



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITÀ  
PUBBLICA, SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Dottorato di Ricerca in Scienze della salute e dell'ambiente  
Curriculum Medicina Traslazionale  
XXXV ciclo

***PERIMPLANTITE: PREDICIBILITÀ DELLE TERAPIE  
IMPLANTARI, DIAGNOSI PRECOCE DELLA  
PATOLOGIA, TRATTAMENTO ED ALTERNATIVE  
TERAPEUTICHE***

SSD MED/28

Dottorando

**Dott. Gianluca Botticelli**

Coordinatore del corso

**Prof.ssa Maria Grazia Cifone**

Tutor

**Prof. Roberto Gatto**

**a.a. 2021/2022**

# INDICE

GRAPHICAL ABSTRACT .....	1
INTRODUZIONE .....	2
CAPITOLO I .....	4
1. LA MALATTIA PERIMPLANTARE .....	4
1.1 TESSUTO OSSEO ED OSTEOINTEGRAZIONE.....	4
1.2 OSTEOINTEGRAZIONE IN AMBITO IMPLANTARE.....	6
1.3 LA PERIMPLANTITE .....	10
1.4 MUCOSITE PERIMPLANTARE .....	21
1.5 EZIOLOGIA NON BATTERICA: RESIDUI METALLICI.....	41
1.6 SEQUENZA CHIRURGICA DELLA PREPARAZIONE DEL SITO IMPLANTARE ...	45
1.7 APPROCCIO CHIRURGICO IMPLANTARE GUIDATO .....	48
1.8 CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....	49
CAPITOLO II.....	75
2. PROCESSO DI GUARIGIONE ED ENZIMI DEGRADANTI LA MATRICE .....	75
2.1 ENZIMI DEGRADANTI LA MATRICE .....	78
2.2 METALLOPROTEASI DELLA MATRICE (MMP).....	79
2.3 FONTI DI PROTEASI.....	83
2.4 AUMENTO DELL'ATTIVITÀ PROTEASICA COME MARKER DI MANCATA GUARIGIONE .....	83
2.5 REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE E DELL'ATTIVAZIONE DELLE MMP .....	84
2.6 METODI USATI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ATTIVITÀ PROTEASICA ....	85
2.7 VALUTAZIONE CLINICA .....	86
2.8 TEST DIAGNOSTICO PER LA PREVENZIONE DELLA PARODONTITE E PERIMPLANTITE .....	88
2.9 METODOLOGIA DI INDAGINE PARODONTALE TRADIZIONALE.....	89
2.10 IMPLANT SAFE - Test diagnostico precoce della degenerazione tissutale.....	91
2.11 CONTROLLO DELL'AMMP-8 AUMENTA LA DURATA DEGLI IMPIANTI: IMPLANT SAFE RAPID TEST .....	92
2.13 CONTROLLO PROFESSIONALE DELLO STATO DEL TESSUTO PERIMPLANTARE E OPZIONI DI TRATTAMENTO .....	93
2.14 CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....	99
CAPITOLO III .....	113
3. IL TRATTAMENTO DELLA PERIMPLANTITE.....	113
3.1 TRATTAMENTO DELLA PERIMPLANTITE: PRINCIPI DI MIGLIORAMENTO E RISOLUZIONE.....	115
3.2 APPROCCI TERAPEUTICI PER LE MALATTIE PERIMPLANTARI .....	115

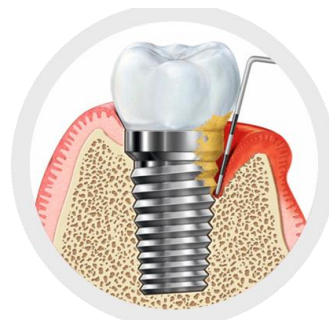
<b>3.3 TERAPIA DELLE MUCOSITI PERIMPLANTARI: INTERVENTO PROFESSIONALE .....</b>	<b>120</b>
<b>3.4 TERAPIA DELLE MUCOSITI PERI-IMPLANTARI: INTERVENTI DI IGIENE ORALE DOMICILIARE.....</b>	<b>134</b>
<b>3.6 NUOVI METODI DI DECONTAMINAZIONE: L'X IMPLANT .....</b>	<b>137</b>
<b>CAPITOLO IV .....</b>	<b>156</b>
<b>4. IMPIANTI ULTRASHORTS NELLA RIABILITAZIONE DELLE ARCADE DENTARIE ATROFICHE.....</b>	<b>156</b>
<b>4.1 IL PROCESSO DI ATROFIA DELLE OSSA MASCELLARI.....</b>	<b>156</b>
<b>4.2 CLASSIFICAZIONE DELLE ATROFIE DEI MASCELLARI .....</b>	<b>158</b>
<b>4.3 CLASSIFICAZIONE DELLE ATROFIE VS TRATTAMENTI .....</b>	<b>163</b>
<b>4.4 SHORT IMPLANT .....</b>	<b>164</b>
<b>4.5 ULTRASHORTS IMPLANTS .....</b>	<b>165</b>
<b>4.6 CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....</b>	<b>171</b>
<b>4.7 ULTRASHORT IMPLANT IN THE UPPER JAW, AN ALTERNATIVE THERAPEUTIC PROCEDURE AFTER THE FAILURE OF THE SINUS LIFT: A CASE REPORT .....</b>	<b>182</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>199</b>

## GRAPHICAL ABSTRACT

### *PERIMPLANTITE: PREDICIBILITÀ DELLE TERAPIE IMPLANTARI, DIAGNOSI PRECOCE DELLA PATOLOGIA, TRATTAMENTO ED ALTERNATIVE TERAPEUTICHE*

#### PERIMPLANTITE

- Biofilm correlata
- Non biofilm correlata



#### PREVENZIONE PRIMARIA

- Processo di guarigione
- Metalloproteinasi VIII
- Diagnosi Precoce - Implant safe test



#### PREVENZIONE SECONDARIA

- Trattamento Perimplantite
- X-Implant



#### ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

- Impianti Ultrashorts



## INTRODUZIONE

La riabilitazione implanto-protetica rappresenta un'opzione terapeutica ampiamente riconosciuta dalla comunità scientifica come trattamento delle edentulie parziali e totali. I protocolli chirurgici in uso per l'inserimento implantare sono molteplici e variano a seconda delle esigenze e delle caratteristiche anatomiche del paziente.

Lo stato di salute dell'impianto all'interno della cavità orale dipende dallo stato dei tessuti parodontali duri e molli di supporto.

La perimplantite, patologia infiammatoria cronica a carico dei tessuti perimplantari, è la principale causa che determina l'insuccesso della riabilitazione implanto-protetica.

Questo percorso di dottorato ha analizzato la malattia perimplantare nell'ottica della prevenzione della patologia stessa.

Lo studio in primis si è focalizzato sull'eziopatogenesi e sull'evoluzione clinica della patologia. La principale causa della patologia è rappresentata dal Biofilm batterico, che promuove danno clinico progressivo e radiologicamente apprezzabile nei tessuti parodontali che supportano la fixture implantare. La risposta infiammatoria cronica generata determina il progressivo riassorbimento dei tessuti parodontali di sostegno. Particolare attenzione è stata data anche ai fattori non biofilm correlati nella genesi della patologia: è stata analizzata la risposta infiammatoria dell'organismo ai residui metallici, derivati dalla procedura chirurgica di preparazione del sito implantare, che determinano l'osteolisi asettica dei tessuti perimplantari.

In relazione alla prevenzione primaria della patologia, è stato studiato il processo di guarigione nel cavo orale e soprattutto gli enzimi coinvolti nel processo di rimodellamento della matrice. In particolare, l'attenzione si è focalizzata sulla Metalloproteasi VIII in quanto è indice di danno parodontale - perimplantare precoce e rilevabile in un arco temporale antecedente la presentazione clinica di segni e sintomi. In questo senso abbiamo studiato l'efficacia del Test di screening precoce Implant Safe con l'obiettivo di individuare precocemente impianti dentali "potenzialmente malati" ed avviare preventivamente gli opportuni protocolli di igiene orale professionale in associazione all'educazione del paziente in relazione a corrette procedure di igiene orale domiciliare.

In relazione alla prevenzione secondaria della patologia, abbiamo approfondito lo studio sulle varie tecniche di decontaminazione del sito implantare già affetto dalla patologia perimplantare. Lo scopo della prevenzione secondaria è attuare procedure operative in grado di decontaminare il sito implantare e rallentare il patologico riassorbimento dei tessuti perimplantari di supporto. I metodi di decontaminazione tradizionali comprendono mezzi meccanici come curette, apparecchi ultrasonici, spazzolini in titanio, sabbiatura ad aria, mezzi elettromeccanici come la terapia elettrolitica, laser, terapia fotodinamica e mezzi di decontaminazione chimici, come antisettici e antibiotici.

Lo studio si è posto come obiettivo quello di valutare, in vitro, l'efficacia di un innovativo macchinario X Implant che, attraverso la corrente elettrica alternata a bassa frequenza, rimuove il biofilm batterico adeso sulla fixture implantare.

Infine, lo studio si è incentrato sulle alternative terapeutiche che il clinico può offrire al paziente caratterizzato da grave atrofia dei mascellari. L'atrofia marcata dei mascellari può essere il risultato di un fisiologico riassorbimento o di un precedente episodio di malattia perimplantare, con perdita dell'impianto e del relativo osso di supporto, o di un fallimento di tecniche rigenerative ossee a seguito di un'estrazione dentale.

A tale scopo l'oggetto d'indagine è stato l'impianto ultrashort, utilizzato sia in riabilitazioni full arch in mandibole fortemente atrofiche che, come presidio riabilitativo in edentulie, singole associate a forte atrofia.

# CAPITOLO I

## 1. LA MALATTIA PERIMPLANTARE

### 1.1 TESSUTO OSSEO ED OSTEOINTEGRAZIONE

Il tessuto osseo è un tessuto connettivo che si identifica fisicamente per la combinazione tra sostanza inorganica e sostanza organica, unite a formare una sostanza fondamentale amorfa.

I componenti della parte organica sono osseina e osteomucoide (una glicoproteina). Nella sostanza inorganica, che costituisce circa il 60-70% della massa totale ossea, si trovano:

- fosfato di calcio (86%)
- carbonato di calcio (12%)
- fosfato di magnesio (1.5%)
- fluoruro di calcio (0.5%)
- ossido di ferro (in tracce)

Elasticità e resistenza alla trazione sono fornite dalla componente organica, rigidità e durezza da quella minerale (per l'importante presenza dell'idrossiapatite): tali caratteristiche rendono il tessuto ideale per funzioni strutturali e di sostegno.

Dal punto di vista meccanico, un aumento del contenuto minerale rende l'osso fragile e friabile; una diminuzione lo rende più tenero e deformabile.

Si possono presentare due tipi di struttura, *lamellare* e *non lamellare*, entrambi dotati di cellule ossee e di sostanza fondamentale, orientati però in maniera precisa solo nel primo tipo.

La gran parte delle ossa del corpo umano sono costituite da tessuto lamellare: l'organizzazione è in più lamelle ossee, le quali hanno una parte organizzata in fibrille collagene parallele e con disposizione in strati concentrici sovrapposti; la parte libera è in sostanza amorfa, mentre una sostanza cementante ha lo scopo di saldare le lamelle fra loro.

Il rimodellamento dell'osso a lamelle concentriche (a partire dalla pubertà), sia nell'osso compatto che in quello spugnoso, porta alla formazione di una struttura sempre lamellare ma discontinua, con frammenti incastrati fra loro e detti osteoni (un canale di Havers li percorre al centro).

Le lamine ossee, costituite da lamelle sovrapposte, danno origine al tessuto spugnoso; il compatto si origina invece dall'unione di più lamelle e presenta dei canali non orientati con vasi o tessuto connettivo. L'osso mascellare è circondato esternamente dal periostio, al di sotto del quale si trova osso corticale compatto. Internamente si ha invece osso spugnoso, il cui orientamento, al contrario del corticale, "varia al variare della funzione".

