

Patientnära forskning ett prioriterat område

SAMMANFATTAT Käkkirurgiska forskningsenhetens pågående projekt består till stor del av klinisk patientnära forskning, vilket är ett av Örebro universitets prioriterade forskningsområden.

Godkänd för publicering 16 februari 2009

Universitetet och Universitetssjukhuset (USÖ) i Örebro har ett nära samarbete och Carina Johansson, professor i medicinsk teknik vid Örebro universitet, är involverad i forskningsverksamheten och affilierad till Käkkirurgiska kliniken. I flertalet av hennes biomaterialrelaterade projekt har klinikens projekt involverats.

Käkkirurgisk forskning som ingår i doktorandprojekt bedrivs inom forskarutbildningsämnet kirurgi vid Hälsoakademin, Örebro universitet, och doktoranderna är inskrivna vid Institutionen för klinisk medicin. Universitetssjukhusets kliniska doktorander har förmånen att kunna bedriva delar av sin forskning på arbetstid inom forskningsveckor vilka finansieras av Örebro läns landsting. Forskarutbildning förekommer också i samarbete med flera universitet i landet och doktoranderna är då inskrivna vid andra lärosäten. Den största delen av den pre-kliniska grundforskningen sker i samarbete med nationella och internationella forskare och forskargrupper. Vi

som arbetar med forskning inom Käkkirurgiska forskningsenheten, har i våra nätverk kontakter med olika kompetenser inom medicin, odontologi och teknik, vilka är väl representerade i olika forskningsprojekt.

Nedan följer några exempel på pågående forskningsprojekt. Samtliga studier är godkända av etisk kommitté.

OSSEOINTEGRERING AV DENTALA IMPLANTAT I REVASKULARISERAD FIBULALAMBÅ EFTER MANDIBULÄR REKONSTRUKTION (Börje Svensson)

Den vanligaste rekonstruktionsmetoden vid USÖ för behandling av diskontinuitet i käkarna efter tumöroperation, om målsättningen med patientens dentala rehabilitering är en implantatunderstödd brokonstruktion, är med en mikrovaskulärt anastomoserad fibulalambå. Operationen följs ofta av postoperativ strålbehandling. Implantatöverlevnaden i ett retrospektivt material av rekonstruerade käkar, där olika typer av lambåer utnyttjats för rekonstruktionen och där vissa erhöill postoperativ strålbehandling, var 91 procent [1]. Behandlingstiderna var emellertid långa, i medeltal 32 månader från rekonstruktion till färdig brokonstruktion. Detta orsakades säkert till viss del av att vi vet lite om hur inläkningen av dentala implantat sker i benlambåer i dessa fall. För att öka kunskapen om dessa förhållanden pågår en prospektiv klinisk studie. Hos patienter som erhåller dentala implantat i en fibulalambå för mandibulär rekonstruktion och som fått postoperativ strålbehandling undersöks osseointegreringen av dentala implantat. Samtidigt som patienterna får sina dentala implantat installeras även mikroimplantat i fibulalambån. I samband med distansoperationen extraheras mikroimplantaten med omkringliggande vävnad. Kvalitativ och kvantitativ evaluering pågår. Biopsierna med omkringliggande vävnad kommer också att studeras med högupplösningstekniker och då i samarbete med internationella forskare.

BENIMPLANTATINTEGRERING I BESTRÅLAD VÄVNAD (Jan Nybergs doktorandprojekt vid Örebro universitet)

Bakgrunden till detta projekt är vetenskapen om att patienter med cancer i huvud- och halsområdet vanligtvis behandlas med en kombination av kirurgi och radioterapi. Beroende på tumörtyper och

FAKTA 1. KÄKKIRURGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

Mål

Vård:

Informera om och erbjuda adekvat och evidensbaserad behandling av sjukdomar, skador och medfödda anomalier, vilka kräver käkkirurgisk och oralmedicinsk specialistvård, till läns- och regionpatienter.

Utbildning, utveckling och forskning:

Bedriva forskning och utveckling för att säkerställa att patienterna får evidensbaserad diagnostik, behandling och omvårdnad.

