

# Blod, ben och implantat

**AUTOREFERAT** Rätt metod för benersättning vid implantatbehandling ger stora vinster. Genom att använda biologin så att kroppens läkförmåga samverkar med ett lämpligt biomaterial, i detta fall titan, går behandlingen snabbare och man sparar kostnader och lidande för patienten.

Godkänt för publicering 29 november 2007



**Andreas Thor**  
övertandläkare, käk-  
kirurg, avdelningen för  
biomaterialvetenskap,  
Göteborgs universitet  
**E-post:** andreas.thor  
@lul.se

Att få nya tänder med hjälp av tandimplantat kan för många människor synas vara en självklarhet i dag. Utbudet är stort av kliniker som erbjuder behandlingen med allt kortare behandlingstid men det finns också en stor flora implantatsystem med en uppsjö av design och idéer inbakade i implantaten.

För alla patienter är det dock inte så enkelt. Det finns tillfällen då benvolym och lokala förhållanden i käken sätter stopp för en snabb behandling och det är mot dessa patienter som en del av implantat- och benuppbyggande forskning riktar sig i dag. Kraftigt atrofierade käkar (i synnerhet överkäken) kan fortfarande kräva en rekonstruktion och uppbyggnad av nytt ben innan implantat kan installeras (figur 1a).

Eget ben från patienten, *autologt ben*, har länge varit väl fungerande som transplantat och kallas ofta för »den gyllene standarden«. En självklar strävan är att minska patientens besvär (morbiditeten) från tagstället i samband med bentransplantatoperationen.

Att »bygga ben« är till viss del en nyckfull verk-

samhet där metoderna är standardiserade men där mottagaren, patienten med sina speciella förutsättningar, varierar kraftigt och därmed resultatet av behandlingen vad gäller den slutgiltiga volymen ben efter inläkning.

För att göra behandlingen med benransplantat säkrare och för att kunna installera tandimplantat snabbare i det nya benet har en metod tagits fram som i litteraturen bland annat benämns Platelet-rich plasma, PRP (trombocytrik plasma) (figur 1b). Vid sårsläkning aktiveras trombocyter som i sin tur frisätter tillväxtfaktorer.

Med dagens små bordscentrifuger får man ett koncentrat på 3–5 gånger trombocytinivån i helblod (figur 1c). PRP har föreslagits förbättra inläkningen av benransplantat och benersättningsmaterial men även inläkning av titanimplantat i käkben.

Kommersiellt har PRP förts fram mycket aktivt under inledningen av 2000-talet men den sammanlagda evidensbaserade kunskapen om metoden har varit bristfällig och i vissa stycken osägsfull. En mängd experimentella försök att utvärdera metoden i försöksdjur och cellsystem har använts vilket har gjort det svårt att dra slutsatser om hur metoden fungerar på människa.

En annan vinkling på forskningen kring att rekonstruera ben före implantatbehandling bör vara att förenkla metoderna och få ner besvären kring behandlingen för patienterna. Användandet av benersättningsmaterial vid så kallade sinuslyftoperationer i bakre delen av överkäken är ett sådant exempel.

## SYFTE

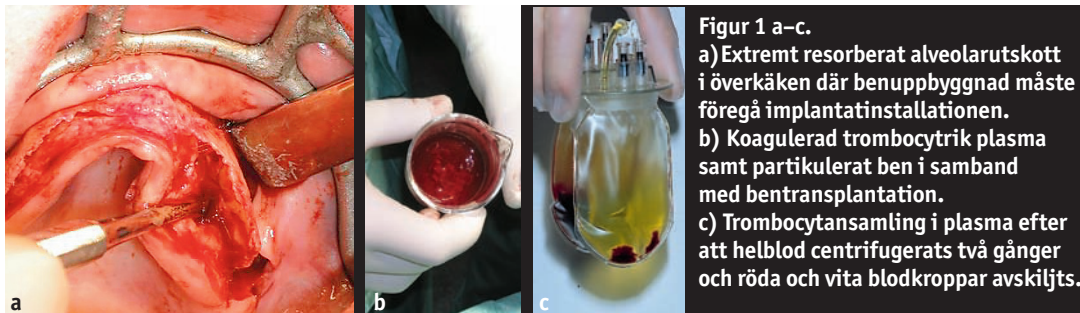
Målsättningen med avhandlingens fem delarbeten var att kliniskt och histologiskt utvärdera användningen av PRP tillsammans med benransplantat på människa, samt att *in vitro* studera PRP och helblod tillsammans med titan som visat sig vara en kraftfull koagulationssystemaktiverande metall i laborativa försök.