Osteoblasti, osteociti e osteoclasti sono le cellule del tessuto osseo: mentre le prime due appartengono alla linea delle cellule osteoprogenitrici (mesenchimali), gli osteoclasti discendono dai preosteoclasti, imparentati coi monociti.

Le cellule osteoprogenitrici sono presenti specialmente durante l'accrescimento (in misura minore nell'adulto), in quanto producono fattori di crescita e di differenziamento; dalla loro differenziazione hanno origine gli osteoblasti.

Gli osteoblasti si occupano della sintesi della sostanza intercellulare organica e prendono parte alla calcificazione (produzione di osteonectina e osteocalcina), essendo dotati di molti ribosomi e di un apparato di Golgi voluminoso; si appiattiscono sulle superfici ossee in via di sviluppo a formare lamine; partecipano al riassorbimento per via indiretta tramite stimolazione degli osteoclasti (produzione di TGF- $\beta$  e BMPs), per via diretta attraverso la secrezione di enzimi proteolitici come la collagenasi.

Gli osteociti costituiscono parte degli strati ossei depositati e concorrono al mantenimento dell'osso maturo, in quanto sono osteoblasti che hanno terminato il loro. Sono anche dotati di prolungamenti ramificati e disposti nelle lacune e nei canalicoli ossei, un sistema ramificato di cavità comunicanti dove avvengono gli scambi metabolici e gassosi.

Al riassorbimento osseo sono adibiti gli osteoclasti, di dimensioni più grandi rispetto agli altri due tipi di cellule, plurinucleati e ricchi di ribosomi e lisosomi; essi liberano infatti idrolasi acide per la dissociazione dei sali minerali e la distruzione delle fibre collagene; insieme ad osteoblasti ed osteociti contribuiscono allo scambio di calcio tra osso e sangue, oltre a prendere parte al rimodellamento osseo con gli osteoblasti; la loro azione viene regolata da paratormone e calcitonina (mantengono l'equilibrio della calcemia).

Nel tessuto osseo è necessario un continuo bilanciamento tra l'attività di deposizione e di riassorbimento, al fine di mantenere costante la massa ossea e di ottimizzare le prestazioni dal punto di vista del carico.



## **1.2 OSTEOINTEGRAZIONE IN AMBITO IMPLANTARE**

### ***L'origine del concetto e l'innovazione della scuola svedese di Brånemark.***

Il campo della riabilitazione di pazienti edentuli è stato arricchito dall'innovazione introdotta, a metà Novecento, dal Professor Brånemark, il quale ha avuto il merito di elaborare una metodica implantare basata su criteri ben definiti e su previsioni affidabili.

Alla scuola svedese si deve la nascita del concetto di osteointegrazione, definita come "l'unione strutturale e funzionale diretta fra osso vitale e superficie di un impianto sottoposto a carico" (Brånemark, 1985).

Nei primi anni '60 è stata studiata la risposta dell'osso midollare ai traumi e alle manovre clinico-chirurgiche: tre decenni di ricerca e di sviluppo, consistenti in studi clinici e laboratorio, hanno permesso di stabilire una tecnica implantologica "in grado di sostituire i denti naturali mancanti con elementi analoghi alle radici dentarie".

La scoperta che ha portato alla definizione dell'osteointegrazione consistette in uno studio dell'osso mediante microscopia ottica in vivo: si incorporò una camera ottica metallica, in titanio, nella tibia di un coniglio.

Dopo l'osservazione della rigenerazione conseguente a difetti ossei indotti, si andò a rimuovere la camera e si notò che essa si era "incorporata" nell'osso. Vi era inoltre una perfetta adesione tra il tessuto apposto e le irregolarità della superficie titanica.

Gli esperimenti successivi portarono alla realizzazione di impianti dentali, le viti in titanio e si verificò che in esse non avveniva osteofibrointegrazione o riassorbimento osseo. Era palese l'affinità dell'osso nei confronti del titanio e dello strato di ossido che si forma sulla sua superficie, più che per altri metalli fino a prima utilizzati. Legami diversi, come le forze di van der Waals, i legami a idrogeno e i legami chimici locali, hanno la capacità di unire le biomolecole allo strato di TiO<sub>2</sub> nel caso di appropriati trattamenti. Gli impianti osteointegrati, fin dalle prime indagini, mostrarono risultati promettenti anche in pazienti parzialmente o totalmente edentuli sebbene oggi la sperimentazione sui risultati a lungo termine non sia ancora terminata.

Per quanto concerne l'applicazione del *carico*, se l'impianto viene sottoposto ad uno stress precoce, si rischia di causarne la mobilità, provocando l'interposizione di uno strato fibroso peri implantare.

L'apposizione di nuovo osso con conseguente guarigione richiede dei tempi minimi di attesa definiti dallo stesso Brånemark:

- 4 mesi per la mandibola
- 6 per la mascella

La metodica svedese ha definito un modello di distribuzione dello stress equilibrato e accettabile sotto il punto di vista biologico, favorendo una corretta spartizione dei carichi occlusali sull'osso che circonda il sito dell'innesto, onde evitare di fare pressione su zone non desiderate.

Anche i controlli regolari e un'adeguata igiene orale contribuiscono ad evitare il fallimento del processo osteointegrativo.

### 1.2.1 DESCRIZIONE DEL PROCESSO OSTEOINTEGRATIVO

Il processo di osteointegrazione (Fig.1-2) su di una superficie implantare comprende delle fasi abbastanza complesse ed il coinvolgimento di molteplici fattori (tra i più importanti la microstruttura e la chimica superficiali), i quali influiscono sul risultato sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

Gli studi di Osborn e Newsley hanno mostrato che la neoformazione ossea avviene attraverso due fenomeni:

- osteogenesi a distanza
- osteogenesi da contatto

Nell'osteogenesi a distanza la deposizione da parte degli osteoblasti e la successiva mineralizzazione avviene in una direzione che va dalla periferia verso l'impianto, ossia l'osso va a circondare gradualmente la vite.

Nell'osteogenesi da contatto si verifica un'osteointegrazione in direzione opposta, dall'impianto alla periferia.

L'apposizione di nuovo osso esige un continuo richiamo di cellule dall'osso e dal circolo sanguigno verso l'impianto, dato che gli osteoblasti, dopo il differenziamento, sono solo in grado di produrre osso per apposizione. Una volta che essi si sono polarizzati, producono proteine ECM, specialmente collagene, con lo scopo di dare una struttura precisa all'interfaccia osso- impianto, che, dopo la calcificazione, si tramuta in matrice osteoide e infine in tessuto osseo.

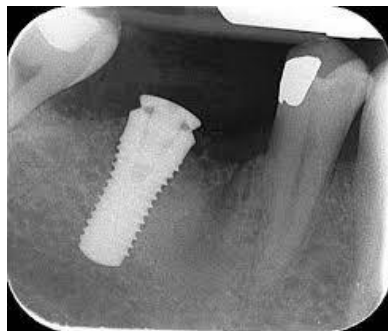
L'osteointegrazione è legata anche ai concetti di *osteoiduzione* e *osteococonduzione*:

- Osteoiduzione: è la stimolazione delle cellule osteoprogenitrici alla differenziazione osteoblastica, fenomeno che induce l'osteogenesi.

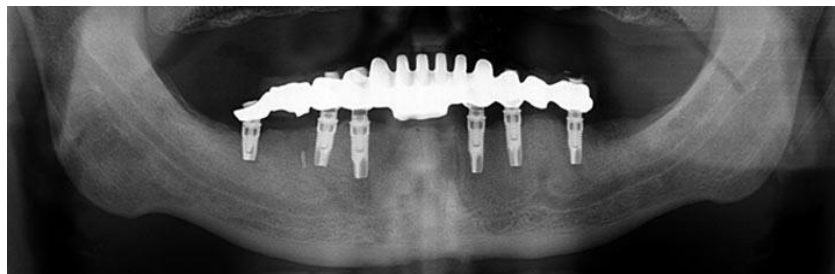
- Osteoconduzione: riguarda invece la crescita dell'osso su di una superficie, implica dunque l'esistenza di superfici più o meno osteoconduttive, ossia in grado di favorire meglio o peggio l'adesione e l'adattamento delle cellule al sito implantare.

Si vede come l'ancoraggio diretto (l'osteointegrazione) tra impianto e nuovo osso, se si mantiene con successo e senza interposizione di tessuto fibroso (al contrario, l'osteofibrointegrazione comporta reazioni infiammatorie, riassorbimento osseo e fallimento dell'impianto), non sia altro che il risultato concreto di una precedente osteoinduzione e osteoconduzione.

Affinché l'osteointegrazione avvenga nel modo più corretto e soddisfacente possibile, si sono sviluppati diversi trattamenti superficiali, che consentono di irruvidire la superficie: si preferiscono superfici rugose alle lisce perché assorbono di più le biomolecole coinvolte nei processi sopra descritti, favoriscono di più la differenziazione degli osteoblasti, aumentano la sintesi di ECM e incrementano l'aggregazione delle piastrine.



**Fig.1:** Osteointegrazione impianto singolo



**Fig.2:** Osteointegrazione di 6 impianti, progetto protesico ALL ON SIX

### 1.2.2 SUCCESSO IMPLANTARE

Il successo di un impianto può essere decretato in seguito al soddisfacimento di determinate condizioni:

- le funzioni fonetica, estetica e masticatoria migliorano;
- l'impianto sotto carico risulta funzionale per almeno cinque anni, ossia non provoca dolore ed è clinicamente stabile;
- il parodonto è clinicamente stabile e non sanguina;
- non si riscontra, dal punto di vista radiologico, nessun aumento della distruzione ossea; la perdita di osso non comprende ovviamente l'atrofia fisiologica che si può verificare come in tutte le protesi convenzionali;
- non si ha radiotrasparenza (limitata capacità di attenuazione dei raggi X);
- la salute del paziente non viene alterata.

### 1.2.3 INSUCCESSO IMPLANTARE

I fattori di insuccesso in campo implantare non presentano differenze tra i due sessi e, al contrario di quello che si potrebbe pensare, non sono così strettamente correlati all'età:

- ❖ sede errata per l'impianto, senza osservare le dovute controindicazioni
- ❖ scelta non appropriata del tipo di impianto, per quello che concerne la
- ❖ forma e il materiale
- ❖ inserimento non buono (tecnica chirurgica sbagliata), con conseguenze intraoperatorie e post-operatorie
- ❖ mancata immobilizzazione o infezione dopo l'operazione
- ❖ carico eccessivo oppure carico insufficiente, entrambi non favorevoli all'osteointegrazione
- ❖ quantità o qualità ossea (es. osteoporosi) non appropriate
- ❖ complicanze di salute nel paziente e scarsa igiene orale

I sintomi principali che compaiono in conseguenza al fallimento di un impianto sono:

- mobilità (già durante il primo anno)
- formazione di tasche e infezione (le tasche accolgono infatti la carica batterica)
- dolore da compressione
- distruzione dell'osso
- osteite
- disturbi della sensibilità
- parti di impianto scoperte

– sinusite mascellare

Più l'impianto è mobile, più profonde sono le tasche che si formano e più aggressiva risulta dunque la reazione infiammatoria. Si viene a creare una sorta di "circolo vizioso" tra mobilità, demineralizzazione e riassorbimento osseo.

L'insuccesso immediato è legato alla distruzione rapida del contatto tra osso e innesto, tale da creare subito la mobilità dell'impianto.

L'insuccesso tardivo è legato all'avanzare del riassorbimento osseo, alla profondità dell'inserimento nell'osso, all'inadeguatezza del tessuto o della superficie di partenza, e provoca mobilità solo dopo alcuni anni.

In una situazione ideale, non si dovrebbe verificare né mobilità immediata, né tardiva, ed è auspicabile una prevenzione da infezioni dell'ambiente attorno all'impianto (perimplantiti (Fig.3)), che purtroppo si rivelano più frequenti negli impianti a superficie ruvida, maggiormente diffusi per le loro proprietà osteoconduttive.



