
Nya ytmodifikationer av orala implantat

ANN WENNERBERG¹ & TOMAS ALBREKTSSON^{1,2}

New surface modifications of oral implants

Summary

New implant surfaces continue to attract interest from scientists, manufacturers, as well as from the implant market. New surface modifications are commonly related to variations in nanotopography, chemistry, and/or physical alterations. However, if one factor is altered, inevitably others may change as well – a nanocoat, for example, alters topography, but most likely, chemistry and possibly hydrophilicity will be altered as well. Thus, it is very difficult to know which individual factor will influence the biological response to the greatest extent.

Most surface modifications are still aimed at improving the implant incorporation into the bone, but some articles have been published on surface variations to improve soft tissue adherence and to establish antibacterial coats. Several studies report an improved healing capacity in *in vivo* experiments, but more studies are required to clarify the clinical relevance of such innovations.

Keywords: nanostructures, chemical modification, hydrophilicity, biocoat

Introduktion

Oral implantatbehandling fick sitt stora internationella genombrott i samband med den nu så berömda Torontokonferensen 1982. Praktiskt taget över en natt blev metoden allmänt accepterad som ett värdefullt terapival för många patienter i behov av bättre rehabilitering. Tidigt identifierades implantatets yta som en av flera faktorer som påverkar implantatets benintegration. Andra viktiga faktorer är implantatets material och design, patientens hälsa och den kirurgiska och protetiska tekniken (1). Under de första åren var den dominerande implantatyten svarvad, det vill säga den yta som efterlämnas när implantaten framställs med svarvning. Tydliga spår av skärverktyget syns (Fig. 1). Denna svarvningsprocess lämnar oftast en ganska slät yta, nämligen en medelhöjdsavvikelse på 0,1-1 μm (2). Under senare delen av 1980-talet började nya, råare ytmodifieringar dyka upp på marknaden, och dessa hävdades ge en snabbare och starkare benintegration. Framför allt var det plasmasprayade (TPS) och hydroxylapatit (HA) beklädda implantat som användes. Den senare ytmodifikationen gjorde inte bara implantaten betydligt mer råa utan ändrade också kemin så att samma sammansättning av kalciumfosfatkristaller fanns på implantatyten som i benvävnaden. Därigenom spekulerades det om att det till och med skulle vara möjligt att få en kemisk bindning mellan implantat och ben, vilket i så fall skulle ge omedelbar god primär stabilitet med möjlighet att förkorta behandlingstiden. Inom experimentella studier med djurmodeller visade sig också HA-beläggning ge en snabb benintegration, även om kemisk bindning aldrig kunde bevisas. Emellertid hade dessa två tidiga ytmodifikationer allvarliga brister: TPS-yten var troligen alltför rå och gav upphov till omfattande benresorption, medan HA-beläggningen var för tjock, cirka 40-50 μm , och bindningen mellan beläggning och kärnmaterial alltför svag, vilket ledde till att beläggningen lossnade och orsakade inflammation, benresorption och i många fall lossnande av implantatet. Paradoxalt nog hade det HA-klädda implantatets tjocklek varit en anledning, visserligen en falsk sådan, till dess

