

Orala biomaterialgruppen, Umeå Samarbete breddar forskning

SAMMANFATTAT Vid institutionen för odontologi vid Umeå universitet finns en lång tradition av biomaterialforskning. För drygt två år sedan samlades större delen av den forskningen i ett vetenskapligt nätverk. Här beskrivs ett axplock av det breda forskningsarbetet.

Godkänt för publicering 16 januari 2008

Den orala biomaterialgruppen i Umeå är en plattform för forskare som ägnar sig åt forskning och forskarutbildning kring dentala biomaterial. Gruppen bygger upp och samordnar kompetens, bedriver grund-, laborativ- och klinisk forskning av dentala biomaterial och produktionstekniker, utvärderar kliniskt dentala biomaterial och metoder samt materialens biverkningar och biokompatibilitet.

Under 2000-talet har gruppen hittills publicerat 85 publikationer i vetenskapliga tidskrifter och fem doktorsavhandlingar har försvarats. Medlemmarna i gruppen har ett intensivt samarbete men de samarbetar även med andra discipliner inom den medicinska fakulteten och andra fakulteter vid Umeå universitet. Samarbete sker även med grupper vid andra svenska och nordiska universitet och institut samt internationellt med flera olika typer av forskningsmiljöer. En del av de kliniska utvärderingarna görs i samarbete med folktandvårdens tandläkare.

BRETT FORSKNINGSMILJÖ

Användning av amalgam har drastiskt minskat de senaste åren, dels på grund av den allmänna debatten om amalgamets hälsorisker och dels på grund av de högre estetiska krav som ställs av patienterna. Nya metall-, komposit- och keramiska material samt nya metoder för att göra ersätt-

ningar har utvecklats och introduceras, oftast utan att ha granskats kliniskt. För tandfyllningsmaterial finns inte samma kliniska provningskrav som för mediciner.

Här redovisas olika projekt som pågår inom den orala biomaterialgruppen i Umeå. Projektet spänner över områden som förbättrat omhändertagande, diagnostik och behandling av patienter som relaterar sina besvär till tandfyllningsmaterial till dentala materials biokompatibilitet, utveckling och utvärdering av nya biomaterial samt klinisk forskning som ger svar på den praktiserande tandläkarens vardagsfrågor. För ytterligare information om gruppens arbete hänvisas till hemsidan (http://www.odont.umu.se/oral_biomaterial/index.html)

TANDFYLLNINGSMATERIAL UTREDNING AV PATIENTER MED BESVÄR

Patienter som relaterar sina besvär till tandfyllningsmaterial omhändertas i Västerbotten enligt ett validerat vårdprogram som innebär att tand- och primärvård har möjlighet att remittera patienterna till utredningsenheten vid Tandläkarhögskolan. En odontologisk utredning kombineras med en medicinsk i samarbete med hud- och STD-kliniken samt yrkes- och miljömedicinska kliniken.

Besvär relaterade till amalgam har studerats intensivt men besvär relaterade till kompositmaterial, ett av de mest använda ersättningsmaterialen, är ofullständigt utrett. I Lena Mårells och Anders Tillbergs avhandlingsarbeten studeras om man kan förbättra omhändertagande och förståelse för patientgruppen.

Tyngdpunkten ligger i utvärderingar av prognosen, det vill säga möjligheten att tillfriskna, för patienter med besvär relaterade till tandfyllningsmaterial. Hänsyn tas till behandlande åtgärder som utbyte av tandfyllningsmaterial men man försöker även bedöma betydelsen av faktorer som kroppsbyggnad, personlighet och förmåga att hantera stress och andra händelser i livet.

Vid uppföljningen av patienter som utretts för

Jan van Dijken
Berit Ardlin
Anders Tillberg
Ylva Britt Wahlin
Anders Berglund
Karin Sunnegårdh
Anders Lindberg
Margareta Molin
Göran Sjögren
Anna Karin
Hulterström
E-post: jan.van.dijken@odont.umu.se



Figur 1. Lichenoid förändring i anslutning till stora amalgamfyllningar.

symtom som de relaterat till tandfyllningsmaterial fann vi att patienter med komplex sjukdomsbild med extraorala symtom hade en sämre prognos än patienter med enbart lokala symtom i munnen. Patienterna upplevde förbättring av symtom när tandfyllningsmaterialen avlägsnats men orsaken till förbättringen är oklar. Totalt sett hade förekomsten av de flesta symtom dock ökat under uppföljningsperioden.