Tillkomst: 1963

Huvudman: Örebro läns landsting

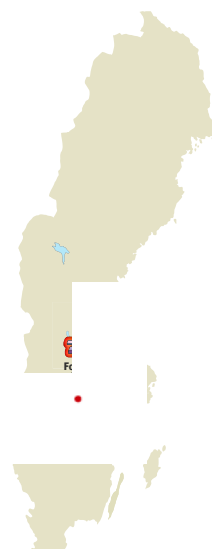
Förvaltning: Universitetssjukhuset Örebro

Specialister i käkkirurgi: 5

ST-tandläkare: 3 varav 1 uppdragsutbildning

Sjukhustandläkare: 2

Doktorander: 2



tumörens lokalisering varierar stråldos och strålfält (strålbekstrålningen) mellan »ingen till fulldos« (0–70 Gy) såväl inom som mellan över- och underkäke. Efter genomgången cancerbehandling kan patienten vara i behov av oral rehabilitering. Behandling med avtagbar protetik kan vara svår att utföra eller för patienten att använda och implantatbehandling kan därför för flera patienter vara det mest optimala behandlingsalternativet. Kombinationen kirurgi och radioterapi försvårar också en käkkirurgisk protetisk rehabilitering med osseointegrerade implantat. Tidigare ansågs radioterapi vara en kontraindikation för osseointegration. Implantatbehandling av patienter som genomgått radioterapi inom huvud- och halsområdet har använts sedan 1980-talet men med högre implantatförluster jämfört med icke strålbehandlade patienter. Ökad förlust av implantat i bestrålade patienter över tid jämfört med icke-bestrålade patienter har rapporterats [2, 3]. Förlängd tid efter avslutad strålbehandling till implantatkirurgi ökar risk för implantatförlust [4]. Emellertid råder ingen generell konsensus beträffande tidpunkt för implantatinstallation efter strålbehandling eller hur stråldosen påverkar implantatöverlevnad. Lämpligt intervall för behandling anses föreligga mellan 6 och 18 månader [4, 5, 6, 7]. Ur ett patientperspektiv är det önskvärt att de som förlorat tänder som följd av cancerbehandling snabbt kan rehabiliteras oralt.

Ett av syftena med det aktuella projektet är att i försöksdjursmodell studera osseointegration av implantat i bestrålad benvävnad (kort tid mellan bestrålning och fixturinstallation). I pilotprojekt har olika stråldoser använts med efterföljande implantatinstallation i femur och tibia på rått. Initiala utvärderingar av kontakten mellan ben och implantat på histologiskt infärgade 2D-slip-snitt, visar tydliga tecken på störd benläkning efter fem veckor med kliniskt relevanta stråldoser. Ytterligare studier är påbörjade och effekterna av strålbehandling på mjuk- och hårdvävnad med implantat in situ studeras här även med och utan adjuvant hyperbar syrgasbehandling. Utöver biomekaniska tester och histomorfometri på icke urkalkat ben används även immunohistokemiska metoder.

Flertalet nyutvecklade tekniker inom den kliniska vardagen handlar i dag om bildanalyser. Vissa metoder torde vara mer relevanta än andra vad gäller klinisk genomförbarhet medan andra är mer lämpade och applicerbara inom grundforskningen och inte kan anses vara rutinmetoder. Dessa tekniker är dock viktiga verktyg i grundforskningsdelen. Ett annat syfte med projektet är således att studera 3D-bilder och jämföra dessa med 2D-histologiska snitt. Här arbetar vi tillsammans med forskare vid Centrum för bildanalys, Uppsala universitet, inom ramen för ett vetenskapsrådsprojekt, med bildmaterial

från femurpreparat som analyseras i synkrotronstråldata (SRCT). Utvärderingar pågår och vi har förhoppningar om att materialet ska ge oss ytterligare information om bestrålad benvävnad och benvolymer runt implantat vilka kan kopplas ihop med fynden som erhållits från 2D-snitten.

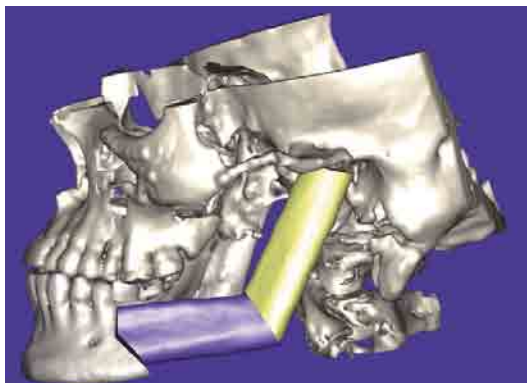
KLINISK METODUTVECKLING AV MANDIBULÄRA OCH MAXILLÄRA REKONSTRUKTIONER – HÖGSPECIALISERAD VÅRD (Jan Nyberg)