Vidare har de trombogena effekterna av en kemiskt modifierad titanyta som används i kommersiellt tillgängliga dentala implantat undersökts *in vivo* och *in vitro*.

Slutligen utvärderades en nyligen utvecklad

## DISPUTATION

Den 8 december 2006 försvarade käkkirurgen Andreas Thor, avdelningen för biomaterialvetenskap, Göteborgs universitet, sin avhandling »On platelet-rich plasma in reconstructive dental implant surgery«. Fakultetsopponent var Else Pinholt, professor i käkkirurgi vid Tandläkarhögskolan i Köpenhamn, Danmark. Som huvudhandledare har professor Lars Rasmusson fungerat och bihandledare har varit professorerna Jan Hirsch och Lars Sennerby.



**Figur 1 a–c.**  
 a) Extremt resorberat alveolarutskott i överkäken där benuppyggnad måste föregå implantatinstallationen.  
 b) Koagulerad trombocytrik plasma samt partikulerat ben i samband med bentransplantation.  
 c) Trombocytansamling i plasma efter att helblod centrifugerats två gånger och röda och vita blodkroppar avskiljts.

metod där man vid installation av implantat försöker generera nytt ben runt implantat i botten på käkhålan utan tillförsel av annat än patientens eget blod.

#### MATERIAL OCH METOD

I delarbete I och II redovisas 19 patienter med grav atrofi av överkäken. Patienterna fick bentransplantat från höftbenskammen till överkäken. Bilateralt gjordes sinusinlägg med malt ben. På testsidan blandades benet med PRP. Den främre delen av överkäken transplanterades med malt ben med tillsats av PRP och som kontroll användes blockben som skruvades fast med titanskruvar (som tidigare varit standard) (figur 2). Tre månader senare togs benbiopsier ut, samtidigt installerades testimplantat horisontellt i området för bentransplantaten. Efter 6 månaders läkning installerades åtta implantat i överkäken på varje patient och samtidigt avlägsnades testimplantaten med vidhängande ben.

I delarbete I följdes 152 implantat till och med ett år efter brobelastning. Stabilitetsmätning av implantaten, så kallad resonansfrekvensanalys (RFA) gjordes vid installation, distansoperation och ett år efter brobelastning. Marginala förhållanden vid implantaten följdes av motsvarande intervaller med radiologi till ett år efter brobelastning.

Delarbete II utgjordes av histologiskt material från patientgruppen i delarbete I. Studier av benremodellering (benbildning och resorption) gjordes på 3- och 6-månadersbiopsierna; på testimplantaten (som läkt in i 3 månader) mättes ben till implantatkontakt och benremodellering.

I delarbete III utfördes *in vitro*-studier över olika titanytors trombogena egenskaper med fokus på PRP och i helblod. Till försöken användes en blodkammarmodell utvecklad vid Uppsala universitet. Den lilla behållaren där blod eller PRP fylls på är hepariniserad och det enda som kan reagera med innehållet är materialytan i det »lock« som placeras ovanpå kammaren som förslutning.

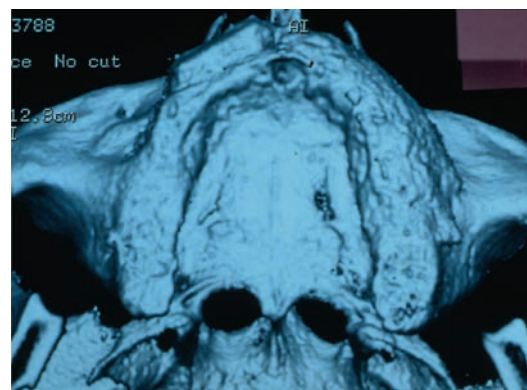
Testytorna bestod bland annat av rent maskinbearbetat titan, titandioxidblästrad titan samt titandioxidblästrad titan som etsats med fluor-

vätesyra. Efter inkubering i 60 minuter i 37-gradigt vatten kan de trombogena skeendena i blodet eller PRP analyseras. Cellantal, aktivering av trombocyter, bildning av trombin eller aktivering av komplementsystemet är några av de saker som relativt enkelt kan belysas (figur 3 a–c).