Patienter som relaterade sina symtom till tandfyllningsmaterial hade liknande personlighetsprofil som patienter som relaterade sina symtom till elektromagnetiska fält. Här fann man en ökad uttrötthet kombinerat med hög grad av självaccepterande vilket bedömdes vara en sårbar personlighetsprofil.

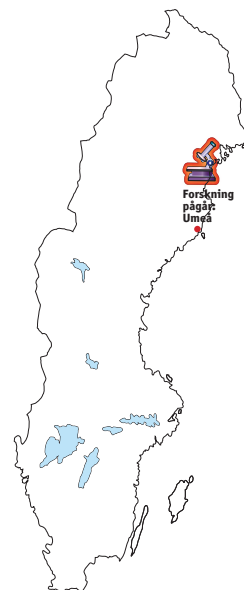
PATIENTER MED SLEMHINNEPROBLEMATIK

Ett annat teamarbete som pågått i Umeå i mer än tio år är det nära samarbetet kring patienter med inflammatoriska sjukdomar i slemhinnan. Samtliga patienter undersöks av både tandläkare och läkare oavsett lokaliseringen av förändringen. Patienterna erbjuds, och accepterar vanligen, kontakt med teamets kurator. Behovet av kurator har stärkts eftersom tidigare studier visat en påverkan på patienternas psykosociala hälsa; till exempel att de är mer stressade, mer ångestfyllda och mer nedstämda jämfört med friska kontrollpersoner med samma ålder och kön. Majoriteten av patienterna är kvinnor.

Teamet med Ylva Britt Wahlin och Anders Berglund har inlett en studie med patienter som har lichenoida förändringar, lichen planus oralt (figur 1) för att se om de som uppvisar en överkänslighetsreaktion med epicutan-test med den så kallade dentaltesten också har kroniska inflammatoriska förändringar genitalt och på huden. Studien görs för att ge förbättrad diagnostik och omhändertagande av denna patientgrupp.

OMGÖRNING AV FYLLNINGAR – ORSAKER

Trots en stor minskning av karies i de flesta industriländer är operativ tandvård fortfarande kärnan i den odontologiska behandlingen. Omgörning av olika ersättningar svarar för cirka 60 procent av tandläkarens arbete. För se om det har skett en förändring i omgörningsorsaker och hållbarhet av dagens fyllnadsmaterial genomfördes hösten 2007 en omgörningsstudie i Västerbotten med Karin Sunnegårdh som projektledare. Under två veckor noterade samtliga tandläkare vid folktandvårdsklinikerna i Västerbotten fakta om alla fyllningar som gjordes om och alla nya fyllningar som utfördes. Mer än 90 procent av alla fyllningar som utfördes i länet registrerades. Preliminära slutsatser av studien är att sekundär karies fortfarande är den dominerande orsaken till omgörning av fyllningar och att det profylaktiska arbetet måste förbättras ytterligare om livslängden hos fyllningar ska öka.



KLINISKA UTVÄRDERINGAR AV ADHESIVA TEKNIKER

Flera sätt att binda fyllningar eller keramer till de olika delarna av tanden finns i dag tillgängliga inom tandvården. Det går att uppnå en relativt bra bindning och tätning av spalten mellan plastmaterial och tanden. Den minskar/upphäver bakterieläckage mellan fyllning och tandvävnader. Teknikerna som anses ha störst vetenskaplig evidens är de så kallade tre-steps »etch & rinse«-bindningssystemen. Nackdelen med dessa bindningssystem är att de tar lång tid att utföra, att de består av många arbetssteg och att de är teknikkänsliga. Kvalitetsgraden mellan fyllningar utförda av olika tandläkare med ett och samma system varierar därför mycket. Klinisk utvärdering av bindningsförmåga av adhesiva system görs på ett bra och enkelt sätt genom att kliniskt följa upp klass v-fyllningar i så kallade cervikala tandborstskador (figur 2).

