Human histologi, der viser dannelsen af ny cement, knogle og parodontalligament koronalt for en markering i roden svarende til subgingival tandsten eller svarende til gingivalranden, 2) Kontrollerede kliniske undersøgelser, som viser forbedret klinisk fæste- og knogleniveau, og (i fald der ikke foreligger human histologisk evidens) 3) Kontrollerede dyreksperimentelle histologiske undersøgelser, der viser ny cement, parodontalligament og knogledannelse.

Formålet med denne artikel er at give en kort oversigt over de foreliggende muligheder for regenerativ parodontalbehandling i klinikken.

Hvorfor regenerativ parodontalbehandling?

Der har gennem årene været sat spørgsmålstegn ved, om tilstedeværelsen af dybe pocher efterladt efter aktiv parodontalbehandling har betydning for videre sygdomsprogression eller tandtab. På nuværende tidspunkt foreligger der imidlertid konsensusrapporter fra World Workshopen i Parodontologi (3) og fra den 5. Europæiske Workshop i Parodontologi (4), der samstemmende konkluderer, at dybe pocher hos behandlede patienter er en risikoindikator for progression af parodontitis. Desuden har dybe pocher, og i særdeleshed tilstedeværelsen af intraossøse defekter eller furkaturinvolveringer, været stærkt forbundet med øget risiko for tandtab (5-9). En nyligt offentliggjort retrospektiv undersøgelse af 172 patienter, der havde fulgt et individuelt tilpasset forebyggende vedligeholdelsesprogram siden udskrivningen efter aktiv parodontalbehandling – i gennemsnitlig 11,3 år – viste, at tilstedeværelse af en 5 mm dyb poche udgjorde en ca. 6-8 gange højere risiko for tandtab i forhold til pocher på ≤ 3 mm (8). Tilsvarende var risikoen ved tilstedeværelse af en parodontal poche på 6 mm og ≥ 7 mm henholdsvis 9-11 gange og 38-64 gange forøget. Ligeledes medførte tilstedeværelse af en dyb furkaturinvolvering (Klasse II eller III) mellem 5-12 gange forhøjet risiko for tandtab sammenlignet med risikoen i tandsæt uden furkaturinvolveringer. Med hensyn til sygdomsprogression på patientniveau var tilstedeværelse af ét site med PD ≥ 6 mm eller ≥ 9 sites med PD ≥ 5 mm signifikante risikofaktorer for sygdomsprogression. Derimod anses fravær af fordybede pocher for at være en udmærket indikator for stabile parodontale forhold (10,11). Således er reduktion – ideelt set eliminering – af antallet af fordybede pocher et optimalt klinisk mål for parodontalbehandling.

Generelt resulterer både ikke-kirurgisk og konventionel kirur-

gisk parodontalbehandling i pochedybdereuktion og klinisk fæstegevinst, og de opnåede resultater kan opretholdes på langt sigt, forudsat at patienten opretholder sufficient mundhygiejne og følger en regelmæssig professionel vedligeholdelsesplan (8,12,13). Mindre gunstige resultater er opnået for furkaturinvolverede molarer sammenlignet med molarer uden furkaturinvolvering eller enkeltrodstænder (14,15). På basis af observationer fra dyre- og humanhistologiske undersøgelser resulterer ikke-kirurgisk eller konventionel kirurgisk behandling i dannelsen af et langt epitelialt fæste på størstedelen af den beskadigede og instrumenterede rodoverflade og ikke i parodontal regeneration (16-18). En begrænset mængde nyt fæste og ny knogle kan dog være dannet i nogle tilfælde. Regenerativ parodontalbehandling er først og fremmest en ikke-resektiv tilgang, der giver bedre muligheder for æstetisk forbedrede behandlingsresultater. Systematiske oversigtsartikler om behandlingsmetoder, der bruges som supplement til parodontalkirurgi og sigter mod parodontal regeneration, har således generelt vist større kliniske forbedringer sammenlignet med konventionel behandling alene (19-22).

I nogle af ovennævnte systematiske oversigtsartikler vedr. intraossøse defekter (20,21), blev den gennemsnitlige fæstegevinst, knoglenydannelse og pocherreduktion ved regenerativ behandling (styret vævsregeneration (GTR) eller emaljematricproteiner (EMD)) ca. 1 mm større end ved almindelig lapoperation, og derfor blev der sat spørgsmålstegn ved forudsigeligheden af regenerativ parodontalbehandling. De ovennævnte studier viste dog signifikant heterogenitet mellem de enkelte undersøgelser vedr. de kliniske forbedringer, dvs. i nogle studier var de kliniske forbedringer betydeligt større end i andre studier. Tilsyneladende skyldes en del af denne variation operatørens færdigheder (23,24). Det drejer sig ikke alene om tandlægens fingerfærdighed, men også om tandlægens evne til at vælge den optimale evidensbaserede regenerative behandling, afhængigt af patient- og sitespecifikke kriterier (25).