**Fig.3** Impianto in perimplantite: è visibile nell'RX un riassorbimento osseo interprossimale tra i due elementi dentari che è la conseguenza della formazione di una tasca parodontale.

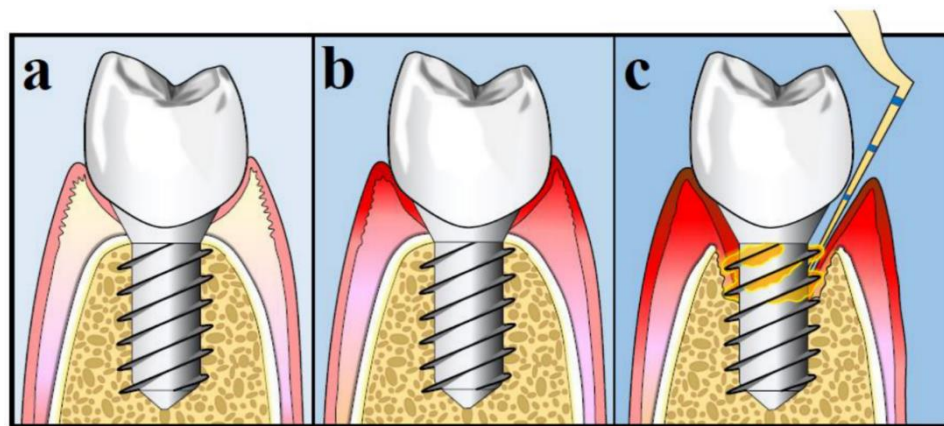
### **1.3 LA PERIMPLANTITE**

Nell'ambito nel posizionamento implantare, una delle sfide che i clinici devono affrontare è quella di garantire la stabilità a lungo termine della riabilitazione. Se nel breve periodo la stabilità primaria e l'osteointegrazione fanno da protagonisti per un successo immediato, dopo i primi mesi ed anni la perimplantite risulta essere la principale causa di fallimento implantare.

Nell'ottica del paziente, dopo un investimento in termini biologici ed economici, perdere un impianto può essere devastante, ed è quindi dovere del clinico fare sì che questo non avvenga, partendo dalla selezione del paziente fino ad arrivare alle corrette pratiche di esecuzione dell'intervento e al follow-up. Un'analisi accurata di questa malattia, dei suoi meccanismi eziopatogenetici e delle possibilità per prevenirla e trattarla sono quindi centrali nell'ambito della chirurgia implantoprotesica.

### 1.3.1 DEFINIZIONE

La perimplantite è una malattia infiammatoria che colpisce i tessuti adiacenti ad un impianto dentale, in particolare la gengiva e l'osso alveolare. Oltre ai classici sintomi dell'infiammazione (rossore, calore, gonfiore, dolore), propri anche della mucosite perimplantare, è il riassorbimento osseo visibile radiograficamente e rilevabile per mezzo di una sonda ciò che davvero contraddistingue questa patologia. Insieme, perimplantite e mucosite perimplantare vanno a formare il gruppo delle malattie perimplantari (**Fig.4**).



**Fig.4:** Rappresentazione schematica di un impianto sano (A), lo stesso impianto colpito da mucosite perimplantare (B), e di nuovo lo stesso impianto con perimplantite in atto (C). Notare l'accumulo di batteri sulle spire e la profondità al sondaggio aumentata in (C), mentre l'infiammazione è presente sia in (B) che in (C).

Il metodo più utilizzato in clinica per stabilire se c'è o meno infiammazione tissutale, oltre all'analisi visiva, è la valutazione del bleeding on probing (BOP), ovvero il sanguinamento all'inserimento di una sonda parodontale nel solco gengivale. A differenza di quanto accade nella malattia parodontale, nelle perimplantiti e nelle mucositi perimplantari è di frequente riscontro anche la suppurazione al sondaggio. Nelle radiografie, invece, viene valutata l'evoluzione nel tempo del livello di osso

rispetto alla *baseline*, quando possibile, oppure la perdita di osso rispetto al livello stimato dove dovrebbe cominciare la porzione endossea dell'impianto (colletto, prima spira) quando non è disponibile lo status radiografico degli anni o mesi precedenti (Tab.1).

Autore (Riferimento)	Definizione di Mucosite
Heitz-Mayfield et al. (14)	Sanguinamento al sondaggio senza perdita di osso
Thone-Muhling et al. (62)	Sanguinamento al sondaggio e/o indice gengivale $\geq 1$ in almeno un sito e nessuna perdita di osso nei 2 anni precedenti
Ramberg et al. (29) S	Sanguinamento al sondaggio
Porras et al. (28)	Placca, profondità di sondaggio $\leq 5$ mm e infiammazione evidenziata dall'alterato indice di sanguinamento
Felo et al. (10)	Sanguinamento al sondaggio, indice gengivale modificato $> 1.5$ , indice di placca modificato $> 1.5$ e profondità di sondaggio $\leq 3$ mm
Ciancio et al. (6) S	Sanguinamento al sondaggio, Indice gengivale modificato $> 1.5$ e indice di placca modificato $> 1.7$

**Tabella 1** Definizione di mucosite da parte di vari autori.

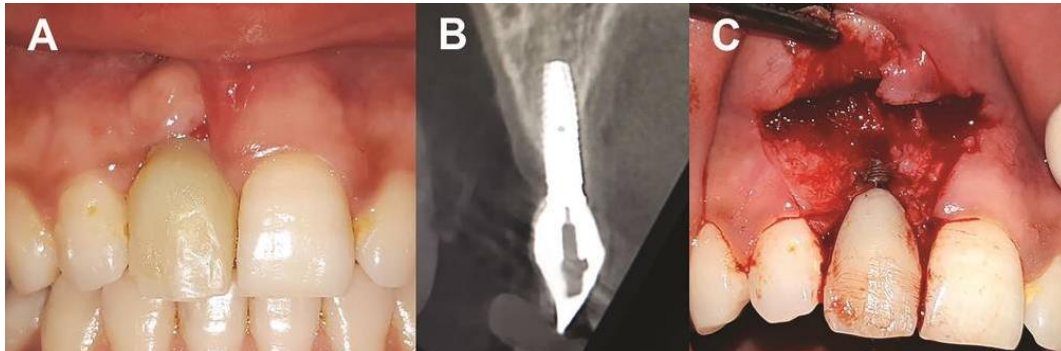
### 1.3.2 EZIOPATOGENESI

La perimplantite è una malattia ad eziologia multifattoriale, in cui giocano un ruolo importante il biofilm presente nell'interfaccia tra protesi e fixture, la componente infiammatoria dipendente dalla genetica e dall'epigenetica del paziente, ed altri fattori di rischio che possono dipendere dal paziente o essere una diretta conseguenza dell'aver intrapreso la terapia implantare.

L'accumulo di placca e batteri che si viene a creare nell'interfaccia tra protesi e fixture può determinare un'infiammazione tissutale; in questo caso, siamo in presenza di una mucosite perimplantare, un quadro patologico del tutto reversibile se viene trattato in maniera tempestiva, ma anche preoccupante nel caso in cui venga trascurato e lasciato libero di evolvere in perimplantite.

Il preciso meccanismo patogenetico che innesca il riassorbimento osseo (Fig.5), e quindi il passaggio dalla situazione di mucosite perimplantare a quello di franca perimplantite non è ancora stato determinato ad oggi.

I meccanismi di riassorbimento osseo e progressione della malattia sono invece stati ampiamente indagati e sono disponibili molte informazioni, che verranno in seguito esposte.

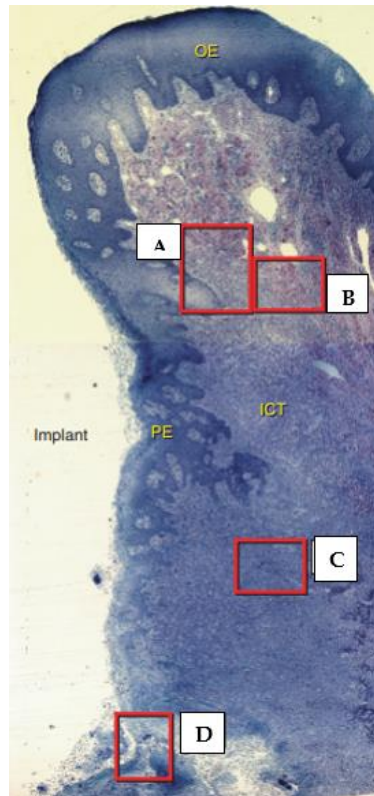


**Fig.5** Caso di perimplantite. In (A), visione frontale intraorale in cui si evidenzia l'infiammazione tissutale; in (B), immagine radiografica che mostra il riassorbimento osseo sui versanti vestibolare e linguale; in (C), vista intraoperatoria dopo l'apertura di un lembo di accesso, che mostra il difetto osseo e la parte di filettatura esposta.

Istologicamente, oltre alla perdita di osso si può osservare un massiccio infiltrato infiammatorio che colpisce il connettivo sottostante l'epitelio, con presenza di plasmacellule, macrofagi, linfociti B e T, e neutrofili.

A differenza delle lesioni parodontali, i microorganismi presenti nelle tasche perimplantari tendono ad entrare molto a fondo nei tessuti, probabilmente a causa di una maggior fragilità tissutale dettata dall'assenza del legamento parodontale, che quando presente funge da barriera naturale. In alcuni casi i microorganismi arrivano a contatto diretto con l'osso, e questa potrebbe essere una delle motivazioni per cui le lesioni perimplantari tendono a svilupparsi in maniera molto più veloce ed aggressiva rispetto alle lesioni parodontali (Fig.5-6).

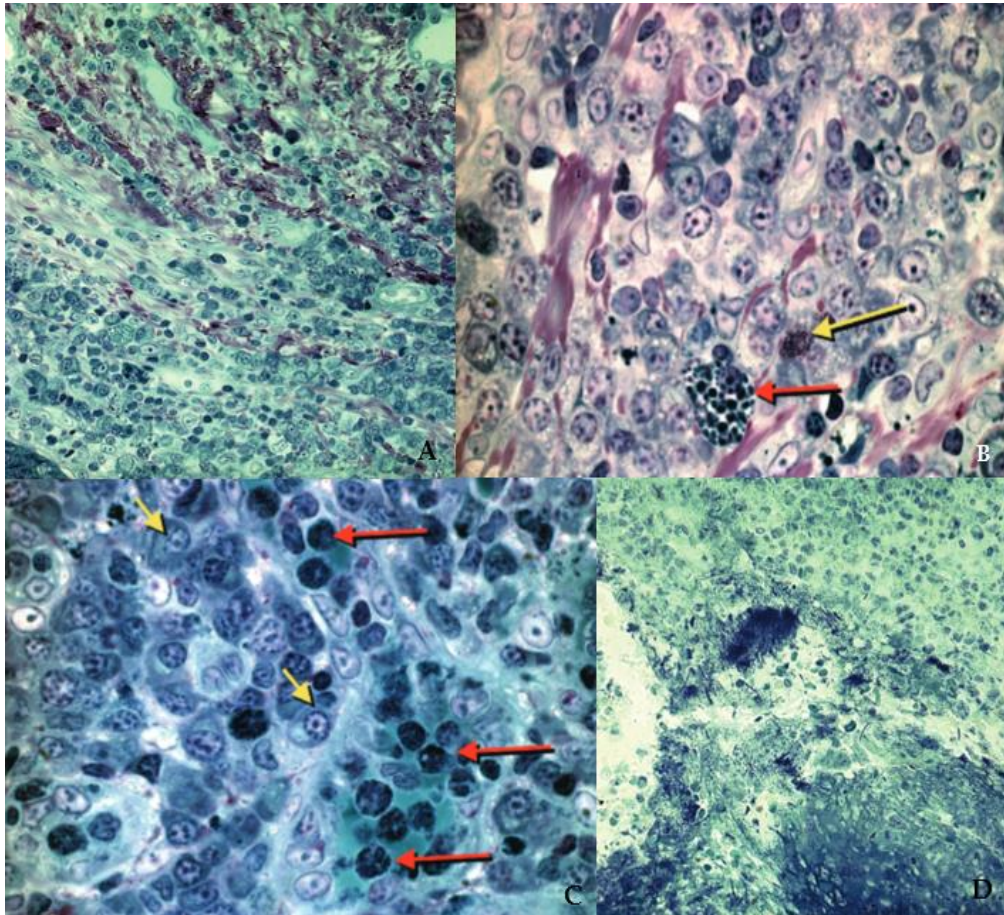




**Fig.6** Sezione di tessuto perimplantare al microscopio ottico colorato con PAS e blu di toluidina. L'impianto è mancante ma era situato alla sinistra dell'immagine. **OE**, epitelio orale; **PE**, epitelio della tasca; **ICT**, tessuto connettivo infiltrato. Si notano 4 aree poste a diverse distanze e profondità

La presenza dei tessuti infiltrati e dei microorganismi conduce ad una forte espressione di molecole proinfiammatorie, quali interleuchina 1- $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), interleuchina 6 (IL-6) e tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Fig.7).