Rekonstruktion av käkar med mikrovaskulärt anastomoserade lambåer från andra delar av kroppen efter till exempel omfattande trauma, osteomyelit, osteoradionekros eller efter defekter till följd av cancerkirurgi är erkänt svårt, speciellt sekundära rekonstruktioner. Dessa operationer tar lång tid, ibland 12–14 timmar och utförs ofta på gamla och multisjuka patienter. Patienterna handläggs av team inom Centrum för Huvud- & Halskonkologi, USÖ. Att hålla operationstiderna så korta som möjligt är viktigt ur flera aspekter, bland annat för att minska risker för förväntade komplikationer. Att driva de preoperativa förberedelserna så långt som möjligt är därför viktigt för att därigenom korta operationstiden men också för att öka precisionen i rekonstruktionen.

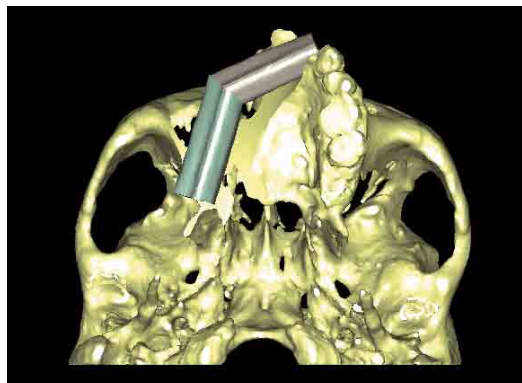
Vid mandibulära rekonstruktioner kan analys av patienten göras på en vanlig 2D röntgenfilm, på studiemodeller eller på framställda 3D-modeller av patientens käkar och kombineras med mätningar på patienten. Detta möjliga underlag ligger sedan till grund för framställning av operationsmallar som ger vägledning om hur fibulagraftet ska formas. Detta för att käkvinklar och hakutskott ska komma i korrekta positioner med bibehållen symmetri och funktion. Vid maxillära rekonstruktioner ökar svårighetsgraden ytterligare då anatomin blir mer komplex.

Sedan 2008 har vi vid käkkirurgiska kliniken, USÖ, i samarbete med SD Dental i Stockholm och Materialise Medical (Materialise Group, Leuven, Belgien) haft möjlighet att använda en avancerad programvara som arbetar i en 3D virtuell miljö, SurgiCase CMF, för planering och simulering av käkresektion och rekonstruktion samt för framställning av individuella kirurgiska hjälpmedel att användas vid operationen. Programvaran möjliggör en mycket avancerad och individualiserad preoperativ planering av patienten. Underlaget för denna virtuella simulering utgörs av en diagnostisk datortomografiundersökning. Resektionsgränser fastställs och läggs in i programmet. Om rekonstruktionen planeras att utföras med en lambå från patientens fibula utförs även en datortomografi av denna.

I programmet kan sedan resektionen utföras och området rekonstrueras med fibula. Fibulan delas på lämpliga ställen i programmet och vir-



Figur 1. Simulerad mandibelrekonstruktion med fritt fibulagraft, lateral vy.



Figur 2. Simulerad maxillrekonstruktion med fritt fibulagraft.

tuellt kan man sedan i en 3D vy bedöma bland annat de olika segmentens positioner, vinklar och symmetri. Den intakta sidan kan vid sekundära rekonstruktioner speglas in över den defekta sidan. En postoperativ modell efter den virtuella rekonstruktionen kan därefter framställas före operation med mycket stor noggrannhet. Fixationsplattor kan förbockas till nära nog korrekt exakthet. Sågmallar framställs som ger de olika segmentens längder och de vinklar i osteotomier som ska tas ut ur transplantatet [8]. Figurenerna 1 och 2 visar exempel av patientfall som planerats av käkkirurg och opererats vid Centrum för Huvud- & Halsenkologi, usö. Denna nya teknik får anses ha mycket stor utvecklingspotential. De kirurgiska hjälpmedlen kan utvecklas ytterligare. 3D-tekniken kan sannolikt integreras med intraoperativ navigationskirurgi, Image Guided Surgery, för att göra det möjligt att med ännu större noggrannhet överföra den virtuella planeringen till patienten.