Knogletransplantaters og knogleerstatningsmaterialers rolle

Brugen af knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer har været en almindelig procedure til behandling af intraossøse parodontale defekter. Denne praksis var baseret på den udbredte opfattelse, at stimulering af alveoleknoglens gendannelse også ville fremme dannelsen af nyt parodontalt fæste, dvs. dannelsen af ny cement med indlejrede kollagene fibre, og dermed parodontal regeneration. Implantation af sådanne materialer kan resultere i større pocherreduktion og fæstegevinst sammenlignet med almindelig lapoperation (26). Mindre mængder af parodontal regeneration efter implantation af autolog knogle, demineraliseret frysetørret allogen knogle og deproteiniseret bovin knogle i humane intraossøse defekter er også rapporteret. Disse observationer har imidlertid været varierende, og i en lang række humanhistologiske rapporter og dyreksperimentelle undersøgelser er det konstateret, at implantation af forskellige

GTR alene

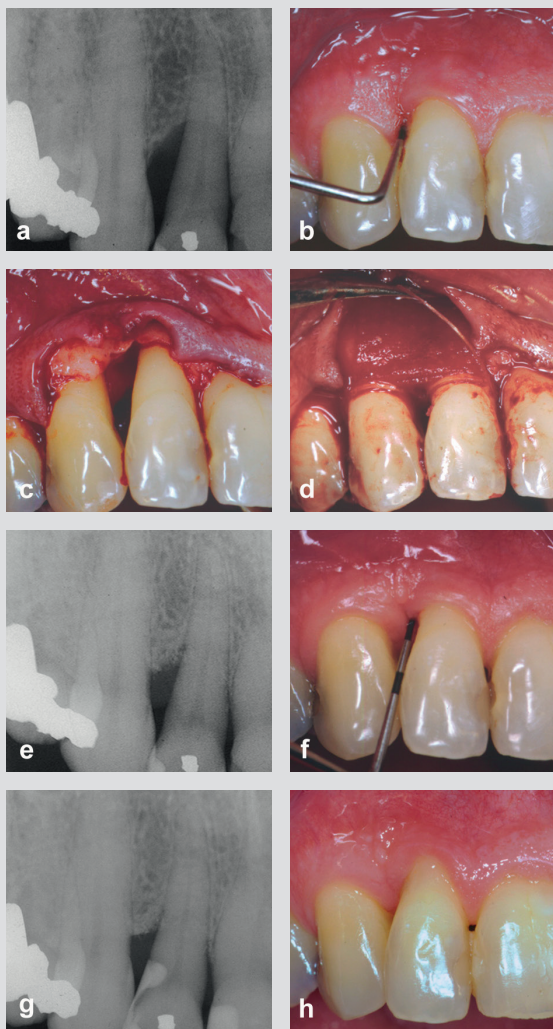


Fig. 1. Dyb intraossøs defekt behandlet en resorberbar membran (a-d); resultatet 1 år (e,f) og 6 år (g,h) efter behandlingen.

Fig 1. A deep intrabony defect mesially to tooth 12 was treated with GTR using a bioresorbable membrane alone (a-d). A shallow pocket and almost complete resolution of the intrabony defect can be observed 1 year (e,f) and 6 years (g,h) after treatment.

former for knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer i parodontale defekter sædvanligvis ikke har en gavnlig effekt på parodontal regeneration. Histologisk var sårhelingen i disse tilfælde ofte præget af knogle eller biomaterialepartikler primært indlejret i bindevæv, minimal knogledannelse og etablering af et langt epitelialt fæste på store dele af rodoverfladen

(27). Faktisk har dyrekperimentelle studier vist, at i de tilfælde, hvor knoglevævet var det eneste væv, som bidrog til helingen, var der konsekvent ankylose og rodresorption på den tidligere afficerede del af rødderne (28). Samlet set er det dermed nu anerkendt, at knogle ikke indeholder celler, der har potentiale til at regenerere parodontiet. Dette betyder, at implantation af knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer alene med henblik på at styrke parodontal regeneration sædvanligvis ikke bør udføres på trods af evt. små kliniske forbedringer. I denne sammenhæng er det væsentligt at præcisere, at kun lidt er kendt om den langsigtede stabilitet af de begrænsede kliniske forbedringer, der kan opnås efter sådanne procedurer, og spørgsmålet om, hvordan vævsblandinger af biomaterialer og bindevæv og/eller knogle reagerer i tilfælde af reciderende inflammation, er fortsat ubesvaret.

Styret vævsregeneration – GTR

I et gennemprøvet behandlingskoncept, som under de rette omstændigheder kan resultere i parodontal regeneration, er teknikken baseret på styret vævsregeneration (GTR). Teknikken indebærer kirurgisk indførelse af en fysisk barriere i form af en membran under den eleverede gingivale vævslap. Når gingiva afslutningsvis er tilbageplaceret og sutureret, isolerer membranen rodens overflade fra kontakt med gingivalt bindevæv og epitel. Samtidig skaber membranen et afgrænset rum, som giver plads til celler fra parodontalligamentet med kapacitet til at regenerere tandens støttevæv. Fra dyreforsøg (i forskellige typer af defekter) og fra humane histologiske undersøgelser (29) findes der talrige beviser for, at de kliniske forbedringer, opnået ved GTR-behandling, i høj grad afspejler sand parodontal regeneration (Fig. 1).

Den første generation af ikke-resorberbare e-PTFE-membraner var forbundet med en række ulemper, primært på grund af behovet for efterfølgende kirurgisk fjernelse af membranen, som regel 4-6 uger efter implantation. Ud over den ekstra tid, omkostninger og ubehag for patienten, som det andet kirurgiske indgreb medførte, udgjorde det også en risiko for beskadigelse af det umodne nyligt regenererede væv, udelukkende påført ved indgrebet. For at undgå disse problemer blev der udviklet en række forskellige bio-absorberbare naturlige og syntetiske materialer til brug som membran for styret vævsregeneration. Typen af barrierematerialet per se, dvs. bio-absorberbar eller ikke-resorberbar, påvirker tilsyneladende ikke resultatet af GTR-behandlingen væsentligt, idet kliniske forbedringer af sammenlignelig størrelse er observeret med begge typer af membraner. I øjeblikket er de tilgængelige GTR-membraner – som er beregnet til parodontal applikation – næsten udelukkende bio-absorberbare, typisk fremstillet af type 1 bovin eller porcin kollagen eller poly- α -hydroxysyre), herunder poly-laktid syre (PLA), poly-glykolsyre (PGA) og deres polymerer.