I kilformade defekter finns inte, som i en preparerad kavitet, någon makromekanisk retention. De är därför mycket lämpliga för att testa klinisk retention. Antalet lossnade fyllningar över tiden



Figur 2. Kompositfyllningar i kilformade defekter som används för utvärdering av klinisk retention av adhesiva system.

anger bindningssystemets kliniska bindningsförmåga. Under många år har van Dijken och medarbetare testat och publicerat bindningsförmåga hos både experimentella och kommersiella adhesiva system (den orala biomaterialgruppens hemsida). Två av de tidsmässigt längsta publicerade uppföljningarna visade att det finns en stor skillnad i bindningsförmåga mellan olika kommersiella system men även stora skillnader inom varje grupp adhesiver (2- eller 3-steps etch & rinse samt 2- eller 1-steps självetsssystem) (figur 3a, b).

Förbättringar i monomerer och utvecklingen av självetsande bindningssystem under 1990-talet har inneburit en förenkling av den adhesiva bindningstekniken. Självetsande primer behöver inget separat etssteg med fosforsyra eftersom de innehåller syramonomerer som samtidigt både etsar och penetrerar emalj och dentin.

För några år sedan introducerades så kallade »all-in-one«-adhesiver som kombinerar ets-, penetrations- och bindningssteget i en enda lösning. De första kommersiella produkterna visade inte acceptabel klinisk retention och dessutom

en undermålig etsning av emaljen. Nyare varianter med aggressivare syramonomerer visade i några nyligen publicerade samt pågående uppföljningar mer lovande kliniska resultat.

Kompositfyllningar binder till emalj och dentin med varierande resultat som troligen även beror på vilken typ av härdningsmetod som används. I en pågående studie utvärderas därför effekten av tre härdningstekniker på klinisk retention av en av de nyare självetsande systemen. Preliminära resultat pekar på ett bättre resultat med den så kallade pulstekniken.

KOMPOSITER, PACKBARA, FLOW OCH NANOFILLER

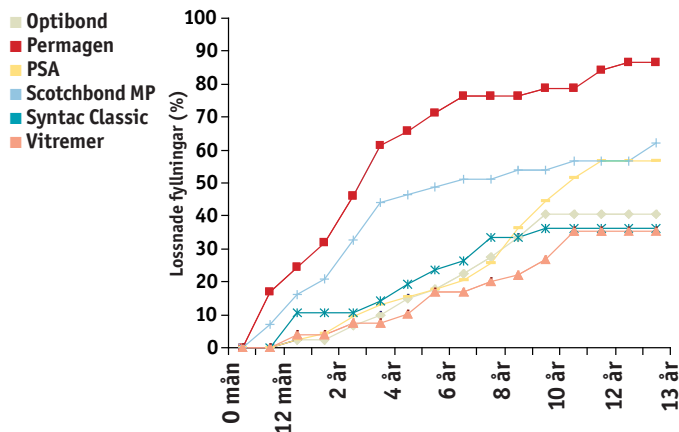
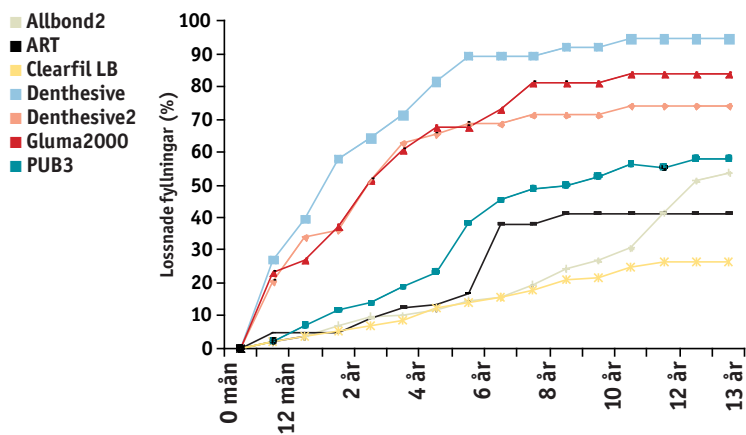
Adhesiv tandvård utvecklas inte enbart genom introduktion av nya adhesiva bindningssystem; även kompositfyllningsmaterialen och cementerna utvecklas. I några kliniska undersökningar visades att introduktion av så kallad packbar komposit och komposit fylld med små fiberpartiklar för posteriora kaviteter innebar inte någon direkt förbättring. Användning av så kallad flowkomposit har rekommenderats i posteriora fyllningar för att åstadkomma en bättre tätning och indirekt en bättre klinisk hållbarhet. I en SEM-utvärdering av interfacial anslutning av dessa fyllningar visades en bra men inte signifikant bättre anslutning än med tidigare material (figur 4). Pågående kliniska långtidsuppföljningar av tekniken genom jämförelse med fyllningar med enbart hybridkomposit har inte pekat på en bättre hållbarhet. Båda teknikerna gav jämförbar hållbarhet.