NIKOTINEFFEKTER PÅ BENVÄVNADSINTEGRATION AV IMPLANTAT (Ewa Felle Persson)

Forskningsprojektet är framför allt en klinisk studie där den övergripande frågeställningen berör implantatintegrationens påverkan av nikotin. De flesta studier som finns i dag är gjorda på traditionella svarvade Bränemarkimplantat. Med dagens ökade kunskaper om implantatens ytegenskaper så avses att studera några av dagens aktuella designar hos nikotinanvändare. Samarbete med kliniska forskare vid andra käkkirurgiska kliniker inom regionen har påbörjats. Resultaten från det initiala materialet ska användas som en plattform för design av fler specifika kliniska projekt. Ytterligare frågeställningar inom projektet handlar om benersättningsmedel och eventuell påverkan av nikotin i samband med vävnadsintegration.

BISFOSFONATINDUCERADE EFFEKTER PÅ INFLAMMATION, BENBILDNING OCH BENRESORPTION (Carina Cardemils doktorandprojekt vid Avdelningen för biomaterialvetenskap, Göteborgs universitet)

Sedan de första rapporterna kom 2003 om osteonekros i käkben i samband med bisfosfonatmedicinering är detta i dag en känd läkemedelsbiverkan [9, 10]. Bisfosfonater används för att behandla multipelt myelom, skelettmetastaser och osteoporos, men även andra skelettrelaterade sjukdomstillstånd. Läkemedlet påverkar käkbenets remodelering genom att hämma de bennedbrytande cellerna, osteoklasterna och påverkar omsättningen i benvävnaden under lång tid då bisfosfonater ackumuleras i skelettet [11]. Bisfosfonatinducerad käkbensnekros definieras som blottat nekrotiskt käkben som inte läker ut inom åtta veckor hos patient som tidigare inte har genomgått strålbehandling mot huvud- och halsområdet och med pågående eller tidigare bisfosfonatbehandling [12]. Bisfosfonatinducerad osteonekros uppträder oftast i samband med någon typ av trauma mot vävnaden som till exempel tandextraktion, implantatinstallation eller protesskav, men kan också uppkomma utan känd orsak. Kliniskt karakteriseras tillståndet av blottat käkben. Hos en del patienter uppträder komplikationer i form av utbredd infektion, sekvesterbildning och käkfrakturer. Det finns i dagsläget en konsensus att bisfosfonatinducerad osteonekros ska behandlas konservativt i största möjliga utsträckning.

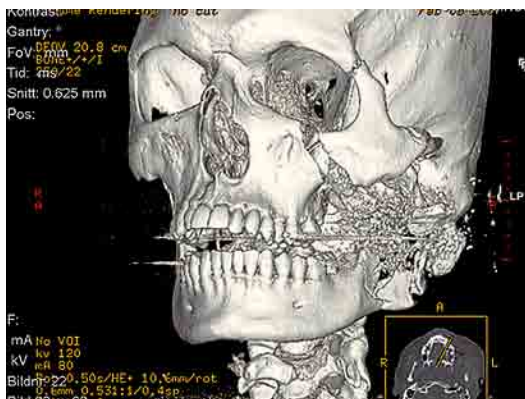
I dag finns få publicerade studier om bisfosfonatinducerad osteonekros på cellnivå och orsaken till varför tillståndet uppträder är inte klarlagd. Syftet med projektet är att öka kunskapen om de mekanismer som är involverade i patogenesen av bisfosfonatinducerad osteonekros men även att utveckla metoder för diagnostik. För att kunna karakterisera den cellulära aktiviteten i käkbenet bedrivs morfologiska studier och analys av skillnader i genuttryck för celler



Figur 3. 78-årig man med långvarig intravenös bisfosfonatbehandling på grund av multipelt myelom. Patienten har utvecklat en omfattande osteonekros på höger sida i överkäken.



Figur 4. Skelettscintigrafi med SPECT-CT på patienten i figur 3 visar ett i det närmaste helt upphävt upptag i höger maxilla in till medellinjen vilket tyder på nekros utan reparativ aktivitet. Scintigrafiska bilder: Doc Håkan Geijer, Röntgenkliniken, USÖ.



Figur 5. 3D-reformaterad datortomografi efter skottskada.

involverade i inflammationssvar och benremodellering i samband med bisfosfonatbehandling. Projektet involverar prekliniska och kliniska studier och bedrivs i samarbete med Avdelningen för biomaterialvetenskap, Institutionen för kliniska vetenskaper i Göteborg samt med avdelningen för käkkirurgi, Tandvården Mölnndals sjukhus.