Le molecole pro-infiammatorie hanno un'azione osteoclastica, promuovendo il riassorbimento osseo e conducendo dopo poco tempo alla perdita dell'impianto.



**Fig.7** Dettagli al microscopio ottico della zona di infiltrato infiammatorio della tasca perimplantare; **A**, fibre di collagene inframmezzate a linfociti e plasmacellule; **B**, elevato numero di plasmacellule; la freccia rossa indica un macrofago e la freccia gialla un mastocita; **C**, plasmacellule indicate dalle frecce gialle e polimorfonucleati indicati dalle frecce rosse; **D**, porzione apicale della tasca, si notano i batteri lateralmente al tessuto connettivo, in mezzo a porzioni ulcerate di epitelio sulcolare.

### 1.3.3 DIAGNOSI

Per la diagnosi di perimplantite sono da valutare i seguenti parametri:

- dolore localizzato/spontaneo
- indice di sanguinamento
- indice di placca
- Indice di attacco parodontale
- presenza eventuale di suppurazione
- test della mobilità
- valutazione radiografica
- eventuale valutazione di laboratorio

La profondità di sondaggio rappresenta un valido parametro di valutazione del grado d'infiammazione e di salute dei tessuti perimplantari ma la procedura impone l'applicazione di una forza leggera durante il sondaggio, circa 0,2 N, in quanto la forza di sondaggio comunemente usata di 0,44 N risulta lesiva nei tessuti perimplantari con la possibilità di registrazioni di falsi positivi.

#### 1.3.4 PREVALENZA

Pochi studi riportano dati sulla prevalenza delle malattie perimplantari (Zitzmann & Berglundh, 2008). Negli studi disponibili, la percentuale di soggetti che hanno presentato peri- implantite intorno a uno o più impianti varia dal 28 al 56%. L'estensione e la gravità della malattia variano comunque tra i diversi soggetti, con un 10-15% di essi che sembra presentare peri-implantite significativa con perdita ossea pronunciata a livello di diversi impianti. Mentre la maggior parte delle attuali informazioni sulla prevalenza della peri-implantite sono state ottenute da soggetti sottoposti a un impianto è fondamentale capire che questa malattia è generica e può verificarsi intorno a tutti i tipi di impianti.

#### 1.3.5 FATTORI DI RISCHIO

Gli impianti dentali possono essere più o meno soggetti ad andare incontro ad un esito sfavorevole, in base a diversi fattori di rischio. È responsabilità dei clinici valutarli accuratamente per stabilire se in ultima analisi è possibile o meno procedere alla terapia implantare.

*I fattori di rischio possono essere legati al paziente, a fattori esogeni o a conseguenze di manovre iatrogene.*

- *Fattori genetici*

La variabilità della risposta individuale alla perimplantite a parità degli altri fattori di rischio può essere dovuta ad un polimorfismo genetico. In particolare, nonostante i dati non siano conclusivi, i geni che sono coinvolti nella regolazione del sistema immunitario, nel rimodellamento osseo, e nella modulazione dell'espressione genica, sono i principali indiziati.

- *Parodontite pregressa*

Spesso il motivo per cui si ricorre all'uso di un impianto è la perdita di un dente a causa della parodontite.

L'evidenza in letteratura suggerisce una forte associazione tra i pazienti che hanno sofferto di parodontite e la possibilità di sviluppare la perimplantite, nonostante alcuni studi siano in contraddizione con questa affermazione.

La maggior parte degli studi concorda nel trovare una possibilità da quattro a sei volte maggiore per un paziente con una storia di parodontite di sviluppare la perimplantite.

- *Fumo di sigaretta*

Nonostante per la parodontite sia un fattore di rischio certo, per la perimplantite ancora non si ha un consenso completo sull'effetto negativo del fumo di sigaretta. Ciò non di meno, diversi studi dimostrano come la sopravvivenza implantare sia più bassa nei pazienti che sono forti fumatori, e il riassorbimento dell'osso crestale sia maggiore.

Molti studi non hanno tuttavia trovato il nesso fumo-perimplantite, e rimane comunque difficile valutare il fumo come separato dalle parodontiti pregresse, il che potrebbe portare ad una analisi errata dei dati.

- *Diabete*

Il diabete non compensato è un fattore di rischio certo per la parodontite, ma anche in questo caso gli studi sono contraddittori per quanto riguarda la perimplantite. Alcuni studi hanno trovato un'associazione, con una probabilità da 2 a 6 volte maggiore per i pazienti con diabete di sviluppare la perimplantite, ma la stragrande maggioranza degli studi non ha trovato alcuna associazione.

Nonostante non ci sia ancora un'evidenza dell'associazione diabete-perimplantite, è comunque bene tenere l'emoglobina glicata al di sotto del 7%, dato che è ragionevole pensare che, a causa dei simili meccanismi patogenetici, il diabete possa effettivamente essere un fattore di rischio.

- *Igiene orale inadeguata*

È un fattore di rischio certo ed è anche il più importante; l'accumulo di biofilm e la proliferazione batterica sono la causa principale di perimplantite, e il controllo della placca gioca un ruolo determinante nella prevenzione e nella terapia.

Per igiene orale si intende sia la pulizia domiciliare effettuata dal paziente, sia la pulizia e il controllo effettuato dal clinico in ambiente ambulatoriale.

Le probabilità di sviluppare perimplantite sono dipendenti anche dalla quantità di placca presente nella cavità orale, fino a 14 volte in più nei casi di controllo della

placca pessimo. Anche in questo caso alcuni studi non hanno trovato associazione, ma non c'è dubbio riguardo al ruolo preponderante dell'igiene orale.

☛ *Batteri anaerobi Gram negativi*

I batteri che provocano la parodontite sono principalmente:

- *Prevotella intermedia Porfiromans gengivalis*
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- *Prevotella nigrescens*
- *Treponema denticola*
- *Bacteriodes forsythus*

Questi batteri sono gli stessi che provocano parodontite in denti naturali. Per questo motivo è indispensabile che prima di apporre impianti, la bocca di un paziente debba essere sana, priva di parodontite, così che i batteri non possano infettare gli stessi impianti.

Evidenziata la loro stretta correlazione, bisogna sottolineare anche delle differenze tra l'evoluzione clinica delle due patologie dettate dalle differenti caratteristiche anatomiche delle strutture parodontali e quelle perimplantari. Sull'impianto, infatti, non vi è cemento e quindi non ci sono nemmeno le inserzioni delle fibre collagene, le quali decorrono parallelamente e non perpendicolarmente all'impianto, per cui la sola barriera che previene la disseminazione batterica nel solco perimplantare è costituita dalle fibre circolari.

Inoltre, secondo un altro studio, non si sviluppa nessun sigillo biologico (adesione delle cellule epiteliali tramite membrana basale ed emidesmosomi) fra i tessuti molli e la superficie implantare metallica per cui l'adattamento dei tessuti molli alle superfici implantari sarebbe più legato al tono e alla vicinanza della gengiva, che non alla presenza di attacco di epitelio giunzionale. Tutto ciò ci fa capire come gli impianti abbiano una barriera tissutale naturale meno efficace rispetto ai denti naturali e sono quindi meno resistenti alle infezioni.

I batteri trovano un percorso preferenziale che li conduce direttamente a contatto con la superficie implantare a ridosso della quale producono endotossine in grado di iniziare una risposta infiammatoria acuta che tende a progredire più apicalmente che nel parodonto naturale coinvolgendo più rapidamente nel processo distruttivo l'osso alveolare perimplantare.

Questa minore resistenza del connettivo sopralveolare perimplantare all'incedere incalzante della distruzione tissutale è attribuibile anche al ridotto rapporto quantitativo fibroblasti/collagene che lo contraddistingue e alla scarsa irrorazione di questo tessuto, che non può contare, a differenza dell'equivalente tessuto parodontale, sull'apporto sanguigno del plesso vascolare del legamento parodontale. Per questo un impianto è più esposto al rischio di infezione dei suoi tessuti di supporto di quanto non lo sia un dente e perciò un paziente implantare deve essere trattato e monitorato come fosse un paziente parodontale. Se poi si ha intenzione di riabilitare impianto-proteticamente un paziente parodontale, è d'obbligo trattarlo fino a remissione della malattia parodontale, prima di cominciare con la terapia implantare. Dopo la riabilitazione impianto-protetica tutti i pazienti andranno inquadrati in un programma di mantenimento efficace, adeguatamente disegnato per le individuali necessità del paziente: la Terapia Parodontale di Supporto (TPS).

Il paziente andrà richiamato ad intervalli regolari per una seduta di mantenimento organizzata in quattro fasi:

1. VRD (Visita, Rivalutazione, Diagnosi)
2. MRS (Motivazione, Reistruzione, Strumentazione)
3. TSR (Trattamento dei Siti Reinfettati)
4. LD (Lucidatura, Determinazione intervallo di richiamo).

#### - *Malattie sistemiche*

Oltre alla sindrome diabetica, diverse patologie sistemiche sono associate alla perimplantite, in particolare chi è affetto da patologie cardiovascolari può avere fino a 9 volte il rischio di sviluppare la perimplantite, con l'artrite reumatoide fino a 7 volte di più.

Sono state suggerite associazioni anche con osteoporosi, osteopenia, patologie tiroidee, epatiti, body mass index alto, radio e chemioterapia, anche se l'evidenza di ciò è limitata e non c'è consenso sul fatto che ci sia un nesso causale.

#### ☛ *Mucosa cheratinizzata*

Alcuni studi mostrano che l'assenza di una banda di mucosa cheratinizzata può giocare un ruolo negativo nella pulizia a causa del discomfort avvertito dal paziente, ed essere quindi un fattore di rischio per la perimplantite. Altri studi contraddicono

questa tesi, e ancora non c'è consenso sul ruolo della mucosa cheratinizzata nella perimplantite.

### 1.3.6 FATTORI DI RISCHIO IATROGENI

Il modo in cui la terapia implantare e protesica viene effettuata dal clinico gioca un ruolo determinante della prognosi a lungo termine dell'impianto. In particolare, i fattori sfavorevoli possono essere legati al posizionamento implantare, all'eccesso di cemento nel solco, al sovraccarico oclusale, alla deposizione di particelle di titanio, al tipo di superficie implantare scelta e al design errato della protesi.

Il mal posizionamento può favorire la perimplantite e renderla più probabile di 48 volte secondo uno studio, e anche il fatto di essere stati esposti ad una terapia di aumento di volume osseo può incidere negativamente.

La presenza di cemento debordante nel solco perimplantare può fungere da sito di ritenzione della placca risultando in una nicchia in cui i microorganismi sono protetti dalle procedure di igiene domiciliare.