Tillsammans ger proverna en intressant bild av materialet och ytans förmåga att aktivera koagulationen, vilket får anses intressant eftersom blodet är det första ett tandimplantat möter på sin väg mot att bli osseointegrerat.

Delarbete IV följde 20 patienter som genomgått implantatbehandling i bakre delen av överkäken. Samtidigt som ett sinuslyft gjordes installerades implantat (n=44). En stor skillnad mot de tekniker som beskrivits tidigare var att dessa patienter inte fick eget ben eller bentransplantat runt implantaten utan endast det blodkoagel som bildas vid operationen (figur 4).

Benluckan i käkhålans framvägg sågades ut med ett mycket tunt sågblad, dissekerades loss från käkhåleslemhinnan och återplacerades sedan implantatet skruvats fast i det ben som fanns i alveolarutskottet innan såret suturerades. På så sätt lämnades implantaten i ett slutet rum där benbildning kunde ske direkt på ytan och runt implantaten och där implantaten likt tålpinnar höll upp käkhåleslemhinnan och hindrade den från att falla ihop, tillbaka ner i sinusbotten. Pa-



**Figur 2. Tredimensionell rekonstruktion efter datortomografi av överkäke som bentransplanterats i delarbete I.**

tienterna följdes i ett minst ett år med radiologi och kliniska kontroller och mängden nybildat ben runt implantaten i botten på käkhålan mättes.

I en tidigare välbeprövad hundmodell studerades tidiga effekter på benläkning i defekter runt implantat och resultaten beskrevs i delarbete VI. I mandibeln på sex hundar gjordes defekter där implantat placerades i mitten.

Defekterna runt implantaten (titandioxidblästrad yta samt titandioxidblästrad/fluorvätesyraetsad yta) fylldes antingen med helblod eller PRP varefter lambåerna suturerades. Efter fem veckors läkning analyserades vävnadsprover med ben och implantat histomorfometriskt och bennybildning på implantaten samt i defekterna mättes.

**RESULTAT**

**Delarbete I**

I första delarbetet visades att metoden att rekonstruera med ben till en gravt resorberad överkäke fungerade mycket väl oavsett om man tillsatte PRP eller inte till bentransplantatet. Det sågs inte heller några skillnader i block eller partikulerat ben i överkåksfronten.

Vid kontroll efter ett års brobelastning hade endast 2 implantat av samtliga 152 installerade gått förlorade på två av patienterna (fixturöverlevnad 98,7 %). Marginala förhållanden kontrollerades med röntgen på test- och kontrollsidorna

och där sågs stabila förhållanden utan skillnader mellan sidorna. RFA visade mer stabila implantat på PRP-sidan (test) vid distansoperationen men denna skillnad var utjämnad mellan sidorna vid 1-årskontrollen.

**Delarbete II**

Den histologiska utvärderingen i delarbete II på benbiopsier tagna 3 månader efter bentransplantation med och utan PRP visade på en högre grad av bennybildning på PRP-sidan. Vidare såg man att »gammalt ben« (det malda höftbenet) bröts ner snabbare än i transplanterat utan PRP.

Testimplantaten med omgivande ben som togs ut vid implantatinstallationen visade inga skillnader mellan implantat insatta i nybildat ben med eller utan PRP (3 månader efter transplantation). I den histologiska analysen ingick bland annat mätningar av ben till implantatkontakt i alla gånger runt implantatet, total benarea i området mellan gånger invid implantatet samt benbildning i ett område runt om implantatet.

**Delarbete III**

I delarbete III kunde vi visa att PRP inte aktiverade koagulationssystemet lika effektivt som helblod. Bildningen av delprodukten trombin i koagulationen liksom frisättningen av tillväxtfaktorer från trombocyterna var 10–100 gånger större i helblod jämfört med PRP.