tidigare popularitet. Jämförande korttidsdjurstudier mellan titan- och HA-belagda implantat var sällan riktigt rättvisande eftersom de HA-klädda implantaten genom sin signifikant ökade tjocklek fick en bättre initial stabilitet, det vill säga man skulle inom en korrekt designad studie ha jämfört med något bredare titanimplantat. Tidiga versioner av såväl HA- som TPS-ytan drogs bort från marknaden eftersom de kliniska resultaten inte var bra. Nya ytor introducerades; framför allt var det yttopografin som ändrades, och moderat råa ytor blev dominerande under 1990-talet. Moderat råhet har definierats som en medelhöjdsavvikelse hos ytstrukturen med mellan 1 och 2 μm . Ytråheten var ofta skapad med hjälp av blästring, varvid olika blästermaterial användes, såsom korundum, sand och TiO_2 -partiklar. Senare kom även kombinationer av blästring och etsning. På så sätt kunde man få råhet i olika nivåer: blästerpartiklar slog in gropar i mikrometerstorlek medan etsningen skapade en överliggande finare råhet, små knottor i submikronivå. Även andra tekniker har använts. Anodisk oxidering är ett exempel på teknik som blivit kommersiellt framgångsrik. De stora implantatföretagen tillverkade samtliga implantatytor med moderat råhet framställda på något av ovan angivna sätt. Dessa ytor hjälpte till att ge en bättre stabilitet under inläkningen, och bättre kliniska resultat noterades, även om det sällan visades någon statistisk signifikans för stora patientmaterial när jämförelse gjordes med svarvade implantat. Däremot visade dessa moderata ytor bättre resultat för selekterade patienter med exempelvis dålig benmängd och bentäthet. Likaså hade de moderata ytorna bättre resultat jämfört med de tidigare svarvade ytorna för korta implantat, för posteriori placerade implantat, för maxillära implantat och för direktbelastade implantat.



Fig. 1. En svepelektronmikroskopbild av en svarvad (maskinbearbetad) yta. Spår lämnade av det skärande instrumentet är tydligt synliga.

Nya ytmodifikationer ämnade för förbättrad benvävnadsintegration

Utvecklingen av implantatytor har fortsatt, och de ytmodifikationer som idag kan anses vara nya innebär ofta att nanostrukturer har implementerats, antingen som beläggning eller som ett följdresultat till ytmodifikation i mikroskala. Koncentrationen på yttopografin är emellertid idag inte lika uttalad. Nya ytor innebär lika ofta att kemiska komponenter tillsätts eller att ökad vätbarhet eftersträvas.

Nanostrukturer

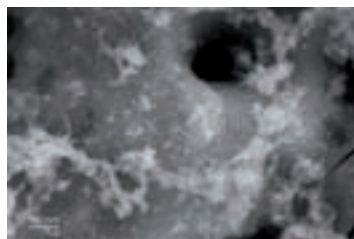
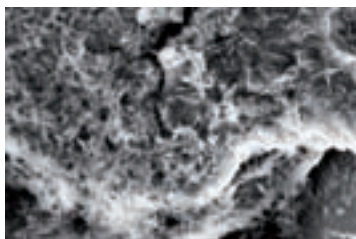
En hypotes är att nanostrukturer har funktion som vidhäftningsställen för proteiner. En mycket förenklad bild av benintegration är att omedelbart efter implantatinstallation fastnar trombocyter på ytan, tillväxtfaktorer och cytokiner frisläpps vilket aktiverar trombocyter i intilliggande benvävnad, och mesenkymala celler aktiveras till benbildande celler och rör sig mot implantatytan. Denna process är beroende av proteinretentionen på implantatytan. När de benbildande cellerna har etablerat sig på ytan utsöndrar de matrix där kalcium och fosfat utfälls, och kollagen och kalciumfosfatkristaller bildar omoget ben som så småningom mognar och remodeleras.

Beläggningar och nanorör

För att skapa extra retention för proteiner och därmed förstärka och påskynda benbildningen har olika metoder använts för att belägga implantat med nanostrukturer. *Sol-gel coating*, *discrete calcium deposition*, nanokristallin HA-beläggning och nanorör är några exempel. Sol-gel innebär att en lösning av kolloidala partiklar (sol) omvandlas till gelfas (gel), i denna gel sänks implantat ner, och implantaten torkas och värmebehandlas. Inom denna metod har både titan och HA-nanopartiklar använts. *Discrete calcium deposition* innebär att implantaten doppas i vätskelösning innehållande CaP, utfällning sker, och därefter värmebehandling. Nanokristallin

HA-beläggning framställs genom att H_3PO_3 och $Ca(NO_3)$ blandas, implantat doppas och HA fälls ut på ytan, följt av värmebehandling för att fästa beläggningen. Titanoxidnanorör framställs med elektrokemisk anodisation i vätefluorid och i fosforsyra (3).