Il sovraccarico oclusale è sempre da evitare in clinica, dato il suo possibile ruolo nella perimplantite.

Tuttavia, sono stati effettuati diversi studi su animali che non hanno portato alla conferma di questa associazione, sia per le forze perpendicolari che per quelle parallele all'impianto; quindi, il sovraccarico oclusale potrebbe non influire sull'insorgenza e progressione della perimplantite.

Nel posizionamento implantare, possono staccarsi particelle di titanio dal corpo della fixture, oppure, in caso di perimplantite pregressa, se la terapia scelta è quello di implantoplastica si avrà una dispersione notevole di questo materiale durante il processo di fresatura.

È stato osservato che spesso l'infiltrato infiammatorio è più abbondante vicino a queste particelle, e in uno studio i casi di perimplantite erano associati ad una maggior quantità di Ti rilevata.

Tuttavia, gli studi sono ancora pochi per stabilire se le particelle di Ti siano o meno un fattore di rischio per la perimplantite.

Gli impianti vengono prodotti con diverse finiture superficiali, da lisci (torniti) fino a molto ruvidi. La rugosità aiuta ad aumentare la *bone to implant contact* (BIC), tuttavia è stato dimostrato che una rugosità maggiore espone ad un maggior rischio di perimplantite, soprattutto per la facilità da parte dei batteri di ricolonizzare più

velocemente un sito decontaminato. Tuttavia, quando le condizioni igieniche sono scarse e i batteri non vengono rimossi, questa differenza smette di essere importante. Le protesi incongrue, con delle flange troppo larghe, debordanti o che vanno a coprire l'impianto, ugualmente del cemento debordante, determinano l'impossibilità da parte del paziente di poter pulire con l'igiene domiciliare, aumentando il rischio di perimplantite.

### 1.3.7 SVILUPPO E PROGRESSIONE

Le capacità di difesa e resilienza dell'organismo possono bilanciare i fattori di rischio fino ad un certo punto, dopo il quale inizia ad alterarsi l'equilibrio in cui il corpo umano si trova. Il primo segno di questo è l'instaurarsi della mucosite perimplantare; a tal proposito avremo l'infiammazione dei tessuti di sostegno, una gengiva rossa, edematosa, con BOP +.

Al sondaggio, la mucosa può presentare valori più elevati del normale, ma solo a causa dell'infiammazione tissutale che tende a creare delle pseudotasche. Il livello osseo tuttavia rimane invariato.

Se la situazione perdura, l'infiammazione può iniziare a far diminuire i livelli ossei; in questa fase inizia a definirsi il quadro di perimplantite.

È molto difficile determinare clinicamente il momento di transizione tra la prima e la seconda, anche perché esiste un fenomeno di rimodellamento dell'osso crestale, che tende a diminuire nel corso del primo anno dal posizionamento dell'impianto.

Questo fenomeno è del tutto fisiologico e non crea problemi in quanto tale, ma il clinico deve tenerne conto al momento della progettazione dell'intervento.

Una volta che la parodontite da incipiente diventa manifesta, il suo decorso, a causa delle minori difese del tessuto perimplantare, tende ad essere dapprima lento e poi in costante accelerazione, ma variabile da soggetto a soggetto a causa dell'eterogeneità individuale.

Quando non trattata, la mobilità è l'ultimo segno clinico che c'è prima della perdita dell'impianto.

## 1.4 MUCOSITE PERIMPLANTARE

La mucosite perimplantare è una patologia infiammatoria che coinvolge i tessuti adiacenti all'impianto e può precedere la perimplantite.



È caratterizzata clinicamente da gonfiore locale, arrossamento e turgore della superficie dei tessuti molli. Un sintomo comune riportato dai pazienti è il dolore o una sensazione di indolenzimento.

Un punto di sanguinamento locale risultante dal sondaggio può essere il risultato di una lesione traumatica dovuta al *probing* troppo aggressivo, che non deve essere considerata, in assenza degli altri segni dell'inflammazione, per porre una diagnosi definitiva di mucosite perimplantare.

Il sanguinamento deve essere palese, come una linea di sanguinamento o un punto sanguinolento, e deve essere profuso. La profondità di sondaggio può risultare aumentata rispetto a quella che si riscontra in un apparato impianto-protetico sano. La suppurazione dopo una lieve pressione durante il sondaggio, invece, è un segno clinico chiaro di mucosite perimplantare.

Un altro criterio utilizzabile in clinica è la valutazione radiografica intra-orale dei livelli ossei intorno agli impianti, che deve essere effettuata in presenza di segni clinici di infiammazione. È bene eseguire una radiografia dopo aver montato la protesi e tenerla come riferimento basale per valutare gli sviluppi successivi. Tenendo conto del processo di rimodellamento dell'osso alveolare durante il primo anno dopo il montaggio, la variazione del livello osseo dal posizionamento della sovrastruttura protesica non dovrebbe eccedere i 2 mm. La presenza di perdita ossea oltre le variazioni del livello osseo crestale risultanti dal processo di rimodellamento iniziale dell'osso alveolare dopo il posizionamento impianto suggerisce che la patologia possa essersi evoluta in perimplantite.

#### 1.4.1 DIFETTI PERIMPLANTARI E RELATIVA CLASSIFICAZIONE

Nel corso degli anni sono state proposte numerose classificazioni relative ai difetti implantari, di diversi autori.

Schwarz et al. (2008) hanno classificato i difetti perimplantari a seconda della configurazione del difetto osseo come:

- ♦ Difetto di classe I - Intraosseo
- ♦ Difetto di classe II – Sopra-alveolare nella zona in cui avviene l'inserzione tra impianto e cresta ossea

Questa classificazione ha il limite di dare informazioni solo per quanto riguarda la posizione del difetto, senza fornire altri dettagli clinici o radiologici.

Spiekermann ha classificato i difetti perimplantari a seconda del tipo e della forma del riassorbimento osseo, evidenziando cinque categorie:

- Classe I - Orizzontale,
- Classe II - A forma di pagliaio
- Classe III a - A forma di imbuto
- Classe III b - A spacco
- Classe IV - A forma orizzontale-circolare

Questa classificazione descrive cinque diversi modelli di riassorbimento osseo attorno all'impianto, ma non vengono forniti i protocolli di trattamento relativi.

Un altro sistema di classificazione è quello di Nishimura (1997), che tiene conto della forma del difetto e della quantità di osso che è andato perso, e consta di quattro classi:

1. Classe 1 - Leggera perdita ossea orizzontale con minimo difetto perimplantare
2. Classe 2 - Moderata perdita ossea orizzontale con difetti verticali isolati
3. Classe 3 - Perdita ossea orizzontale da moderata ad avanzata con difetti ossei ampi e circolari
4. Classe 4 - Perdita ossea orizzontale avanzata con difetti verticali ampi e circonferenziali, nonché perdita della parete ossea linguale e/o vestibolare.

Nonostante la descrizione dei difetti riguardi la forma e la posizione, non vengono forniti dettagli sulle modalità di trattamento.

La classificazione di L. Vanden Bogaerde è stata quella utilizzata nello studio sperimentale nel capitolo 4; essa tiene conto della morfologia e della localizzazione del difetto e conseguentemente propone delle strategie terapeutiche, siano esse resettive o rigenerative.

Innanzitutto, la classificazione prevede la divisione in due grosse macrocategorie:

1. Difetti chiusi (Fig. 8)
2. Difetti aperti

I difetti chiusi sono completamente circondati da pareti ossee, mentre i difetti aperti hanno una grande variabilità e sono conseguentemente divisi in sei categorie (Fig. 9):

1. ONs – difetto sovraosseo, nessun contatto impianto-parete ossea a livello del collo implantare
2. ON – difetto infraosseo, nessun contatto impianto-parete ossea a livello del collo implantare
3. O1 – un punto di contatto a livello del collo implantare

4. O2 – due punti di contatto a livello del collo implantare
5. O3i – difetto infraosseo, tre punti di contatto a livello del collo implantare; deiscenza infraossea
6. O3e – difetto extraosseo, tre punti di contatto impianto – parete ossea a livello del collo implantare; deiscenza extraossea

Per i difetti chiusi, caratterizzati dall'aver tutte e quattro le pareti ossee intatte, la prognosi è favorevole e la rigenerazione è molto semplice, dato che l'anatomia consente una ottima ritenzione del coagulo sanguigno e del biomateriale.

I difetti aperti sono invece a prognosi meno favorevole, e le tecniche di GBR tendono a diventare più difficili o addirittura sconsigliate al diminuire del numero di pareti ossee che danno stabilità al coagulo.

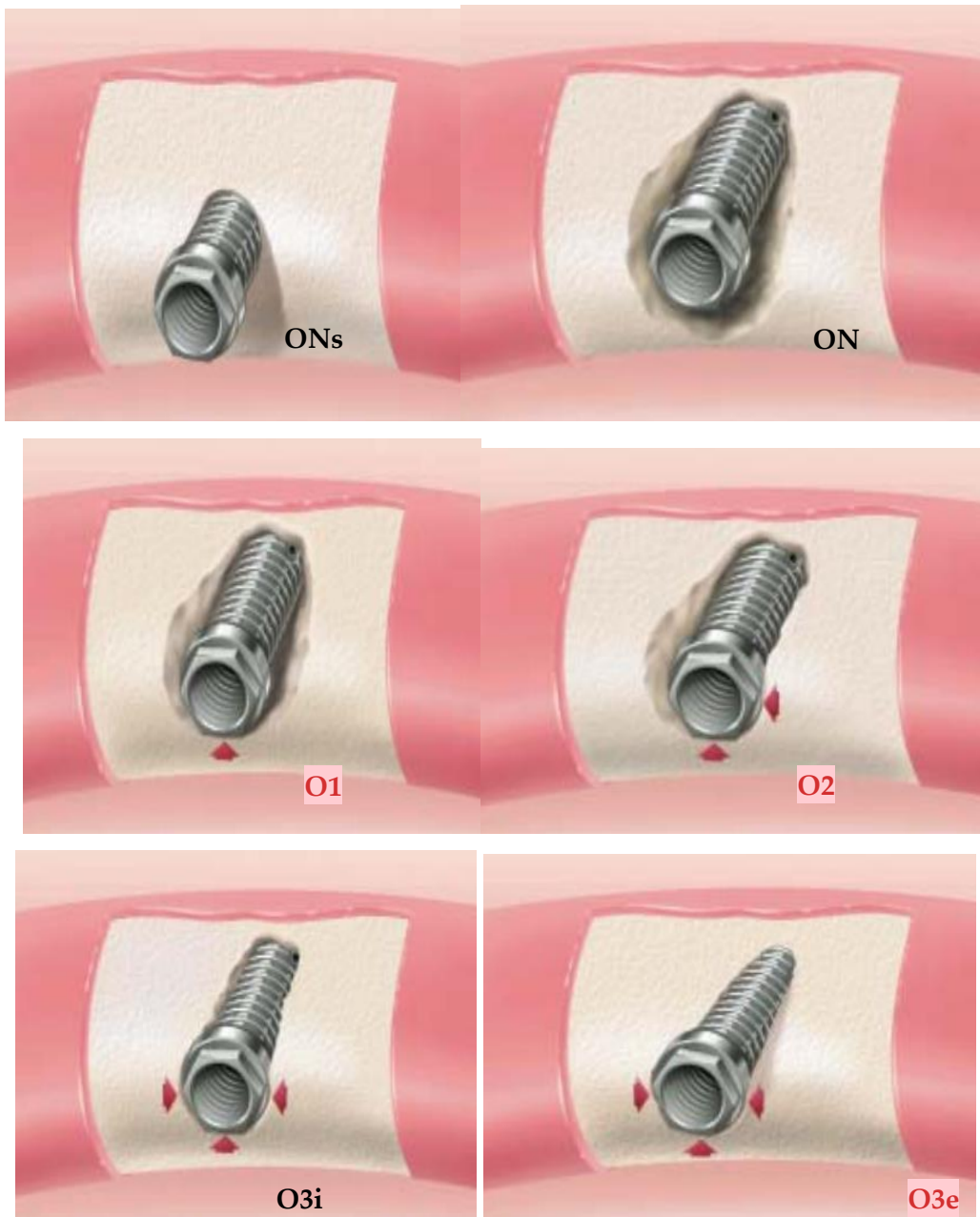
Nei difetti ONs, i più difficili, si può propendere per un approccio non rigenerativo, ma si può tentare la strada dell'utilizzo di membrane rinforzate che stabilizzino il coagulo.