I många av dagens komposit har fabrikanterna tillsatt en viss procent nanofillpartiklar och marknadsför produkterna som nanofillerkomposit. Några av dessa material utvärderas för närvarande kliniskt, i flera fall i kombination med självetsande bindningssystem.

POLYMERISATIONSKRYPNING, GENERERAD SPÄNNING

Polymerisationskrympning hos dentala komposit skapar dragspänningar i materialet som överförs till kavitetväggarna och kan leda till dålig kantanslutning eller emaljfrakturer. Storleken på spänningarna avgör om bindningen består eller misslyckas eller om tandvävnaden fraktureras. Beroende på kavitetstyp rekommenderas att använda komposit med låg polymerisationskrympning och/eller låg genererad spänning.

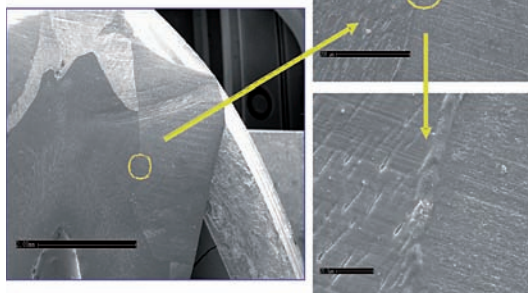
År 2007 publicerades i Tandläkartidningen en studie av 30 komposit där man utvärderat just polymerisationskrympning och genererad spänning. Majoriteten av de studerade kompositerna följde det förväntade mönstret att låg polymerisationskrympning skapade en hög spänning och



Figur 3 a (överst), b. Klinisk uppföljning av buckala kompositfyllningar i kilformade defekter för testning av klinisk retention av adhesiva system (2007).

Figur 4. SEM-utvärdering av interfacial anslutning visar en perfekt anslutning i dentinet.

Översikt 200x och 1 000x.



vice versa. Några kompositter hade både liten krympning och låga genererade spänningar och förväntas ge minst problem med kantförsegling och emaljfrakturer.

Polymerisationskrympning och genererad spänning ska givetvis vägas mot andra mekaniska, fysikaliska och kliniska egenskaper i det slutliga materialvalet av dental komposit. Detta visades i en nyligen avslutad 5-årsstudie av ett lågkrympande komposit i posteriora kaviteter där vi inte såg någon signifikant skillnad i omgörningsfrekvens jämfört med en högkrympande komposit, (omgörning 10 respektive 14 %).

VÄVNADSRREAKTIONER

Utöver rena kliniska uppföljningar där hållbarhet och omgörningsorsaker värderas, studerar biomaterialgruppen även flera andra egenskaper som dentala material ska uppfylla, exempelvis effekten på omgivande vävnader, plackbildning och förekomst av kariogena bakterier i placket. Ett bra sådant exempel är en studie av keramiska ersättningar. Stora limmade Empresskronor visade lika mycket plack approximant och inflammationsgraden var ungefär densamma både kliniskt och subkliniskt, som hos komposit- och emaljtytor. Det innebär att patienter bör ha lika bra munhygien runt dessa kronor som i övriga delar av munnen.