På Käkkirurgiska kliniken, usö, bedrivs även ett utvecklingsarbete för att förbättra diagnostiken vid bisfosfonatinducerad osteonekros i ett samarbete med Röntgenkliniken på usö. Bland annat har en hybrid av skelettscintigrafi med SPECT (Single photon emission computed tomography) och CT – SPECT/CT använts för att med större säkerhet kunna definiera utbredningen av det nekrotiska området och påvisa lokaliseringen av gränzonen mellan nekrotiskt och vitalt ben (figur 3 och 4). Det finns ett stort behov av att utveckla metoder för att särskilja områden i ansiktsskelettet med aktiv benremodellering och vitalitet från områden med nekros, speciellt i de fall då det nekrotiska området har en omfattande utbredning och kräver andra åtgärder än konservativ behandling [13]. Skelettscintigrafi enbart kännetecknas av en hög sensitivitet med en samtidig låg specificitet. Med hjälp av denna hybridteknik kan man uppnå en ökad specificitet och större precision i diagnostiken än vid en konventionell scintigrafiundersökning [14].

REKONSTRUKTION AV DEFEKTER EFTER OMFATTANDE KÄK- ANSIKTSTRAUMA (Tomas Perryd)

Vid stora och omfattande substansförluster är en god 3D-planering av allra största vikt inför stundande rekonstruktionskirurgi. 3D-planeringen är ett essentiellt verktyg för att återskapandet av käkarnas ytterkonturer och vinklar ska bli så nära originalet som möjligt och för att rekonstruktionen av mjukvävnader, estetik och funktion ska kunna bli så optimal som möjligt.

Det presenterade fallet var en skottskada mot vänster sida av ansiktet med stora mjukdelsskador i kombination med komminuta maxill-zygomaticus- och mandibelfrakturer. Ramus mandibulae hade även en omfattande substansförlust (figur 5).

Primär kirurgi innefattade omfattande mjukvävnadsrevision samt rekonstruktion av yttre hörselgång, reposition av kvarvarande skelettdelar och osteosyntes med cerklage och bärande titanplattor. Mjukvävnadsläkningen efter den primära kirurgin var initialt god.

Dock uppstod sedermera oro-cutana fistlar på grund av infektion. I syfte att behandla infektionen avlägsnades osteosyntesmaterial och partiell mandibelresektion utfördes, innefattande ramus mandibulae och angulusområdet. Efter konsterad infektionsfrihet och sedvanlig planering i 3D-miljö rekonstruerades mandibeln med en fri

fibulalambå (figur 6). Dess kärl anastomoseras till kärl på halsen av plastikkirurg.

Sex månader postoperativt var läkningsförloppet helt komplikationsfritt. Fortsatta kontroller, bettfysiologisk behandling inkluderande gapträning är insatt. Framtida bettrehabilitering med implantat är planerad.



Figur 6. Panoramaröntgen efter rekonstruktion med fibulalambå.

REFERENSER

- Adell R, Svensson B, Bågenholm T. Dental rehabilitation in 101 primarily reconstructed jaws after segmental resections – Possibilities and problems. An 18-year study. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 395–402.
- Granström G, Tjellström A, Brånemark P-I, Fornander J. Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 334–43.
- Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: An analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 579–85.
- Granström G, Bergström K, Tjellström A, Brånemark P-I. A detailed analysis of titanium implants lost in irradiated tissues. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 653–62.
- Jacobsson M, Tjellström A, Thomsen P, Albrektsson T, Turesson I. Integration of titanium implants in irradiated bone: Histologic and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 337–40.
- Taylor TD, Worthington P. Osseointegrated implant rehabilitation of the previously irradiated mandible: Results of a limited trial at 3 to 7 years. *J Prosthet Dent* 1993; 69: 60–9.
- Colella G, Cannavale R, Pentenero M, Gandolfo S. Oral implants in radiated patients: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 616–22.
- Leiggenger C, Messo E, Thor A, Zeilhofer H-F, Hirsch J-M. A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 187–92.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115–7.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May; 62(5): 527–34.
- Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97(12): 2692–6.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 Mar; 65(3): 369–76.
- Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, Bedogni A. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2008 Jun 16 (Epub ahead of print).
- Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone Scintigraphy and SPECT/CT of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Nucl Med* 2008 Dec 17 (Epub ahead of print).

Odontologisk vetenskap fritt på nätet

www.tandlakartidningen.se

100 år

**TANDLÄKAR
TIDNINGEN**