Nei difetti O1, O2, O3i la prognosi è migliore rispetto agli ONs, ed è raccomandato l'uso della membrana per contenere coagulo e biomateriale da innesto.

Nei difetti O3e, l'uso della membrana è imperativo per ottenere una riabilitazione di successo.



**Fig. 8** Rappresentazione schematica di un difetto chiuso secondo la classificazione di L. Vanden Bogaerde.



**Fig. 9** Difetti aperti secondo la classificazione di L. Vanden Bogaerde.

#### 1.4.2 EPIDEMIOLOGIA

È fondamentale conoscere l'impatto sociale della perimplantite in termini di numero di persone affette per categorie e fasce di età, così da poter agire al meglio in termini di prevenzione e trattamento.

I dati sulla prevalenza della perimplantite sono molto variabili tra i diversi autori, e possono riguardare il numero di pazienti affetti da perimplantite, presa una popolazione di riferimento, o il numero di impianti affetti da perimplantite, su un totale di impianti. Conseguentemente, è importante specificare quale dato viene preso in esame ed analizzato.

Atieh et al. hanno riportato in una revisione sistematica e in una metanalisi una prevalenza di perimplantite del 18,8% (IC 95% - 16,8%-20,8%) a livello di paziente e del 9,6% (95% IC - 8,8%-10,4%) a livello dell'impianto.

Inoltre, hanno riportato un'elevata eterogeneità tra le stime dello studio.

Nei pazienti con parodontite pregressa, hanno riscontrato una maggiore prevalenza di perimplantite, attestata intorno al 21,1% (IC 95% - 14,5%-27,8%) a livello del paziente; tuttavia, dopo aver adeguato la dimensione del campione questo aumento non è stato più rilevato (9,6% e 9,8%).

Derks e Tomasi hanno eseguito una metanalisi di prevalenze di malattie perimplantari e hanno riportato valori medi ponderati del 21,7% (95% CI - 14%-30%) per perimplantite a livello di paziente.

Inoltre, hanno scoperto una relazione statisticamente rilevante tra la prevalenza di perimplantite e la permanenza media dell'impianto nella cavità orale.

Per quanto riguarda l'incidenza della perimplantite, i dati sono scarsi e non è possibile fare una stima statisticamente significativa.

Per ciò che concerne l'età avanzata, Poli et al. hanno trovato un'associazione significativa tra i pazienti con età > 65 anni e la presenza di perimplantite, ma questo dato è in contrasto con la *systematic review* di Dreyer, che non mostra cambiamenti significativi nella prevalenza.

Per quanto riguarda il genere, alcuni studi hanno trovato un'associazione tra rischio aumentato di perimplantite e sesso maschile, come quello di mentre altri non hanno trovato questa associazione, se non per le forme più gravi di perimplantite. Ne consegue che non è (che è impossibile) stabilire con certezza se i maschi siano più colpiti delle femmine o meno.

Anche per quanto riguarda la presenza di parodontite contestuale alla presenza di un impianto, i risultati dei vari studi sono contrastanti, ma quello di Renvert sembra il più affidabile, a causa del fatto che si tratta di una non-RCT. Renvert ha trovato nella presenza di parodontite un fattore di rischio per la perimplantite.

Dreyer riconosce anche che i pazienti con parodontite pregressa siano più soggetti alla perimplantite.

I fumatori sono a rischio almeno doppio di sviluppare una perimplantite rispetto ai non-fumatori, sempre secondo Dreyer.

Per quanto riguarda i pazienti diabetici, purtroppo spesso i dati sono confusionari e non distinguono tra diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2, e soprattutto spesso non

tengono conto se il diabete sia o meno compensato, e, in aggiunta a ciò, spesso la diagnosi di diabete è autoriferita e non supportata da analisi di laboratorio.

È quindi difficile dire se nella popolazione diabetica ci sia o meno una prevalenza di perimplantite superiore alla media.

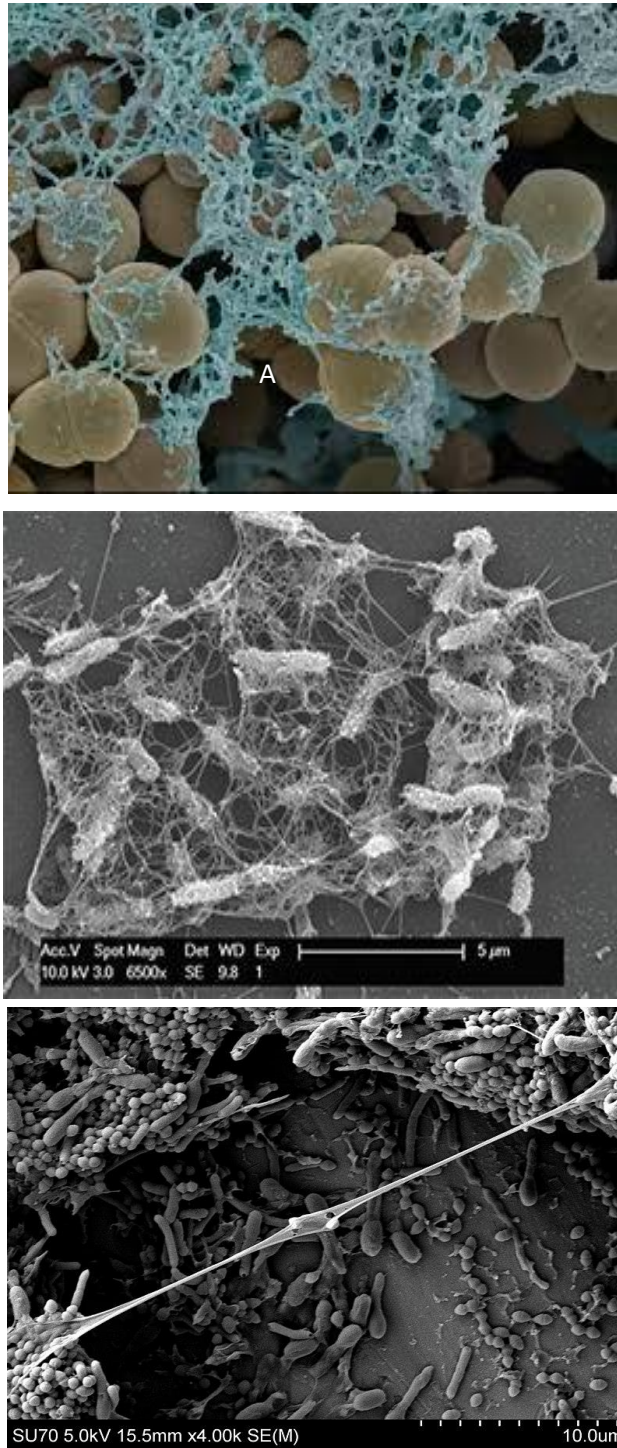
I pazienti che hanno una scarsa igiene orale e tendono a saltare o posticipare notevolmente le visite di controllo hanno un rischio di sviluppare una perimplantite più alto della popolazione generale.

#### 1.4.3 IL BIOFILM ORALE

La cavità orale presenta al suo interno un vero e proprio ecosistema ricchissimo di specie microbiche, simbiotiche e patogene, che convivono e interagiscono continuamente e per tutto l'arco della vita umana con l'ospite.

Aggregandosi tra loro, i vari microorganismi si strutturano in una comunità complessa che vede nelle sostanze polimeriche extracellulari (EPS) l'impalcatura che garantisce sostegno e scambi di fluidi. (Fig. 10)

L'unione di microorganismi ed EPS va a costituire il biofilm. La natura del biofilm orale varia molto da soggetto a soggetto e anche in base alla specifica sede che viene presa in considerazione (solchi dentali, mucosa orale, solco gengivale, dorso della lingua, etc.), in base alla dieta e in base alle abitudini, allo *status* immunitario, all'assunzione di antibiotici, all'età, all'abitudine al fumo e, soprattutto, varia in base a quanto efficacemente il paziente riesce a praticare e mantenere una buona igiene orale. Questa diversità microbiologica, e le derivanti proprietà viscoelastiche e meccaniche, rendono il biofilm difficile da studiare, implicando una certa differenza nel suo comportamento in risposta a stimoli e insulti fisici e chimici.



**Fig.10** Immagini di biofilm al SEM. In (A) un biofilm di *Streptococcus gordonii* colorato digitalmente, in (B) un biofilm misto adeso alla parete di una bottiglia per irrigazioni nasali, in (C) un altro biofilm misto. Notare la diversità delle varie specie microbiche e il filamento di EPS, sul quale si adagiano due cocchi.

Tuttavia, la presenza di biofilm nella cavità orale è normale e fisiologico e può essere associato anche ad uno stato di salute, quando questo presenta una buona qualità microbiologica e la presenza nelle giuste quantità delle varie specie simbiotiche.

Le specie residenti, infatti, non solo tendono a competere con i patogeni per i nutrienti endogeni (prodotti dall'ospite), ma producono anche sostanze che tendono ad antagonizzarli come H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e batteriocine, tendendo così a mantenere e riportare l'equilibrio verso una condizione di eubiosi. La flora residente è anche importante per il metabolismo dei nitriti, cosa che potrebbe essere collegata a variazioni della pressione sanguigna.

Nel caso opposto, ovvero quando si ha un'alterazione nell'equilibrio fisiologico e nelle percentuali in cui sono presenti le varie specie, con uno *shift* verso una maggior presenza di patogeni, il quadro che si presenta è quello di disbiosi.

Le disbiosi del biofilm orale sono alla base di diverse patologie, *in primis* carie e parodontopatie, ma è stata dimostrata la loro associazione anche ad altre malattie, come le patologie cardiovascolari, l'artrite reumatoide, il morbo di Alzheimer, il diabete e la polmonite, e da questo si intuisce l'importanza del tentativo di riportare un equilibrio e una stabilità per migliorare non solo la salute orale, ma anche quella sistemica.

Il motivo per cui i microorganismi si organizzano in biofilm è dovuto a diverse ragioni, infatti, rispetto alla forma planctonica, cioè libera di muoversi all'interno del mezzo, i biofilm presentano numerosi vantaggi, fra i quali:

- Maggior varietà dell'habitat in cui si sviluppano
- Maggiore diversità ed efficienza metabolica
- Maggiore resistenza dovuta alle persister cells
- Maggiore tolleranza agli stress ambientali
- Maggiore protezione dagli agenti antimicrobici
- Maggiore protezione dalle difese dell'ospite
- Maggiore resistenza alla rimozione meccanica grazie alle proprietà viscoelastiche
- Maggiore virulenza

#### 1.4.4 COMPOSIZIONE MICROBIOLOGICA

La cavità orale è popolata da batteri *in primis*, ma anche da virus, lieviti, e archeobatteri. Sono state rilevate oltre 700 specie batteriche, ma è bene ricordare che si tratta di stime dovute alla difficoltà di coltivazione di alcune specie che hanno una



dieta molto specifica o che sono estremamente sensibili alle variazioni di concentrazione di ossigeno. Altre stime sono arrivate a contare fino a 10.000 specie grazie al pirosequenziamento 454, che consente di rilevare i microorganismi normalmente non coltivabili analizzando le singole basi azotate del loro DNA.

I phyla maggiormente presenti sono *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* e *Fusobacteria*.