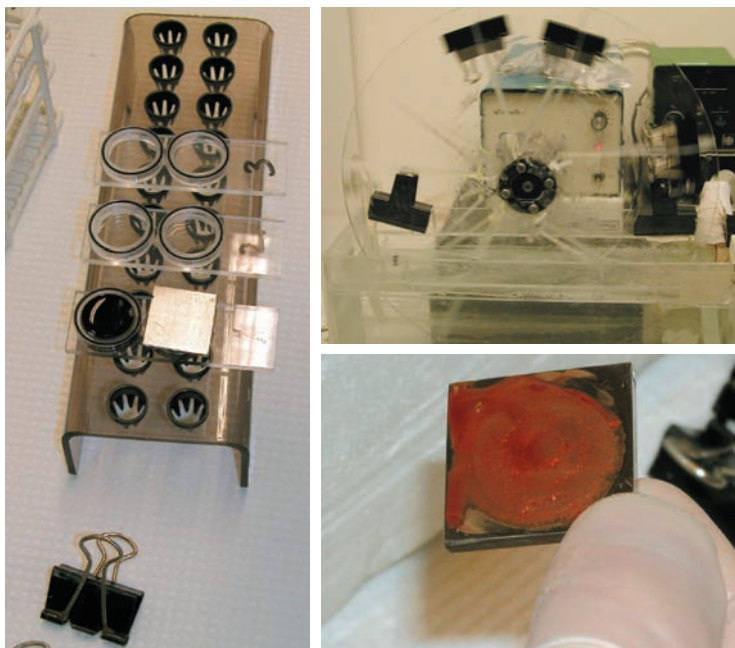
Fortsatta försök visade att en ytmodifiering, i detta fall en titandioxidblästrad fluorvätesyraetsad titanyta, kunde förstärka de trombogena effekterna signifikant i kammarmodellen när man använde helblod jämfört med PRP. Trombocyterna aktiverades även här i högre grad, makroskopiskt sett genom att ett större koagel bildades på testytan och kvantifierat i en större reduktion av detekterbara trombocyter i blodet samt större frisättning av tillväxtfaktorer. Även här var produktionen av trombin större.

Ett annat intressant fynd var att komplementsystemet, ett av kroppens »äldsta« försvarssystem, aktiverades i mindre grad av testytorna som ytmodifierats med fluorvätesyra.

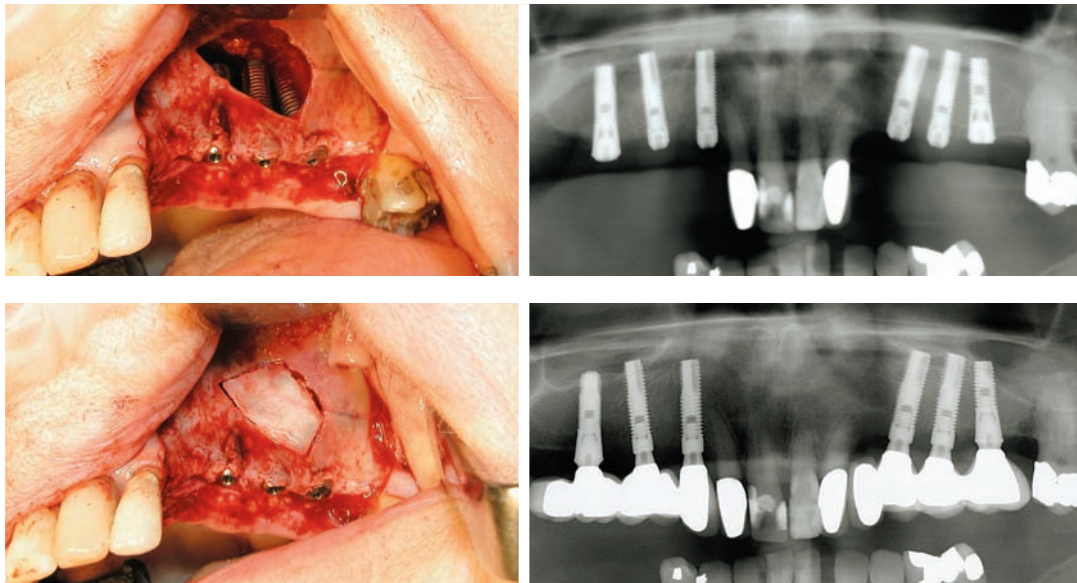
**Delarbete IV**

Hur gick det då för patienterna i sinuslyftstudien i delarbete IV?