Resultaterne af de seneste systematiske oversigtsartikler om effekten af GTR-behandling i intraossøse og furkatur Klasse II-

defekter har vist statistisk signifikant større klinisk forbedring efter GTR (dvs. større CAL-gevinster, PD-reduktioner og mindre gingival retraktion (REC) end efter almindelig lapoperation (20,22,30). I en analyse af GTR-behandling med bio-absorberbare membraner i intraossøse defekter var det beregnede vægtede gennemsnit (weighted mean) i CAL-gevinst og rest pochedybde fra kontrollerede kohorte- og split-mouth-undersøgelser henholdsvis 3,2 mm og 3,8 mm; desuden viste ca. 40 % af disse sites en klinisk relevant fæstegevinst på ≥ 4 mm, mens ca. 20 % viste en fæstegevinst på ≥ 6 mm efter behandling (27). En anden meta-analyse (20) viste, at GTR-behandlede sites havde ca. 40 % mindre chancer for ikke at vinde 2 mm i CAL sammenlignet med sites, der blev behandlet med lapoperation. I de fleste af undersøgelserne var antal af tilbageværende knoglevægge ikke identificeret som en væsentlig faktor for det kliniske resultat af behandlingen. Jo flere tilbageværende knoglevægge en defekt har, jo større er dog sandsynligheden for, at der kan opnås et optimalt regenerativt resultat (31). Defektens dimensioner og konfiguration i form af vinklen og dybden af knogledefekten synes at være en vigtig faktor for resultatet. Således heles smalle og dybe defekter bedre end brede og lave defekter (32).

Den horisontale CAL-gevinst og horisontale knoglegendannelse (PBL-H) efter GTR i forbindelse med behandlingen af Klasse II-furkaturdefekter i under- og overkæbens molarer er 1-1,5 mm større, end hvad der opnås efter almindelig lapoperation (33). Derved kan et større antal Klasse II-furkaturer ændres til Klasse I efter GTR-behandling sammenlignet med konventionel behandling. Dette anses for et vigtigt resultat, da det er påvist, at tænder med Klasse I-furkaturinvolvering har en glimrende overlevelse på langt sigt, svarende til tænder uden furkaturinvolvering (34). Generelt ses der bedre resultater efter GTR i Klasse II-furkaturinvolveringer i underkæbemolarer og bukkale furkaturer på overkæbemolarer end ved approksimale furkaturer. Dette skyldes højst sandsynligt de tekniske vanskeligheder ved at udføre en effektiv depuration og en korrekt placering af membranen i approksimale furkaturer. GTR-behandling af Klasse III-furkaturinvolveringer har i de fleste tilfælde kun givet ringe resultater, og dermed må tilstedeværelse af en Klasse III-involvering betragtes som uegnet for GTR; ligeledes er GTR-behandling kontraindiceret ved horisontalt knogletab (32).

Dyrekseperimentelle undersøgelser har vist, at regenereret parodontalt væv opnået ved hjælp af GTR ikke er mere modtageligt for plakinduceret parodontal nedbrydning end det oprindelige parodontium (35,36) eller parodontiet på konventionelt behandlede sites (37). Desuden findes der rapporter om den langsigtede stabilitet af behandlingsresultaterne efter GTR med ikke-resorberbare og forskellige typer af bio-absorberbare membraner i intraossøse defekter (29) og i furkaturer (33). Disse undersøgelser har vist, at de kliniske forbedringer, opnået efter behandling, kan bibeholdes på langt sigt, hvis patienterne ikke ryger, opretholder optimal mundhygiejne og deltager regelmæssigt i systematisk vedligeholdelsesbehandling.

KLINISK RELEVANS

Regenerativ parodontalbehandling kan give større i kliniske forbedringer sammenlignet med konventionel parodontalbehandling i dybe intraossøse defekter og Klasse II furkaturinvolveringer. Samtidig er regenerativ parodontalbehandling en ikke-resektiv tilgang, der giver bedre muligheder for æstetisk forbedrede behandlingsresultater sammenlignet med resultaterne efter almindelig flapoperation. Forbedringerne afhænger i høj grad af tandlægens færdigheder og evne til at vælge den optimale evidensbaserede regenerative behandling, afhængigt af patient- og sitespecifikke kriterier.

De kliniske forbedringer kan bevares på lang sigt på de fleste behandlede steder, forudsat at patienten ikke ryger, opretholder tilstrækkelig mundhygiejne og deltager i et regelmæssigt vedligeholdelsesprogram.

Emaljematrixproteiner

En anden veldokumenteret behandlingsprotokol, som kan fremme parodontal regeneration i forbindelse med parodontalkirurgi, er anvendelse af emaljematrixproteiner i form af en gel (EMD; Emdogain®, Straumann, Basel, Schweiz), som påføres en curetteret, EDTA-behandlet, skyllet og derefter tørret rodoverflade forud for repositionering af gingiva og suturering. Proteinerne i emaljematrix består af ca. 90 % amelogeniner, ca. 10 % af en mere divergerende gruppe af proteiner (kaldet non-amelogeniner) og af forskellige enzymer. Længe ansås amelogeniner for udelukkende at være produceret af ameloblaster, og deres funktion blev anset for begrænset mhp. dannelse af emalje. For nylig blev det imidlertid konstateret, at amelogeniner også er deponeret på rodoverfladen under udformning før cementdannelsen, og at amelogeniner har betydning for dannelsen af alle dentale væv. Desuden er amelogeninekspression blevet vist i forbindelse med en række ikke-dentale celler, såsom osteoblaster, osteoklaster, og kondrocytter samt i hjernen og i det hematopoietiske system, hvilket tyder på, at en endnu bredere vifte af funktioner er knyttet til denne type af proteiner (38).