Generalmente, sulle superfici esposte dei denti, nei solchi dentali e nelle fossette, e nei posti dove comunque è presente un certo scambio di aria che garantisce una presenza costante di ossigeno, vengono ritrovate specie batteriche Gram + aerobie, con un metabolismo saccarolitico e un pH del biofilm che vira verso l'acido.

All'interno dei solchi gengivali invece, la mancanza di ossigeno favorisce la selezione di specie anaerobie o aerobie facoltative, tipicamente Gram -.

Nel caso di pazienti con impianti dentali invece, è stata notata un'associazione tra salute perimplantare e popolazioni residenti abbondanti di cocchi Gram+, *Actinomiceti* e cocchi della specie *Veillonella*, con basse percentuali di batteri Gram- in generale, di *Spirochete*, e batteri fusiformi (tra cui *F. nucleatum*).

Nei casi di patologia perimplantare in atto, invece, è stata notata la prevalenza proprio di Gram - anaerobi, anche se alcuni studi hanno evidenziato la presenza di alcuni microorganismi che non si riscontrano tipicamente nella parodontite, come lo *Staphylococcus aureus* o lo *Staphylococcus epidermidis* (entrambi Gram +), e virus quali Epstein-Barr virus (EBV) e Citomegalovirus (HCMV).

Tra le specie Gram -, sono presenti le tre del complesso rosso (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) e due del complesso arancione (*Campylobacter rectus* e *Prevotella intermedia*), oltre all' *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Il profilo microbiologico della perimplantite non è tuttavia stato ancora stabilito con certezza, a causa della mancata standardizzazione degli studi e anche per la variabilità individuale; infatti, in diversi casi si è in presenza di patologia nonostante il pool microbiologico sia tendenzialmente tendente al simbiotico, mentre in altri casi, nonostante la flora orale sia corrispondente a quella descritta, i tessuti perimplantari rimangono in salute.

#### 1.4.5 COMPOSIZIONE DEL BIOFILM

I microorganismi e specialmente i batteri si aggregano tra loro innescando una serie di modifiche a sé stessi e all'ambiente che li circonda; tra i vari cambiamenti, quello più vistoso è senza dubbio la produzione da parte delle cellule batteriche di una matrice di esopolimeri (EPS), che arriva a formare dal 50% al 90% dell'intero biofilm.

Gli EPS sono costituiti da una varietà di molecole, *in primis* gli esopolisaccaridi ad alto peso molecolare, e poi da proteine, lipidi, soluti e DNA extracellulare (eDNA). Tra gli esopolisaccaridi ritroviamo alginati, galattosaminogalattano, N-Acetilglucosammina, Psl, Pel, e molti altri a seconda della colonia o delle interazioni tra le colonie che compongono il biofilm. Questi zuccheri complessi sono responsabili della consistenza del biofilm, richiamando acqua e influenzandone le proprietà meccaniche, rendendolo più duttile al crescere della loro concentrazione o viceversa più rigido quando sono preponderanti le forme microbiche.

Anche le proteine giocano un ruolo importante per quello che riguarda le proprietà meccaniche del biofilm, ad esempio rendendolo più o meno elastico, ma la loro funzione principale è quello di consentire l'adesione al substrato o ad altre cellule, favoriscono lo sviluppo del biofilm nelle fasi iniziali ed avanzate e lo dissolvono per azione enzimatica qualora ce ne sia bisogno.

L'eDNA deriva invece da plasmidi e trasposoni o dai pili sessuali dei batteri. A prescindere dalla sua origine, sia essa la coniugazione batterica o la lisi che porta a riversare il contenuto delle cellule nel biofilm, il materiale genico che si trova libero riesce a favorire lo sviluppo del biofilm. Infatti, il passaggio di geni di resistenza agli antibiotici e agli agenti antimicrobici è uno dei meccanismi che rende persistenti e difficili da eradicare le infezioni da biofilm, oltre a quello di resistenza agli stress ambientali, come variazioni di temperatura, forze di taglio, presenza o scarsità di nutrienti e variazioni nella concentrazione di O<sub>2</sub>.

È stato dimostrato come anche diversi ioni possano cambiare le proprietà meccaniche e la composizione del biofilm, come anche il substrato al quale aderisce.

#### 1.4.6 PROPRIETÀ MECCANICHE DEL BIOFILM

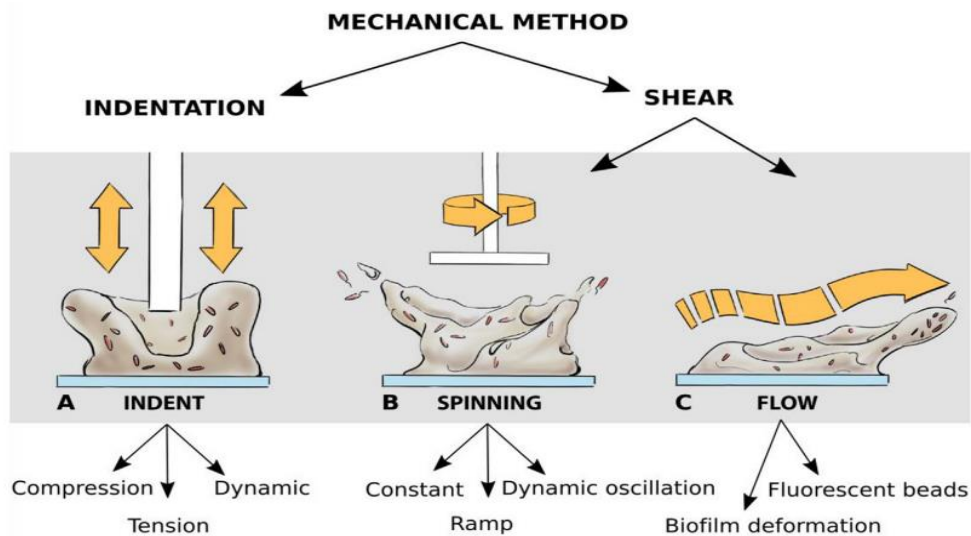
Il comportamento del biofilm in risposta a stress meccanici è stato ampiamente studiato; principalmente, sono state osservate le sue reazioni alle forze di taglio (ovvero le forze applicate parallele ad una superficie) e alle forze normali (ovvero le forze applicate perpendicolarmente ad una superficie).

Le caratteristiche di deformazione non sono proprie né di un solido classico né di un liquido, bensì sono assimilabili ad un materiale viscoelastico.

Attraverso le analisi di indentazione e di recupero del creep è quindi possibile definire le specifiche proprietà del biofilm in esame.

Le prove di indentazione si svolgono applicando una forza compressiva, tensile o un'alternanza tra le due e misurando la curva di resistenza al moto che si ottiene. Le prove per il creep recovery (ovvero la velocità con cui la deformazione plastica diminuisce quando la forza di taglio viene a mancare) di solito vengono effettuate o con un disco rotante (che può ruotare in maniera costante, crescente in velocità o che viene fatto oscillare con una certa frequenza) o con l'osservazione del biofilm sotto l'influenza di un fluido che lo deforma, rilevabile fotograficamente o attraverso delle sferette fluorescenti (Fig. 11). I materiali solitamente rispondono agli sforzi comportandosi in maniera elastica o viscosa. Quindi, applicando una forza ad un materiale elastico, questo si deformerà fino ad arrivare ad un certo punto e poi, una volta cessata la forza applicatagli, ritornerà alla posizione originale impiegando un certo tempo.

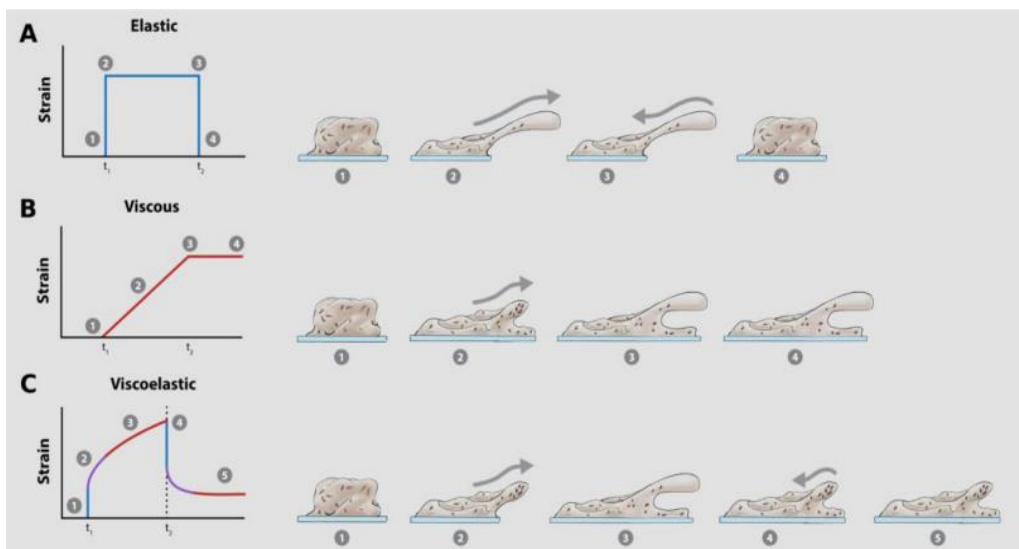
Viceversa, un materiale viscoso, sottoposto ad uno sforzo, si deforma in base alla forza applicata per poi conservare la forma che ha acquisito, e quindi non ritorna neanche parzialmente nella posizione originale.



**Fig.11** I metodi per valutare le deformazioni del biofilm quando sottoposti ad uno sforzo. Nell'immagine (A) il biofilm è sottoposto ad indentazione, che può essere compressiva, tensiva, o dinamica, cioè un'alternanza tra compressiva e tensiva. In (B) e (C) vengono valutate le forze di taglio, nel dettaglio in (B) viene usato il disco, che può avere una velocità costante, che aumenta nel tempo o che viene fatto oscillare; in (C) il biofilm è sottoposto ad un flusso e viene valutata la sua deformazione grazie ad immagini in sequenza o a biglie fluorescenti.

I biofilm, non appartenendo a nessuna delle due categorie, hanno un comportamento viscoelastico. Essi vengono deformati da una forza, e quando questa cessa, ritornano verso la posizione iniziale ma senza mai raggiungerla.

Il ritorno alla posizione iniziale è dapprima più vigoroso, e avviene più velocemente, poi col passare del tempo la velocità di ritorno diminuisce fino a diventare zero (Fig. 12).



**Fig. 12** Il diverso comportamento dei materiali elastici (A), viscosi (B) e viscoelastici (C) quando sottoposti ad una forza.

La plasticità del biofilm è utile sia per la protezione dalle forze di taglio dell'ambiente, sia per proteggere i batteri dalla disidratazione e dall'ingresso di sostanze antimicrobiche; tuttavia, è stato dimostrato che l'architettura del biofilm cambia anche in base a quali forze vengono applicate e alla loro intensità. Ad esempio, un flusso maggiore di liquido che esercita una forza di taglio sul biofilm porta ad una riduzione della porosità e del numero dei canalicoli presenti. Questo potrebbe essere dovuto ad un tentativo di ridurre il flusso di liquidi all'interno del biofilm, che comunque risulta aumentato e comporta una crescita più rapida e un metabolismo batterico più veloce. Questa situazione riguarda però i biofilm che si trovano in ambienti in cui il flusso di liquidi è veloce e cangiante, ad esempio nei casi di endocardite batterica. Nell'ambito odontoiatrico si utilizzano però spray ad alta velocità per rimuovere il biofilm (come l'AIRFLOW), e sebbene possano essere efficaci quando la pressione è sufficientemente alta, in situazioni in cui, per difficoltà di accesso o per errore iatrogeno, la pressione e la velocità dello spray non riescano

a rimuovere totalmente il biofilm, potremmo assistere ad una disseminazione del biofilm, che proprio a causa della sua viscoelasticità tende a “spalmarsi” sulle superfici vicine.