Av 44 implantat som följdes i minst ett år efter installation (27,5 månaders medeluppföljningstid, 14–45 månader) förlorades ett implantat före belastning av implantaten med krona. Det visade sig också att ju längre implantat som installerades desto mer ben bildades i botten på käkhålan. Dessutom visade det sig att ju mindre kvarvarande ben som fanns i botten på käkhålan från början, desto större mängd ben bildades. I medeltal var bennybildningen runt varje implantat 6,5 mm. Patienterna klarade behandlingen väl; i



Figur 3 a-c. I en *in vitro*-modell kan vi utvärdera olika materials trombogena egenskaper (exempelvis förmåga till koagulation, frisättning av tillväxtfaktorer och aktivering av komplementsystemet) på grund av att allt material i kontakt med blod är hepariniserat. På så sätt blir »locket« på den lilla testkammaren den aktiverande faktorn i blodet i olika grad beroende på materialets olika egenskaper.



**Figur 4.** Med den här tekniken kan man få bennybildning runt (samtidigt installerade) implantat och behandla patienter med mycket liten benmängd utan transplantat eller benersättning. Proceduren blir snabbare och besvären kring behandlingen mindre för patienten. En lucka görs i käkhålans framvägg, slemhinnan lyfts försiktigt upp och implantat installeras, varefter benluckan återplaceras och slemhinnan återsutureras. Efter sex månader har det bildats ben och behandlingen kan utvärderas.

vissa fall kompletterades lokalanestesi med lättare sedering.

**Delarbete V**

I delarbete v såg vi att PRP inte gav en signifikant bättre läkning än helblod i våra defekter runt implantat som gjorts på hundmandibel. Men om vi använde en fluorvätesyramodifierad yta blev bennybildningen större i defekterna oavsett om vi fyllde med helblod eller PRP.

**DISKUSSION**

Avhandlingen speglar att utvecklingen kring implantat och benrekonstruktion gått i positiv riktning, inte minst ur patientperspektivet. Vi har visat att det går att lyckas bra med att rekonstruera gravt resorberade överkäkar med bentransplantat och implantat. Dessa patienter är för närvarande föremål för en långtidsuppföljning (6-7 år efter behandling) där implantatöverlevnaden verkar hålla sig på motsvarande höga lyckandenivå (opublicerade resultat).

Att genomgå ett transplantat från höftbenskammen passerar inte obemärkt; förutom smärtor drabbas patienten normalt av rörelseinskränkning i varierande grad. Därför har vi också visat att om det endast gäller problem i de bakre delarna av överkäken där sinuslyft behövs är bentransplantat eller benersättning onödigt. Med den här metoden kan man behandla patienter med ner till 2 mm ben kvar under käkhålan. På cirka sex månader, en relativt kort tid i dessa sammanhang, får man en nybildning av ben som

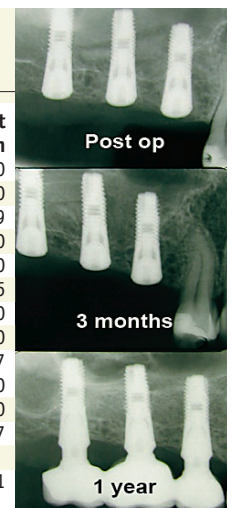
ytterligare mognar runt implantaten och som efter hand kommer att likna alveolens i många fall ganska gracila struktur i överkakens bakre delar.

Den kirurgiska tekniken är i sig inte helt enkel men har visat sig effektiv och reproducerbar. Samverkan mellan ett biomaterial och kroppens förmåga att initiera först en läkning och senare bennybildning kan studeras *in vitro* (delarbete III). Vad som gör att en viss titanyta har en trombogen egenskap som är annorlunda än en annan är inte helt klarlagt. Forskning pågår och blicken riktas mot de nanostrukturer som ytan bekläds med. Strukturer som är synliga i hög förstoring. Den metod som vi använder *in vitro* använder vi

**Figur 5.** Tabell över radiologiskt uppmätta resultat över bennybildning samt radiologiskt exempel på bennybildning i käkhålans botten kring installerade implantat som följts till ett år efter installation.

**TABELL 1.** Medelvärde för bennybildning och antal observationer (inte patienter) för varje kombination av fixtur och ben vid baseline.