Der er voksende dokumentation for, at EMD har potentiale til at påvirke – direkte eller indirekte – en række processer på cellulært og ekstracellulært niveau. Processer, som er forbundet med parodontal sårheling og regeneration, såsom celleproliferation, vedhæftning, differentiering, biosyntese af ekstracellulær matrix, angiogenese og mineralisering af cement og alveoleknogle. Fx har både *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser vist, at proliferation af epitelceller hæmmes af EMD (39,40). Netop hæmmingen af epitelial nedvækst kan således være en essentiel mekanisme, hvormed EMD fremmer parodontal regeneration. På trods af, at der lejlighedsvis præsenteres modstridende resultater

GTR kombineret med DBB

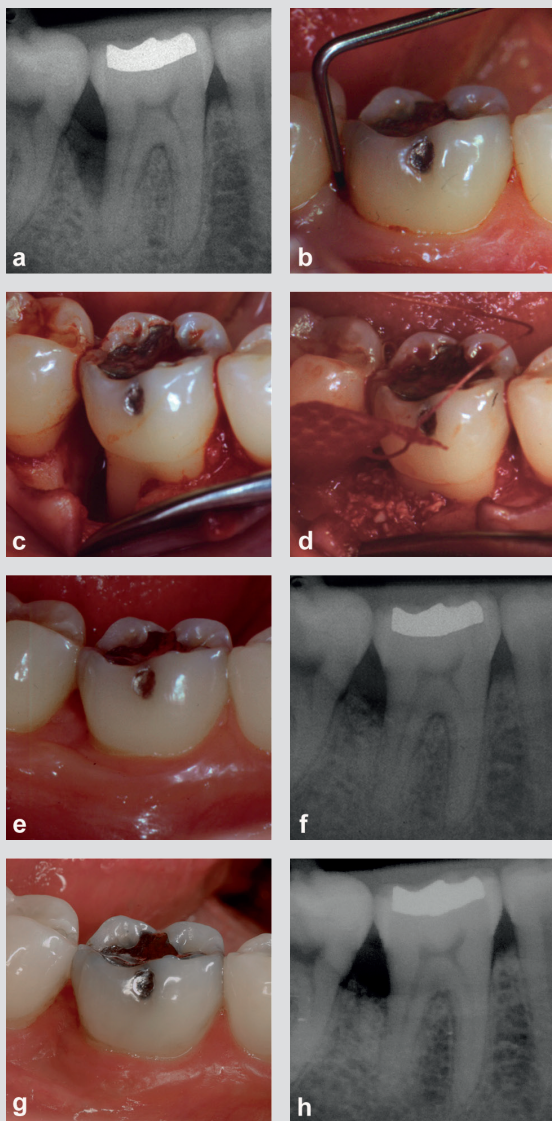


Fig. 2. Dyb intraossøs defekt behandlet med DBB lagt under en resorberbar membran (a-d); resultatet 1 år (e,f) og 6 år (g, h) efter behandlingen.

Fig. 2. A deep intrabony defect distally to tooth 46 was treated with implantation of deproteinized bovine bone (DBB) under a bioabsorbable membrane (a-d). A shallow pocket and almost complete resolution of the intrabony defect (radiographically) can be observed 1 year (e,f) and 6 years (g,h) after treatment. Persistence of DBB in the defect is easily discernible on the 6-year radiograph by its more radio-opaque appearance intrabony defect can be observed 1 year after treatment (e,f).

vedrørende EMD's præcise effekt på de forskellige celletyper, skal det tages i betragtning, at cementdannelse og parodontal regeneration kun kan finde sted ved tilstedeværelse af levedygtige parodontalligament celler. Eksempelvis blev der ikke registreret parodontal regeneration eller de novo-dannelse af PDL, når permanente fortænder, som var tabt i forbindelse med et traume og derved også havde tabt deres PDL, blev behandlet med EMD før re-implantationen (41). Ligeledes har anvendelsen af EMD som supplement til depuration og rodafglatning (SRP) ikke resulteret i større kliniske forbedringer end SRP alene (42,43) og har ikke medført parodontal regeneration (44). Ud over ovenstående synes EMD at bidrage til parodontal sårheling indirekte via en mindre antimikrobiel og anti-inflammatorisk effekt under sårhelingen. Da store mængder af gelen lækker ud efter laprepositionering og -tilpasning, har det været diskuteret, om EMD persisterer under lappen efter suturering. Immunhistokemiske undersøgelser har imidlertid vist, at emaljematricproteiner forbliver på rodoverfladen i ca. fire uger efter anvendelse af EMD (45). Nyere undersøgelser har sat spørgsmålstegn ved værdien af at overfladebehandle roden med EDTA forud for EMD-applisering; det er dog rimeligt at antage, at en ren rodoverflade vil give bedre kontaktforhold for proteinerne fra EMD på den eksponerede rodentin. Rodoverfladebehandling med en 24 % EDTA med neutralt pH i to minutter har vist sig effektivt til at fjerne smearlaget og andre organiske eller uorganiske rester uden at kompromittere vitaliteten i det omgivende væv.