I samma avhandling visade Katarina Konradsson att ett cement, Doxadent, marknadsfört som ett keramiskt material, inte var mer biokompatibelt sett till vävnadsreaktioner eller plackbildning än kontrolltytor, vilket var ett av tillverkarens marknadsföringsargument.

MARKNADSFÖRDES FÖR TIDIGT

Kalciumaluminatcementet Doxadent visades redan tidigt av Karin Sunnegårdh och medarbetare ha allt för dåliga mekaniska och fysikaliska egen-

skaper för att fungera kliniskt men marknadsfördes ändå. Kliniska uppföljningar bekräftade snart, med höga omgörningssiffror i alla kavitetstyper, materialets undermåliga egenskaper (figur 5).

Sunnegårdhs avhandling visar tydligt att en CE-märkning av ett material inte garanterar bra kliniskt beteende. För att visa det behövs kliniska utvärderingar.

Ett annat exempel på för tidig marknadsföring presenterades nyligen i Anitha Perssons avhandling. Hon visade att tre år gamla fyllningar med en jonläckande komposit fortfarande kan buffra placksyror efter kolhydratbelastning. Tyvärr står de goda karieshämmande egenskaperna i rak motsats till materialets övriga egenskaper. Ett kontinuerligt vattenupptag av fyllningsmaterial under perioden resulterade i en 30-procentig misslyckandegrad efter tre år i huvudsak på grund av kuspfrakturer.

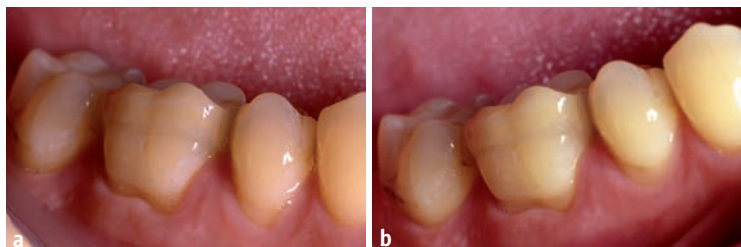
HÄRDLJUSLAMPOR

Härdljuslampor kan delas in i olika grupper beroende på vilken ljuskälla som används. Den ursprungliga ljuskällan var en kvicksilverlampa som gav ifrån sig UV-ljus. Dessa ersattes under början av 1980-talet med halogenlampan. Ljuset från halogenlampan filtreras till det blå området (400–550 nm). Detta matchar känsligheten hos fotoinitiatorn i ljushärdande komposit.

Under drygt 15 år var halogenlampan i stort sett allena rådande och den avgivna effekten cirka 500 mW/cm². Försök gjordes med laser och Xenonlampor men inga av dessa blev några större kommersiella framgångar framför allt på grund av en hög investeringskostnad. Under sent 1990-tal lanserades de första LED-lamporna (LED=light emitting diode). Initialt hade de en låg effekt vilket ledde till diskussioner om de var lämpliga att härda komposit med. Den låga effekten skulle till viss del kunna kompenseras av ett ljusspektra som var väl anpassat till kamferkinons (den vanligast använda fotoinitiatorn) ljuskänslighet. Kamferkinon är som känsligast för en våglängd på 468 nm. De ursprungliga



Figur 5. Frakturerad sex månader gammal Doxadent-fyllning.



Figur 6 a, b.
Adhesivt fastsatt
Empresskrona vid
a) cementering
och b) efter 10 år.

LED-lamporna har fått efterföljare med betydligt högre effekt.

I ett avhandlingsarbete av tandläkare Anders Lindberg visas att de första LED-lamporna gav en undermålig härdningsgrad. Senare generationers lampor, med en ljuseffekt på 800–1000 mW/cm², härdar däremot komposit väl så bra som halogenlamporna. En stor fördel med LED-lampan är dess långa livslängd. För tidiga ljusdioder spekulades det en livslängd på 10 000 timmar jämfört med halogenlampans 40–100 timmar.