Nanokristallin HA har inom många djurexperimentella studier använts för att belägga implantatytor. HA-partiklarna är små (ca 20 nm) och kan ha olika form (Fig. 2A, 2B). Liksom för den tidigare beskrivna HA-beläggningen förändrar denna teknik såväl nanostrukturen som ytkemin. På grund av att den nanokristallina beläggningen är så tunn och vidhäftningen till implantatet god är risken för att beläggningen skall lossna och orsaka instabilitet och möjligen implantatförlust betydligt mindre än som var fallet med de tidiga HA-beläggningarna. Flera experimentella djurstudier har visat ett förstärkt bensvar när nanokristallin HA har testats mot kontrollimplantat, i synnerhet när nanoHA har belagts på släta till minimalt råa implantat (Sa 0,1-1,0 μm) (4). Viss effekt har också kunnat påvisas när nanoHA har belagts på moderat råa ytor. Vissa andra studier har dock inte kunnat påvisa någon skillnad alls vad gäller biomekanisk retention (mätt med urvridning eller dragkrafter) och/eller mängd ben i kontakt med implantatyten (5). Nyligen publicerade arbeten har dock påvisat att dessa traditionella utvärderingstekniker möjligen kan vara för grova för att upptäcka biologiska skillnader orsakade av nanostrukturer. Med hjälp av hårdhetsmätningar, så kallad nanoindentation, av bentrabeklerna



Figur 2A. Fiberformade, ca 100 nm långa kalciumfosfatpartiklar belagda på en titanyta. (SEM-bild Fredrik Currie).

Figur 2B. Oregelbundet formade kalciumfosfatpartiklar belagda på en titanyta. (SEM-bild Fredrik Currie).

och undersökningar av olika genuttryck har det visat sig att nano-HA ger hårdare ben och uppreglering av exempelvis alkaliskt fosfatas, osteokalcin och kollagen, vilka alla är uttryck för pågående benbildningsprocess (6, 7).

Stabiliteten hos nanoHA-beläggningar under implantatets inläkning i ben har undersökts. Resultatet visar att partiklar lossnar under inläkning av implantatet och lämnar kroppen via urinen. Inget ansamlade av nanoHA-partiklar i hjärna eller thymus kunde påvisas i denna studie (8).

Kliniska undersökningar med ett implantat belagt med nano-HA, Nanotite (Biomet, Florida, USA), har publicerats med goda kliniska långtidsresultat (9). Problemet är emellertid svårigheten att utvärdera nanoytans eventuella betydelse för kliniskt lyckade resultat i avsaknad av adekvata kontrollstudier.

Nanostrukturer som resultat av ytbehandling; spontant formade nanostrukturer

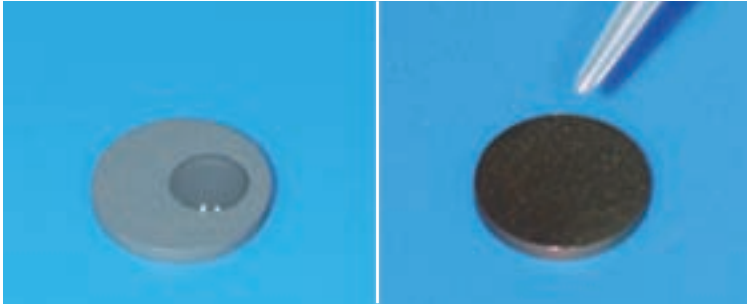
Med hjälp av svepelektronmikroskopi (SEM) och hög förstöringsgrad har vi upptäckt att flera av de nyligen lanserade och för närvarande mest sålda implantaten har nanostrukturer på sin yta, SLActive (Institut Straumann AG, Basel, Schweiz), NobelBiocare (Zürich, Schweiz), OsseoSpeed (Dentsply, Pennsylvania, USA) (10). Dessa nanostrukturer har spontanbildats under de olika ytmodifikationsprocesserna, varvid en omformning av det yttersta oxidlagret har skett. I en nyligen publicerad studie fann vi att nanostrukturer bildas som ett resultat av en etsprocess och närvaro av vätska (11). Flera djurexperiment påvisar bättre resultat med dessa ytor än med deras respektive föregångare. Från klinisk utgångspunkt är det vanskligt att bedöma nano-ytornas betydelse. Orala implantatytor tillverkas med flera olika ytändringar, som kan inkludera oxidtjocklek, mikroytoregelbundenheter, förstärkning med olika joner eller kemisk-fysisk modifikation, förutom att man har introducerat nanoytor. Det blir då närmast omöjligt att utvärdera betydelsen hos enskilda förändringar.