Et stort antal dyreforsøg og humanhistologiske undersøgelser har konsekvent vist, at parodontal regeneration kan opnås efter anvendelse af EMD i intraossøse defekter (46). I en nyligt publiceret systematisk oversigtsartikel af 21 nøje udvalgte kontrollerede kliniske undersøgelser blev den beregnede vægtede gennemsnitlige CAL-gevinst og restpochedybden henholdsvis 4,1 mm og 4,2 mm. Der fandtes ingen forskel mellem EMD- og almindelig flapoperation med hensyn til knoglegendannelse. På trods af dannelse af betydelige mængder ny cement efter anvendelse af EMD har gendannelse af alveoleknogle undertiden været rapporteret som minimal. Disse observationer bekræfter EMD's sparsomme/manglende evne til at opretholde plads, hvor knogledannelsen kan finde sted, men også det faktum, at knoglegendannelsen efter anvendelse af EMD kan være en langsom proces, som først er afsluttet lang tid efter behandlingen. Kun få studier har evalueret EMD's effektivitet i forbindelse med behandling af Klasse II-furkaturinvolveringer (47,48). På underkæbemolarer (47) og i approximale furkaturer på overkæbens molarer (48) resulterede EMD behandling i ca. 70 % positiv ændring af furkaturens klassificering (dvs. alvorlighed). Ikke desto mindre er korrekt udvælgelse af den egnede furkatur til EMD-behandling af afgørende betydning for resultatet. Tilstedeværelse af approximal knogle på samme niveau som ved furkaturens indgang, tyk gingival biotype og tilstedeværelse af tilstrækkeligt keratiniseret væv ser ud til at forbedre resultatet. I lighed med GTR har EMD heller ikke på forudsigelig vis medført betydelige forbedringer

EMD kombineret med DBB

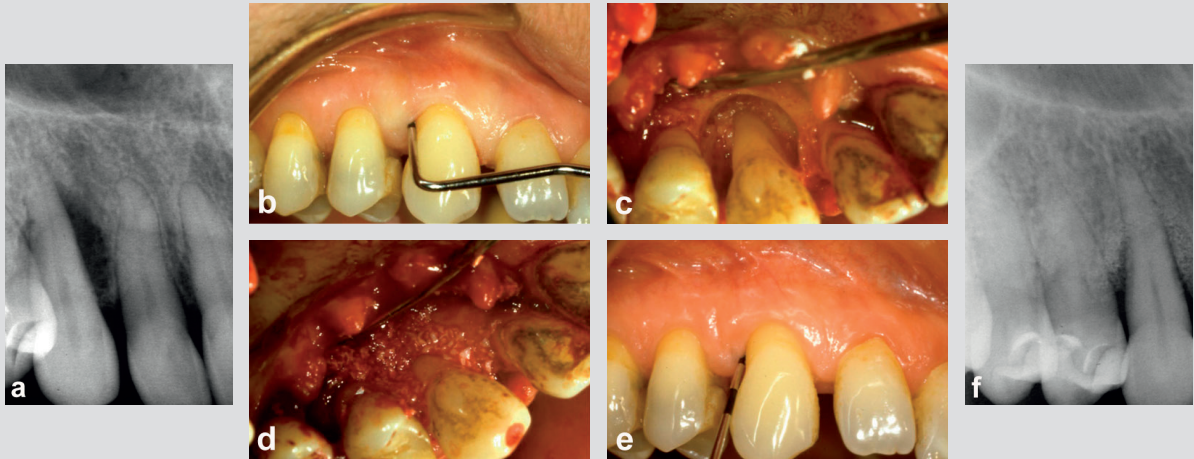


Fig. 3. Dyb intraossøs defekt behandlet med EMD + DBB (a-d); resultatet 1 år (e,f) efter behandlingen.

Fig 3. A deep intrabony circumferential (distally-orally-mesially) defect on tooth 13 was treated with EMD application in combination with implantation of DBB (a-d). Shallow pockets and almost complete resolution of the defect (radiographically) can be observed 1 year after treatment (e,f). The DBB is easily discernible in the defect space on the 1-year radiograph by its more radio-opaque appearance.

af prognosen for tænder med Klasse III-furkaturinvolvering eller horisontalt fæstetab.

Samlet er de opnåede kliniske forbedringer meget ens, når EMD sammenlignes med GTR i behandlingen af intraossøse defekter og furkaturinvolveringer (47,49). Yderligere er der betydeligt færre postoperative komplikationer forbundet med EMD-behandling i forhold til GTR (49). Endelig har en række publikationer – i lighed med observationerne i forbindelse med GTR – vist, at de kliniske forbedringer, der er opnået med EMD, kan opretholdes på langt sigt – op til 10 år (50). Afslutningsvis skal nævnes, at anvendelse af kombinationen af EMD og GTR også er undersøgt. Resultaterne af både dyreeksperimenter og kliniske studier har ikke kunnet vise nogen forbedring af behandlingsresultatet ved anvendelse af en kombination af EMD og GTR sammenlignet med anvendelse af enten EMD eller GTR alene (46).

Kombinationer til at fremme resultatet af regenerativ parodontalkirurgi

Som allerede nævnt er sikring af plads under den mukoperiostale lap og i defekten essentielt for, at regeneration kan finde sted. Parodontaldefektens dimension og morfologi dikterer gingival-lappens evne til at understøtte og sikre opretholdelsen af dette rum. I store/brede defekter og/eller defekter med få knoglevægge er der derfor stor risiko for, at lappen kollaberer under helingen – med reduktion eller eliminering af det tilgængelige rum til regeneration til følge. I små/smalle defekter og/eller defekter med

flere knoglevægge er risikoen for, at pladsen forsvinder, derimod betydeligt mindre. Yderligere skal præciseres, at hverken de tilgængelige bio-absorberbare membraner eller EMD-produkter er i stand til at forhindre kollaps af lapperne. Således kan kombinationen af GTR eller EMD med et knogletransplantat eller knogleerstatningsmateriale forbedre behandlingsresultatet på grund af de mekaniske egenskaber, som disse materialer tilbyder.