När man använder LED-lampor är det viktigt att säkerställa att den avgivna våglängden från lampan överensstämmer med fotoinitiatorn för den komposit som används. Kamferkinon som är den vanligaste fotoinitiatorn har ett ljuskänslighetsstopp vid 468 nm. Det förekommer initiators som inte passar till en del LED-lampors våglängdsområde. Några LED-lampor har i dag anpassat sitt våglängdspektrum.

KERAMER

Årligen förses cirka 110 miljoner tänder med kronor och broar. Hela 80 procent tillverkas av metaller och 20 procent av keramer. Keramernas tillväxt väntas dock komma att vida överstiga metallerna. Under 1990- och 2000-talen publicerade van Dijken, Molin, Sjögren et al flera kliniska uppföljningar av adhesivt fastsatta dentala keramer (figur 6). För närvarande pågår långtidsuppföljning av flera av dessa studier.

I ett annat projekt har Margareta Molin et al målsättningen att från kliniska observationer studera hur keramer beter sig i såväl experimentella som kliniska studier. I en randomiserad kontrollerad studie (RCT-studie) av keramiska inlägg av sintrat porslin, pressgjuten glaskeram samt CAD/CAM-framställd keram har man bland annat konstaterat att misslyckandefrekvensen efter 14 år är 28 procent för keramer och 15 procent för metaller.

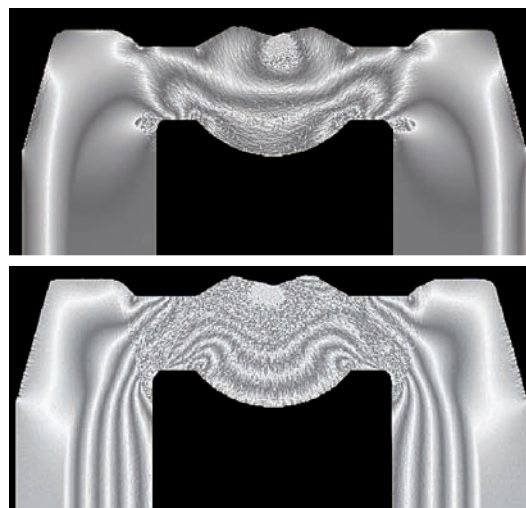
Den övervägande delen av keramerna havererade efter fem år. Orsaken till misslyckanden med keramer är framför allt att brister i design/teknik orsakat katastrofbrott, medan misslyckande med metalliska ersättningar enbart kan relateras till biologiska reaktioner. I en prospektiv klinisk studie av helkeramiska

3-ledsbroar i HIPad stabiliserad zirkoniumdioxid kan man däremot konstatera att överlevnaden efter fem år är 100 procent.

Det faktum att det i dag görs allt mer avancerade helkeramiska konstruktioner gör det angeläget att studera hur dessa från materialsynpunkt avancerade konstruktioner ska designas. Med hjälp av en matematisk modell (fenita element analys, FEM) kan olika designmässiga scenarion studeras och resultaten visar att en krökning av tandstödda broar ger en 50-procentig ökning av spänningen i dragzonen, speciellt i närhet av böjningen. Likaså kunde man konstatera att den rörlighet som finns i tandstödda konstruktioner ger en nästan 75-procentig ökning av spänningen på undersidan av brospannet. En mycket aktuell fråga är hur konstruktioner med oxidförestärkta kärnor ska kunna cementeras adhesivt? Studier av innerytans behandling visar att plasmaspayade ytor och framför allt ytor som belagts med ett tunt lager porslin ger en signifikant starkare bindning till kompositcement.

TÄTTSINTRADE KERAMER, SPÄNNINGS- OCH FRAKTURMÖNSTER

Utvecklingen av helkeramiska restaurationer och CAD/CAM-teknik har medfört att både materialens sammansättning och framställningstekniker snabbt förändras. I ett såväl nationellt som internationellt samarbete med näringsliv och andra universitet pågår inom biomaterialgruppen i Umeå forsknings- och utvecklingsarbete av CAD/CAM-teknik samt nya helkeramiska material för dentalt bruk samt implantatstödda kronor och broar (se vidare på hemsidan).