Kemisk modifikation

Titan är ett inert material. I syfte att göra materialet bioaktivt har olika joner inkorporerats i ytan. Termen "bioaktivitet" har från att varit definierad som en direkt kemisk bindning mellan implantat och vävnad nu kommit att definieras som att ett material framkallar biologisk aktivitet i de omkringliggande vävnaderna (12). Titanets bioaktivitet har i olika studier visat sig öka med exempelvis kalcium-, magnesium- och fluorjoner. Natriumhydroxidetsning plus värmebehandling har också hävdats ge ökad bioaktivitet. Kemisk modifikation påverkar ofta yttopografin och vice versa, vilket ofta gör det svårt att utvärdera om det är ytstrukturen eller ytkemin som orsakar ett starkare bensvar. Flera studier finns som kan styrka både yttopografins och kemins betydelse. Troligen finns dessutom betydande synergieffekter med kemisk och yttopografisk bearbetning av en implantatyta.

Vätbarhet

Titan är ett hydrofilt material med en kontaktvinkel i vatten på ca 50 grader. Nya implantatytor strävar mot så kallad superhydrofilitet, det vill säga en total vätbarhet (kontaktvinkel på mindre än 10 grader) (Fig. 3). Hypotesen är att vid total vätbarhet blir implantatet mycket snabbt täckt av blodproteiner som sedan styr den fortsatta benbildningen (se text ovan). Superhydrofilitet har skapats genom belysning med UV-ljus eller genom att ytorna görs mycket rena under skydd av kvävgas. Implantat behandlade med UV-ljus, vilka har konstaterats vara superhydrofila, har visat mera benbildning i kontakt med implantatytan än icke belysta implantat (13). En hypotes bakom dessa fynd är att vidhäftning av fibronektin underlättas. Fibronektin är ett extracellulärt glykoprotein, känt för att påverka celladhesion, proliferation och differentiering. På så sätt skulle den tidiga benläkningen kunna påskyndas. Dessa hydrofila ytor kan också sägas ha hög ytenergi.



Figur 3. Bilden till vänster visar en vattendroppe med en kontaktvinkel på cirka 45 grader på en titanyta, hydrofilt material. Bilden till höger visar att vattendroppen väter hela titanytan, superhydrofilt material.

Den mest kända kommersiella superhydrofila ytan är SLActive. SLActive framställs genom blåstring av implantatytan med korundpartiklar plus etsning i en blandning av salt och svavelsyra, följt av sköljning i vatten under skydd av kvävgas, varefter implantatet förvaras i natriumkloridlösning. SLActive har i flera studier visats ge en snabbare och starkare benläkning än sin föregångare SLA (14). Huruvida detta är ett resultat av vätkbarheten eller de ovan nämnda nanostrukturerna eller en kombination därav är ännu inte känt.

Vissa teoretiska fördelar till trots finns det ingen säker dokumentation om att kliniska resultat skulle påverkas av graden av ytenergi/hydrofilitet. TiUnite-implantat (Nobel Biocare, Zürich, Schweiz) ändrade sin ytenergi i hydrofobisk riktning omkring 2005. Sannolikt var detta inte planerat av företaget; ändringen uppträdde efter det att man introducerat en ny förpackning för implantatet. Det finns inga tecken som tyder på att senare batcher av TiUnite med mer hydrofoba ytor skulle ge sämre kliniska resultat än tidigare batcher med mer hydrofila ytor. Den implantattyp där man medvetet sökt öka hydrofiliteten, SLActive (Straumann, Zürich, Schweiz), har heller inte kunnat uppvisa signifikant förbättrade kliniska resultat i jämförelse med dess föregångare SLA med lägre ytenergi (15). Vid 3-årsuppföljningen fanns i varje fall inga klara belägg för några skillnader beträffande kliniskt lyckade resultat mellan dessa implantattyper, utan bägge föreföll ge bra kliniskt resultat.