For at udrede det biologiske grundlag for brugen af GTR i kombination med et knogletransplantat eller knogleerstatningsmateriale blev der for få år siden fremlagt en systematisk gennemgang af de tilgængelige prækliniske forskningsresultater (dvs. histologiske data fra dyreforsøg) (51). Der blev kun fundet forbedrede histologiske resultater efter kombinationsbehandlingen i tilfælde, hvor ikke-understøttede parodontale defekter (dvs. intraossøse defekter med manglende bukkal væg eller supraalveolære defekter) blev behandlet. I modsætning hertil gav kombination af GTR med et knogletransplantat eller et knogleerstatningsmateriale i selv-understøttende defekter ikke nogen forbedring af behandlingsresultatet sammenlignet med enten membraner eller knoglebiomaterialer alene. Disse histologiske fund er i overensstemmelse med resultaterne fra kliniske undersøgelser, hvor der ikke blev observeret yderligere fordele i form af kliniske forbedringer efter kombinationsbehandling sammenlignet med dem, der kan opnås gennem GTR alene (22). Ikke desto mindre viste denne systematiske gennemgang, at kombinationen af knoglebiomaterialer og membraner giver større forbedringer i form af horisontalt

Faktaboks

- Regenerativ parodontalbehandling er operatørfølsom, men kan resultere i kliniske forbedringer, der er større end ved konventionel parodontalbehandling i dybe intraossøse defekter og Klasse II-furkaturinvolveringer.
- Lignende resultater er opnået med GTR og EMD, mens kombination af de to behandlingsmetoder ikke forbedrer behandlingsresultatet.
- EMD resulterer i færre sårdehiscenser og giver mulighed for mindre invasiv kirurgi end GTR.
- EMD i kombination med SRP forbedrer ikke resultatet af SRP.
- GTR eller EMD kombineret med et knogletransplantat eller et knogleerstatningsmateriale kan give en ekstra fordel i tilfælde af store defekter eller defekter med ikke-understøttende anatomi og øget risiko for membran- og/eller flapkollaps.
- Smalle og dybe intraossøse defekter heler bedre end brede og lave defekter.
- Et større antal Klasse II-furkaturinvolveringer kan ændres til Klasse I efter regenerativ behandling sammenlignet med konventionel behandling.
- Klasse II-furkaturinvolvering på underkæbens molarer og bukkalt på overkæbens molarer reagerer bedre på regenerativ parodontalbehandling end approksimale furkaturer på overkæbens molarer.
- Klasse III-furkaturinvolvering og defekter med horisontalt knogletab er uegnet til regenerativ parodontalbehandling.
- Tandmobilitet kompromitterer resultatet af regenerativ behandling. Mobile tænder bør derfor fikseres forud for behandlingen.
- Tilstedeværelse af en god rodbehandling er ikke en kontraindikation for regenerativ parodontalbehandling.
- Rygere viser reducerede kliniske forbedringer efter regenerativ behandling og hyppigere tilbagefald på længere sigt.
- Mængden af resterende parodontal inflammation, som er til stede før behandling, har negativ indflydelse på resultatet. Det er derfor vigtigt, at den parodontale infektion er under kontrol i hele munden før regenerativ behandling.
- Det regenererede væv er ikke mere modtageligt for plakin-duceret parodontal sygdom end det oprindelige parodontium eller parodontiet på konventionelt behandlede sites.
- De kliniske forbedringer opnået efter regenerativ behandling kan bibeholdes på langt sigt på de fleste af de behandlede sites, forudsat patienterne ikke ryger, opretholder sufficient mundhygiejne og deltager i et systematisk regelmæssigt vedligeholdelsesprogram.

fæste og knoglegevinst i Klasse II-furkaturer sammenlignet med GTR alene (22). Desuden har humane histologiske undersøgelser påvist parodontal regeneration efter kombination af visse typer af knoglebiomaterialer (fx deproteiniseret bovin knogle: DBB) med GTR, og det er påvist, at de klinisk opnåede forbedringer er stabile på langt sigt (52) (Fig. 2).

Kombinationen af EMD sammen med forskellige former af knoglebiomaterialer, såsom autolog knogle (AB), frysetørret eller demineraliseret frysetørrede knogleallograft (FDDBA eller DFDBA), DBB, beta-tricalciumphosphat (β -TCP) eller en bifasisk calciumphosphat (BCP) er blevet evalueret. Resultater fra kontrollerede kliniske undersøgelser har vist statistisk signifikant større forbedringer i form af fæstegenvinst eller defekt udfyldning efter behandling af intraossøse defekter med EMD kombineret med AB, DFDBA eller DBB sammenlignet med behandling med EMD alene. Desuden har dyre- og humanhistologiske undersøgelser vist, at kombinationen af EMD med AB, DBB og BCP er forbundet med parodontal regeneration (46) (Fig. 3). Dog har andre kliniske studier vist kontroversielle resultater med hensyn til en ekstra fordel ved at kombinere EMD med knoglesubstitutter sammenlignet med EMD alene eller knoglebiomaterialer alene (53,54). Derfor, på samme måde som for GTR, bør den kirurgiske teknik og materialerne, der tænkes anvendt, nøje vurderes i forhold til site-relaterede forhold.

Forhold, der påvirker resultatet

Flere forhold, som kan påvirke resultatet af de forskellige regenerative behandlinger, er identificeret. Selvom disse forhold hovedsageligt stammer fra evaluering af én type regenerativ behandling (oftest GTR), virker det rimeligt at antage, at de har betydning for andre regenerative behandlingsformer, da de interfererer med væsentlige biologiske aspekter ved parodontal sårheling. Eksempelvis er tandmobilitet før behandling et ugunstigt fund, der resulterer i dårligere resultater efter GTR (55); formentlig skyldes dette dels, at blodkoagelaget ikke kan bevare sin stabilitet i defekten i den tidlige helingssekvens, dels at membranstabiliseringen kompromitteres. På denne baggrund konkluderer generelt vedrørende regenerative behandlinger, at mobile tænder bør fikseres forud for regenerativ behandling. Tilstedeværelse af en sufficient rodbehandling er ikke en kontraindikation for en regenerativ behandling (56). Et forhold, som har negativ effekt på resultaterne af regenerativ parodontalbehandling, er rygning (24,57). Fx fik rygere i gennemsnit 1 mm mindre i CAL-gevinst og havde markant dårligere chancer end ikke-rygerne for at opnå en gevinst af klinisk relevant størrelse (≥ 4 mm CAL) efter GTR med bioabsorberbare membraner i det sidstnævnte forsøg (58). Desuden har omfanget af inflammation i mundhulen i øvrigt, udtrykt ved procentdelen af sites med blødning ved pochemåling, vist sig at påvirke resultatet af behandlingen negativt, mens forbedrede resultater blev opnået, hvor forekomsten af sites med blødning ved sondering var lav forud for behandlingen (59). Dette betyder, at det er