Figur 7. Exempel på spänningsmönster vid simulerad belastning av en 3-ledsbro i zirkoniumdioxid.

Både *in vitro*-studier och klinisk forskning av framför allt keramiska restaurationer av stabiliserad zirkoniumdioxid ingår. I samarbete med bland annat Luleå tekniska universitet och Northeastern University i Shenyang, Kina, analyserar Wen Kou i sitt avhandlingsarbete även fördelning och generering av spännings- och frakturmönster vid belastning av keramiska dentala rekonstruktioner med speciellt utvecklad och specialdesignad datasimulering (figur 7).

KORROSION

Det stora utbudet av dentala material och den snabba utvecklingen på materialfronten kräver att studier utförs för att snabbt kunna utvärdera egenskaper och eventuella biologiska risker innan produkterna kommer ut i kliniskt bruk. Detta är av stor betydelse både för patientens och tandvårdspersonalens hälsa. Arbetet kräver kunskap om vilka ämnen och hur mycket av dessa ämnen som frigörs från materialen i munhålan, kunskaper som krävs för att utföra biologiska tester dels på laboratoriet men även i kliniken. Materialen ska vara biokompatibla, det vill säga de ska fungera i den aktuella miljön utan att ge oönskade biologiska effekter, och deras fysikaliska egenskaper ska vara anpassade till funktionen.

Korrosionstester av en koppar-aluminiumlegering, olegerat titan och MK-legeringar av guld, kobolt och järn har utförts av Berit Ardlin et al. Av resultaten framgår att den guldlika kopparlegeringen frigjorde i särklass störst mängd korrosionsprodukter av de studerade metallerna samt att det passiverande ytskiktet på titan förstördes vid närvaro av fluoridlösningar med lågt pH.

HET-CAM OCH MTT-TESTER

Guldlika kopparlegeringar används till dentala kronor i olika länder i världen och är certifierade för EU-marknaden. Effekterna av de utlösta komponenterna från en koppar-aluminiumlegering, olegerat titan och MK-legeringar av guld, kobolt och järn har testas med HET-CAM (hen's egg test-chorio-allantoic membrane). Komponenter som extraherats från koppar-aluminiumlegeringen med en sur salt/mjölksyrelösning och en 1 mmol/L kopparlösning var de lösningar där en irritation kunde registreras med HET-CAM (figur 8). De extraherade komponenterna från kopparlegeringen reducerade även cellernas livskraft i ett så kallat MTT-test.



Figur 8. Irritationstest utfört med hjälp av äggmembran.

ANSIKTSPROTESER I SILIKON

Silikon är en grupp material som har börjat användas mer och mer inom medicinen, bland annat i ansiktsproteser, som implantat och i katetrar. De används också för att försluta nässeptumperforationer som drabbar cirka en procent av befolkningen. Många av dessa patienter har få eller inga besvär, men en liten del får svåra besvär, bland annat blödningar, smärta och luktförändringar. Det är en patientgrupp som tidigare tagit upp mycket vårdtid.

En kirurgisk slutning av perforationer av nässeptum har tveksam prognos på grund av den dåliga blodförsörjningen i detta område, och kirurgi är den vanligaste kända orsaken till perforation av septum.

Ett behandlingsalternativ som utvärderas i ett avhandlingsarbete av Anna Karin Hulterström är att sätta in en knapp av silikon i perforationen. Hon undersöker hur en sådan silikonknapp kan påverka bakteriefloran i näsan, samt hur silikonet påverkas av näsans miljö.

För att få jämförelsematerial har en undersökning av normalfloran gjorts. Den utfördes på frivilliga studenter och personal vid polishögskolan våren 2006. De silikonknappar som använts i patientstudien ska analyseras i en senare studie.

I tidigare studier har silikoners åldersbeständighet, fria ytenergi, absorption och löslighet undersökts.

TACK till Västerbotens läns landsting, Svenska Tandläkarsällskapet, Patentmedelsfonden för odontologisk profylaxforskning, Socialstyrelsen och medicinska fakulteten, Umeå.

Vetenskap fritt på nätet:
tandlakartidningen.se

TANDLÄKAR
TIDNINGEN