Biokemiska beläggningar

Vid försök att härma biologiska läkprocesser försöker man använda vissa substanser som påskyndar och förstärker vävnadintegrationen av ett implantat. Dessa substanser, ofta proteiner, har använts för att belägga implantatytor. Nedan följer en kort beskrivning av några av de vanligaste biobeläggningarna.

Proteiner

BMP (Bone morphogenic proteins): omkring 20 olika BMP har identifierats, och de har en väl dokumenterad funktion i benbildningsprocessen. Speciellt BMP-2 har använts för att belägga implantat. Forskningsresultaten varierar och entydiga resultat som påvisar positiv effekt inom implantatbehandlingar saknas.

Fibronektin har inom några djurexperimentella studier visat sig påskynda beninläkning.

Kollagen typ 1 är det dominerande proteinet i benvävnad och påverkar celldifferentieringen. Flera djurstudier finns som påvisar positiv effekt med kollagenbeläggning, men också flera studier som inte funnit någon effekt alls. Liknade resultat har konstaterats för RGD-peptid och laminin.

Polysackarider

Polysackarider har använts som egna beläggningar eller i kombination med andra. Syftet är att påskynda läkningsprocessen men även att beläggningarna skall fungera som bas för läkemedelsutsondring. Polysackarider är i förhållande till proteiner billiga och har dessutom en bättre stabilitet på implantatytan, vilket senare gör att deras verkningstid är längre. En omfattande systematisk översikt har publicerats av Gurzawska *et al.* (16).

Läkemedel

Förutom polysackarider har nanorör och olika polymerer ofta använts som bärare av läkemedel. Ett exempel är bisfosfonater som minskar osteoklasters aktivitet och därmed minskar bennedbrytningen.

Flera djurstudier finns som visar bättre benintegration med bisfosfonatbelagda implantat än kontrollimplantat utan beläggning. Även en klinisk studie omfattande 16 patienter visar lovande resultat om än med kort uppföljningstid, 6 månader (17). Eftersom dessa implantat minskar osteoklastaktiviteten är en hypotes att de skulle ge mindre benresorption än icke behandlade implantat. Det finns emellertid kvarvarande osäkerheter, trots att mängden bisfosfonat är mycket liten vid beläggning av implantaten. Bland annat vet vi inte om eventuella långtidsbiverkningar av störningar i jämvikten bennybildning/benresorption kan uppkomma, och därtill finns en viss osäkerhet vad gäller potentiellt läckage av läkemedlet, som åtminstone vid oral/parenteral administration visats ge upphov till biverkningar i form av bennekroser.

Ytmodifikationer ämnade för förbättrad mjukvävnadsintegration

Än så länge är det framför allt kring implantatets ytegenskaper och dess påverkan på benintegrationen som forskningen koncentrerats. Men skulle det vara möjligt att även få en verklig mjukvävnadsintegration med hjälp av att optimera distansytan eller ytan på brokonstruktionen skulle det kunna finnas möjlighet att ytterligare förbättra kliniska implantatbehandlingar. Teoretiskt skulle benresorptionen kunna minskas och frisk slemhinna lättare kunna bevaras. NanoHA, laminin och nano-TiO₂-beläggningar är alla exempel på beläggningar som har använts för att försöka skapa en direkt kontakt mellan biomaterialet och mjukvävnad. Än så länge saknas *in vivo*-resultat som kunnat påvisa hemidesomosomer i gränsytan, vilket skulle ha varit vetenskapliga bevis för verklig mjukvävnadsintegration.