vigtigt at opnå infektionskontrol i hele mundhulen før GTR-behandling. En mulig uønsket komplikation til enhver oral kirurgisk behandling er åbning af såret efter suturering med heraf følgende eksponering af det underliggende umodne væv. I tilfælde af GTR resulterer løsning af lappen og membraneksponering i omfattende mikrobiel kolonisering af membranen. Høj forekomst (op til 100 %) af membraneksponering er rapporteret, men membraneksponering synes ikke altid at påvirke det kliniske resultat negativt (27). Alligevel må man formode, at membraneksponering vil kompromittere helingsresultatet og det æstetiske resultat af behandlingen.

Endnu en faktor, der for nylig er anerkendt som værende af betydning for behandlingsresultatet, er den kirurgiske teknik, herunder manipulation og suturering af blødtvævet. Yderligere har det vist sig, at anvendelse af en minimal invasiv kirurgisk teknik, fx M-MIST, i kombination med EMD, kan give betydelige kliniske forbedringer i dybe intraossøse parodontaldefekter i de tilfælde, hvor sårstabilitet og ikke-inficerede forhold kan oprettholdes (60).

Afsluttende bemærkninger

Generelt vil regenerativ parodontalbehandling – i form af GTR eller EMD alene eller i kombination med knogletransplantater eller knogleerstatningsmaterialer – resultere i større kliniske forbedringer sammenlignet med konventionel parodontalbehandling i dybe intraossøse defekter og furkaturinvolveringer. Forbedringerens størrelse afhænger i høj grad af operatørens færdigheder, ikke blot i form af fingerfærdighed, men også i form af operatørens evne til at gennemføre en evidensbaseret regenerativ strategi – med valg af den bedste fremgangsmåde med hensyn til både den kirurgiske teknik og regenerative teknologi til den konkrete defekt afhængigt af patient- og sitespecifikke kriterier. De kliniske forbedringer opnået efter regenerativ parodontalbehandling kan bevares på langt sigt på de fleste behandlede steder, forudsat at patienten ikke ryger, opretholder sufficient mundhygiejne og deltager i et regelmæssigt vedligeholdelsesprogram.

Abstract (English)

Periodontal regenerative therapy today

Periodontal regenerative therapy aims to achieve clinical improvements, (i.e., shallower probing pocket depths (PDs), clinical attachment level (CAL) gains, and radiographic bone gains), which are well maintained after treatment. These improvements are characterized by the formation of new cementum with functionally oriented inserting collagen fibers on the previously exposed or affected portion of the root, and also by new alveolar bone formation, and a periodontal ligament with appropriate physiologic width and composition. It is now recognized that bone lacks those cells which have the potential to regenerate the periodontal attachment apparatus. Therefore treatment should not be performed if it involves only the implantation of bone grafts or bone substitutes in periodontal defects with the aim of enhancing periodontal regeneration. There is plenty of evidence that the guided tissue regeneration (GTR) technique and the application of enamel matrix proteins (EMD) onto the exposed root are true regenerative techniques. In general, both GTR and EMD, alone or in combination with bone grafts or substitutes – result in larger clinical improvements as compared with conventional periodontal treatment in deep intrabony defects and Class II furcations. Important factors which can influence the outcome negatively are smoking, a large number of remaining sites with bleeding on probing, poor oral hygiene, and increased tooth mobility. The scale of improvements depends largely on operator skills, not only in terms of dexterity but also, crucially, on his or her ability to determine the best approach. This includes choice of surgical technique and of the regenerative technology in relation to specific patient and site criteria. The clinical improvements after regenerative treatment can be preserved on a long-term basis in the majority of treated sites, provided that the patients do not smoke, keep a high oral hygiene standard and attend supportive periodontal therapy regularly.

Litteratur

- Laurell L, Bose M, Graziani F et al. The structure of periodontal tissues formed following guided tissue regeneration therapy of intra-bony defects in the monkey. *J Clin Periodontol*. 2006;33:596-603.
- Wikesjö UM, Polimeni G, Xirapaidis AV et al. Periodontal wound healing/regeneration. In: Sculean A, ed. *Periodontal regenerative therapy*. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2010:25-45.
- Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:37-215.
- Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32 (Suppl 6):S210-3.
- Papapanou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1991;18:317-22.
- McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *J Periodontol* 1996;67:666-74.
- Dannewitz B, Krieger JK, Hüsing J et al. Loss of molars in periodontally treated patients: a retrospective analysis five years or more after active periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2006;33:53-61.
- Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2008;35:685-95.
- Pretzl B, Kaltschmitt J, Kim TS et al. Tooth loss after active periodontal therapy. 2: tooth-related factors. *J Clin Periodontol* 2008;35:175-82.
- Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1983;10:257-65.
- Halazonetis TD, Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of clinical parameters to attachment loss in subsets of subjects with destructive periodontal diseases.