Ben vid starten	Fixturlängd					Nybildat ben
	9	11	13	15	totalt	
2,0	0	2	4	1	7	7,00
2,5	0	0	1	1	2	10,00
3,0	0	2	3	4	9	7,89
4,0	1	1	2	1	5	6,60
4,5	0	0	0	1	1	10,00
5,0	0	1	2	5	8	5,56
5,5	0	0	0	1	0	9,50
6,0	0	0	2	0	2	6,00
7,0	1	0	1	1	3	4,67
8,0	0	0	2	0	2	4,50
8,5	0	0	1	0	1	4,00
9,0	0	0	1	2	3	4,67
<b>Totalt</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>44</b>	
Medel bennybildning	3,50	5,58	6,76	6,94	-	6,51



nu i fortsatta studier av de initiala skeendena i blod till implantatkontakt; det första steget i inläkningsprocessen.

Att modifiera inläkningsprocessen genom att koncentrera blodplättarna från helblod till ett koncentrat (PRP) som kan sättas till det transplanterade benet är en vacker tanke men en kanske inte avgörande eller tillräckligt stark åtgärd för att påverka de faktorer som gör ett bentransplantat en individuellt varierande operation avseende kvarvarande benmängd efter inläkning. Kommersiellt tillgängliga tillväxtfaktorer har heller inte visat sig vara effektiva i dessa sammanhang. Höga kostnader ligger dessutom dessa produkter i fatet.

Forskningen fortsätter dock för att ytterligare förbättra de rekonstruktiva åtgärder som kan möjliggöra för utsatta patienter att bli av med den orala invaliditet som tandlöshet kan innebära.

**KONKLUSION**

Avhandlingen stöder användandet av trombocytrik plasma tillsammans med partikulerat ben

i ett bentransplantat. Man ser tidiga effekter på bennybildning samt också positiva effekter på hanterbarhet i bentransplantatet när det ska placeras på mottagarstället. PRP tillsammans med titanimplantat kan inte rekommenderas utifrån de resultat som redovisas i de fem delstudierna i avhandlingen. Ytkaraktäristika på implantatet tycks vara av större vikt eftersom de trombogena egenskaperna förändras, det vill säga exempelvis koagulationsaktivering samt frisättning av tillväxtfaktorer, båda viktiga första steg i inläkningen av ett tandimplantat i ben.

Vidare har vi visat att det är fullt möjligt att uppnå benregeneration kring titanimplantat installerade i botten på käkhålan även om mängden ben är mycket liten.

På så sätt kan man för patienten undvika en extra operation med bentransplantat eller benersättningsmaterial. Förutom en snabbare behandling kan man spara kostnader och lidande för patienten och på så sätt använda biologin på ett sätt där kroppens läkförmåga samverkar med ett lämpligt biomaterial, i detta fall titan.

**FOTNOT:**  
Hela avhandlingen kan laddas ner från GU.se

**DELARBETEN**

- I. Thor A, Wannfors K, Sennerby L, Rasmusson L. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet-rich plasma and implants: 1-year results of a controlled prospective 5-year study. Clin Implant Dent Relat Res 2005; 4: 151-60.
- II. Thor A, Franke-Stenport V,

- Johansson C, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma. Int J Oral Maxillofac Surg 2006, Accepted.
- III. Thor A, Rasmusson L, Wennerberg A, Thomsen P, Hirsch J-M, Nilsson B, Hong J. The role of whole blood in thrombin generation in contact with various tita-

- nium surfaces. Biomaterials 2006, in press.
- IV. Thor A, Sennerby L, Hirsch J-M, Rasmusson L. Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material – an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. J Oral

- Maxillofac Surg 2006, in press.
- V. Thor A, Hong J, Zellin G, Sennerby L, Rasmusson L. Correlation of platelet growth factor release in jawbone defect repair – a study in the dog mandible. Int J Oral Maxillofac Implants 2006, Submitted.

# Vetenskap fritt på nätet

[www.tandlakartidningen.se](http://www.tandlakartidningen.se)

**TANDLÄKAR  
TIDNINGEN**



Ge oss kraft  
att förändra.  
Pg.90 1909-2

## Stöd vårt klimatarbete

Bli Klimathjälte eller skänk en gåva.  
Läs mer på:

[www.naturskyddsforeningen.se](http://www.naturskyddsforeningen.se)