Antibakteriella beläggningar

I syfte att förebygga eller behandla infektion som kan uppkomma på grund av förekomst av patogena mikrober på implantatyten har

olika ytbehandlingar provats. HA med tillsatta fluorjoner, titanoxid med silverjoner, klorhexidin tillsatt i polysackaridbeläggning och UV-belysning av titan är alla exempel på ytmodifieringar som påvisats ha antibakteriell effekt. De flesta studier har gjorts *in vitro*, betydligt färre *in vivo*. Om någon eller några av dessa metoder också kommer att ha klinisk relevans återstår att se.

Konklusion

Nya implantatytter fortsätter att röna stort intresse. Nya ytor innebär ofta förändringar i nanotopografin, i ytkemin och i ytfysik. Många tekniker som avser att påverka en av dessa ytegenskaper påverkar i själva verket alla tre. Detta gör att det ofta är svårt att fastställa vilken faktor som påverkar det biologiska svaret mest. Ofta kan effekt påvisas *in vivo*, men för att avgöra den kliniska relevansen måste fler kliniska studier genomföras.

REFERENSER

1. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52: 155-170.
2. Albrektsson T, Wennerberg, A. Oral Implant Surfaces. Part 1. A review focussing on topographical and chemical properties of different surfaces and *in vivo* responses to them. *Int J Prosthodont* 2004;17:536-543.
3. Sul YT. Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced *in vivo* bone response to TiO₂ nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants. *Int J Nanomedicine* 2010;15:87-100.
4. Meirelles L, Arvidsson A, Andersson M, Kjellin P, Albrektsson T, Wennerberg A. Nano hydroxyapatite structures influence early bone formation. *J Biomed Mater Res* 2008;87:299-307.

5. Svanborg LM, Hoffman M, Andersson M, Currie F, Kjellin P, Wennerberg A. The effect of hydroxyapatite nanocrystals on early bone formation surrounding dental implants. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 2011;40:308-315.
6. Jimbo R, Coelho PG, Bryington M, Baldassarri M, Tovar N, Currie F, Hayashi M, Andersson M, Ono D, Vandeweghe S, Wennerberg A. Nano Hydroxyapatite-coated Implants Improve Bone Nanomechanical Properties. *J Dent Res* 2012;91:1172-1177.
7. Jimbo R, Xue Y, Hayashi M, Schwartz-Filho HO, Andersson M, Mustafa K, Wennerberg A. Genetic Responses to Nanostructured Calcium-phosphate-coated implants. *J Dent Res* 2011;90:1422-1427.
8. Wennerberg A, Jimbo R, Allard S, Skarnemark G, Andersson M. In vivo stability of hydroxyapatite nanoparticles coated on titanium implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011 Nov;26:1161-1166.
9. Östman PO, Wennerberg A, Ekestubbe A, Albrektsson T. Immediate occlusal loading of NanoTite TN Tapered Implants: A Prospective 1-year clinical and radiographic study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012 EPub ahead of print.
10. Wennerberg A, Albrektsson T. On implant surfaces. A review of current knowledge and opinions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25:63-74.
11. Wennerberg A, Svanborg Melin L, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:203-209.
12. Williams DF. *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool: Liverpool University Press; 1999.
13. Hirakawa Y, Jimbo R, Shibata Y, Watanabe I, Wennerberg A, Sawase T. Accelerated bone formation on photo-induced hydrophilic titanium implants: an experimental study in the dog mandible. *Clin Oral Implants Research* 2012, Jan 17 EPub ahead of print.
14. Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:233-241.
15. Wennerberg A, Galli S, Albrektsson T. Current knowledge of the SLActive surface. *Open access Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. Dove Press 2011;3:59-67.

16. Gurzawska K, Svava R, Jorgensen NR, Gotfredsen K. Nanocoating of titanium implant surfaces with organic molecules. Polysaccharides including glycosaminoglycans. *J Biomed Nanotechnol* 2012;8:1012-1024.
17. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012;50:1148-1151.