- J Clin Periodontol 1989;16:563-8.
12. Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. J Clin Periodontol 2004;31:749-57.
13. Matulienė G, Studer R, Lang NP et al. Significance of periodontal risk assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. J Clin Periodontol 2010;37:191-9.
14. Loos B, Nyman L, Claffey N et al. Clinical effects of root debridement in molar and non-molar teeth. A 2-year follow-up. J Clin Periodontol 1989;16:498-504.
15. Nordland P, Garrett S, Kiger R et al. The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. J Clin Periodontol 1987;14:231-6.
16. Caton JG, Zander HA. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. J Periodontol 1979;50:462-6.
17. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R et al. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part I. J Periodontol 1989;60:664-74.
18. Wilson TG Jr, Carnio J, Schenk R et al. Absence of histologic signs of chronic inflammation following closed subgingival scaling and root planing using the dental endoscope: human biopsies - a pilot study. J Periodontol 2008;79:2036-41.
19. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. J Clin Periodontol 2008;35(Suppl 8):S117-35.
20. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E et al. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD001724.
21. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N et al. Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD003875.
22. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. Ann Periodontol 2003;8:266-302.
23. Tonetti MS, Cortellini P, Suvar JE et al. Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. J Periodontol 1998;69:1183-92.
24. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. J Clin Periodontol 2002;29:317-25.
25. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. J Periodontol 2005;76:341-50.
26. Trombelli L, Heitz-Mayfield LJA, Needleman I et al. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. J Clin Periodontol 2002;29 (Suppl 3):S117-35; discussion 160-2.
27. Stavropoulos A. Guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone and gentamicin. Aarhus: Faculty of Health Sciences, University of Aarhus; 2002:162.
28. Karring T, Nyman S, Lindhe J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. J Clin Periodontol 1980;7:96-105.
29. Stavropoulos A, Windisch P, Gera I et al. Guided tissue regeneration: biological concept and clinical application in intrabony defects. In: Sculean A, ed. Periodontal regenerative therapy. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2010:47-56.
30. Aichelmann-Reidy ME, Reynolds MA. Predictability of clinical outcomes following regenerative therapy in intrabony defects. J Periodontol 2008;79:387-93.
31. Kim C-S, Choi S-H, Chai J-K et al. Periodontal repair in surgically created intrabony defects in dogs: influence of the number of bone walls on healing response. J Periodontol 2004;75:229-35.
32. Eickholz P. Prognostic and risk factors for periodontal regenerative therapy. In: Sculean A, ed. Periodontal regenerative therapy. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2010:231-9.
33. Eickholz P, Jepsen S. Guided tissue regeneration: application in furcation defects. In: Sculean A, ed. Periodontal regenerative therapy. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2010:57-67.
34. Huynh-Ba G, Kuonen P, Hofer D et al. The effect of periodontal therapy on the survival rate and incidence of complications of multirooted teeth with furcation involvement after an observation period of at least 5 years: a systematic review. J Clin Periodontol 2009;36:164-76.
35. Ling LJ, Lai YH, Hwang H et al. Response of regenerative tissues to plaque: a histological study in monkeys. J Periodontol 1994;65:781-7.
36. Kostopoulos L, Karring T. Susceptibility of GTR-regenerated periodontal attachment to ligature-induced periodontitis. J Clin Periodontol 2004;31:336-40.
37. Cortellini P, Paolo G, Prato P et al. Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. J Clin Periodontol 1996;23:106-11.
38. Hammarström L, Sculean A, Lyngstadaas SP. The biological background of Emdogain. In: Sculean A, ed. Periodontal regenerative therapy. 1st ed. London: Quintessence Publishing; 2010:69-87.
39. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol 1997;24:669-77.
40. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. J Clin Periodontol 1997;24:678-84.
41. Barrett EJ, Kenny DJ, Tenenbaum HC et al. Replantation of permanent incisors in children using Emdogain. Dent Traumatol 2005;21:269-75.
42. Gutierrez MA, Mellonig JT, Cochran DL. Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. J Clin Periodontol 2003;30:739-45.
43. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D et al. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. J Clin Periodontol 2005;32:225-30.
44. Sculean A, Windisch P, Keglevich T et al. Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. J Periodontol 2003;74:153-60.
45. Sculean A, Windisch P, Keglevich T et al. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. Clin Oral Invest 2002;6:183-7.
46. Sculean A, Alessandri R, Myron R et al. Enamel matrix proteins and periodontal wound healing and regeneration. Clinical Advances in Periodontics 2011;1:1-17.
47. Jepsen S, Heinz B, Jepsen K et al. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. J Periodontol 2004;75:1150-60.
48. Casarin RCV, Del Peloso Ribeiro E, Nociti FH Jr et al. A double-blind randomized clinical evaluation of enamel matrix derivative proteins for the treatment of proximal class-II furcation involvements. J Clin Periodontol 2008;35:429-37.
49. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. J Periodontol 2004;75:726-33.
50. Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A et al. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. J Clin Periodontol 2008;35:817-24.
51. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. J Clin Periodontol 2008;35 (Suppl 8):S106-16.
52. Stavropoulos A, Karring T. Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized-controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2010;37:200-10.
53. Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA et al. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol 2002;73:423-32.
54. Sculean A, Barbé G, Chiantella GC et al. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. J Periodontol 2002;73:401-8.
55. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP et al. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: clinical outcomes and postoperative morbidity. J Periodontol 2001;72:1702-12.
56. Cortellini P, Tonetti MS. Evaluation of the effect of tooth vitality on regenerative outcomes in intrabony defects. J Clin Periodontol 2001;28:672-9.
57. Stavropoulos A, Kostopoulos L, Nyengaard JR et al. Fate of bone formed by guided tissue regeneration with or without grafting of Bio-Oss or Biogran. An experimental study in the rat. J Clin Periodontol 2004;31:30-9.
58. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F et al. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. J Clin Periodontol 2004;31:945-50.
59. Tonetti MS, Pini Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. J Periodontol 1993;64:934-40.
60. Cortellini P, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intrabony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. J Clin Periodontol 2007;34:1082-8.