Oltre all’effetto delle forze meccaniche, anche vari antibiotici ed antisettici possono cambiare le proprietà meccaniche del biofilm.

Gli effetti della stessa sostanza possono variare a seconda di quale sia la specie microbica preponderante nel biofilm, ad esempio la glutaraldeide è efficace nell’indebolire il biofilm di *P. Aeruginosa*, riducendone elasticità e viscosità, mentre sembra non avere effetto sulle proprietà meccaniche dei biofilm di *S. Epidermidis*. Anche alcuni agenti chelanti, come l’EDTA, o anche l’acido citrico e la ciprofloxacina si sono rivelati efficaci nel modificare i biofilm di *P. Aeruginosa* e di renderlo più rigido.

Con lo *S. Epidermidis* hanno avuto un simile effetto rifampicina, urea e cloro, mentre nei biofilm di *E. Coli* trattati con clorexidina l’elasticità è aumentata. Anche le sostanze che alterano l’equilibrio osmotico possono cambiare le caratteristiche dei biofilm richiamando acqua e rendendoli più rigidi, come dimostrato nei biofilm di *S. Mutans* trattati con glicole polietilenico.

Questi cambiamenti potrebbero essere sfruttati per portare più efficacemente gli antibiotici e gli agenti antinfettivi all’intero del biofilm, dato che quando le sostanze osmotiche vengono rimosse e l’acqua ritorna all’interno del biofilm, potrebbe veicolare le suddette sostanze.

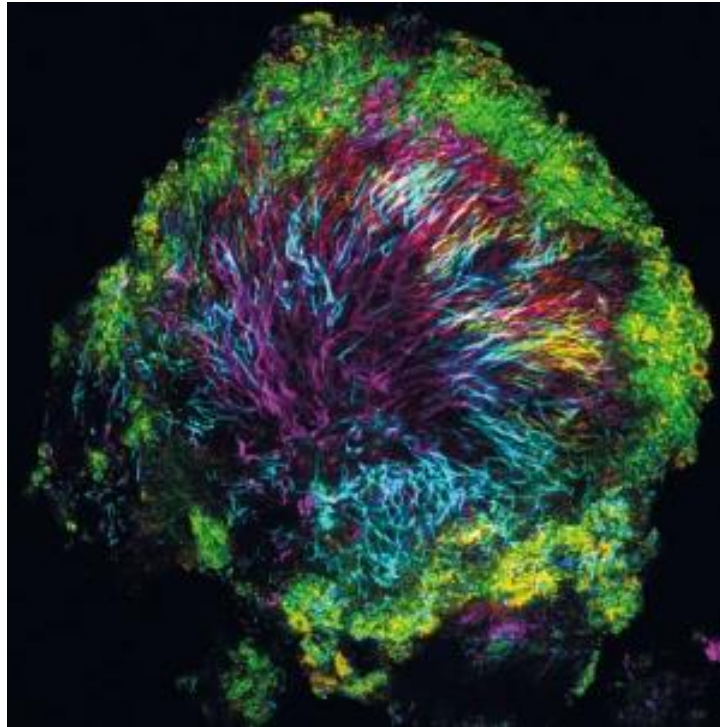
#### 1.4.7 STRUTTURA DEL BIOFILM

La struttura del biofilm è quindi porosa e ricca di canalicoli, eterogenea e variabile in base alla profondità, nel caso del biofilm orale. Proprio a ridosso dei canalicoli e nella parte centrale del biofilm i batteri sono più vitali ed hanno il metabolismo più veloce, grazie alla maggiore disponibilità di nutrienti, alla maggior clearance di scarti del metabolismo, alla presenza di O<sub>2</sub> e in generale alla miglior circolazione. Si presenta inoltre diversa in base ai siti di prelievo, con differenze significative tra placca sottogengivale e sopragengivale.

#### 1.4.8 PLACCA SOTTO-GENGIVALE

L’analisi effettuata attraverso le sonde FISH (fluorescent in situ hybridization) ha rivelato una struttura composta da quattro strati.

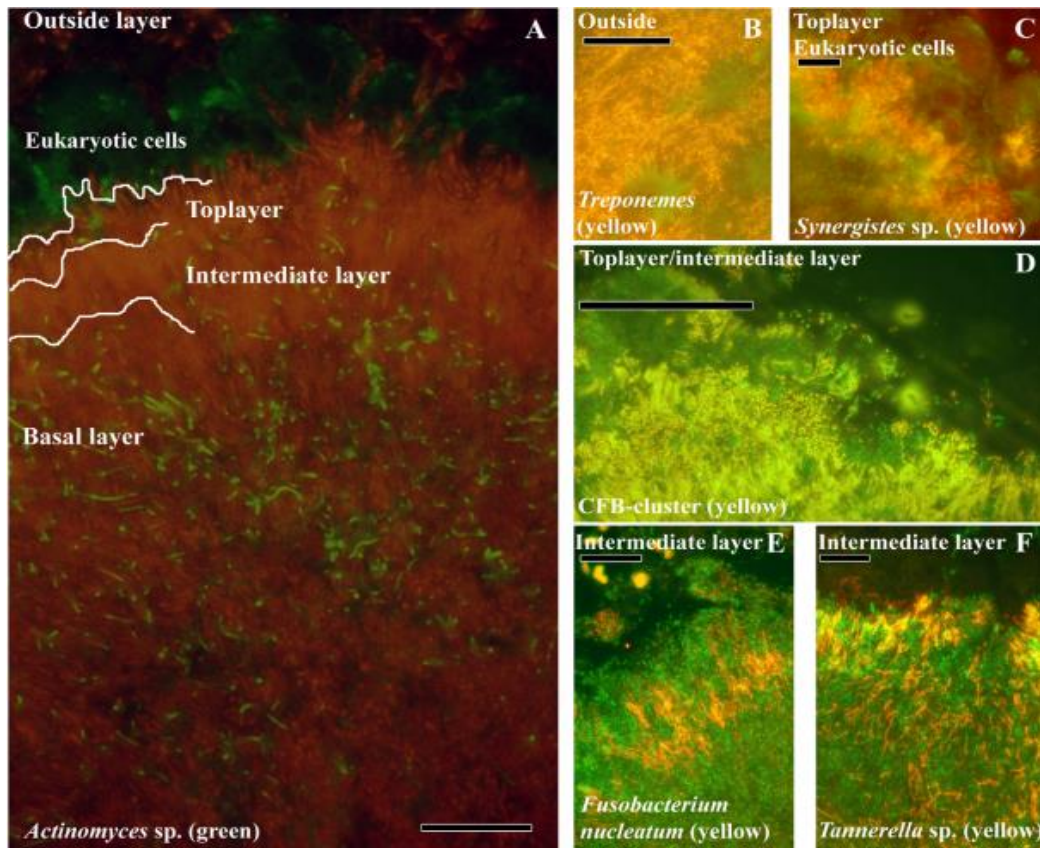
La FISH è una tecnica di laboratorio che sfrutta dei frammenti di DNA o RNA marcati con una sostanza fluorescente che hanno una particolare affinità per uno specifico tratto di acido nucleico appartenente ai vari batteri. Il suo uso in combinazione alla microscopia a fluorescenza consente di localizzare con precisione la posizione dei batteri. (Fig. 13)



**Fig. 13** Biofilm orale visto con la tecnica FISH. Ogni colore corrisponde ad una diversa specie batterica

1. **Il primo strato**, cioè quello adeso al dente, è popolato perlopiù da diverse specie di *Actinomyces*, batteri Gram + e anaerobi obbligati, che aderiscono al dente disponendosi perpendicolarmente ad esso, e fornendo supporto per l'adesione delle altre specie microbiche.
2. **Il secondo strato** è composto prevalentemente di *Fusobacterium nucleatum* e *Tannerella forsythia*, entrambi Gram – e anaerobi.
3. **Il terzo strato** è ricco di specie tipicamente riscontrate nelle infezioni parodontali, quali *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, alcune specie di *Tannerella* e i batteri del cluster CFB (*Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides*). Il terzo

strato viene anche definito “top layer”, a causa del fatto che il quarto strato non è stabilmente adeso (Fig. 14).



**Fig.14** Microscopia a fluorescenza di biofilm sottogengivale. In (A) è possibile apprezzare l’organizzazione a strati dell’intero spessore del biofilm, con gli *Actinomyces* tipici dello strato basale colorati in verde. In (B) un dettaglio dei *Treponema*, facenti parte delle *Spirochaete*. In (C) *Synergistetes* colorati in giallo. In (D) i batteri del cluster CFB a cavallo tra secondo e terzo strato. In (E) e in (F) rispettivamente *Fusobacterium nucleatum* e specie di *Tannerella*.

Difatti, il quarto strato è composto per la maggior parte di *Spirochaete* e *Synergistetes*, non molto organizzati ma che formano un rivestimento a palizzata oltre il quale si trovano i resti di cellule eucariote dell’ospite, quali i granulociti polimorfonucleati.

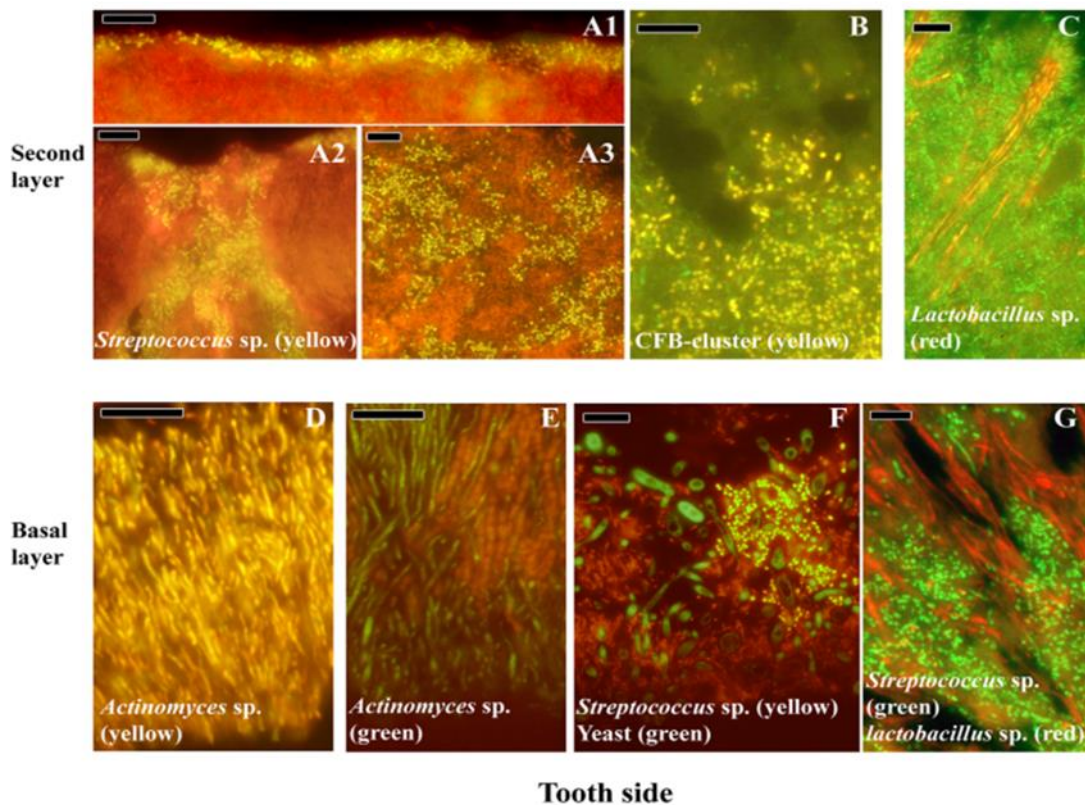
#### 1.4.9 PLACCA SOPRAGENGIVALE

Il biofilm sopragengivale presenta un’architettura fatta di due soli strati distinti, quello basale che può avere quattro diverse composizioni, e quello superficiale che è sempre popolato dalle stesse specie microbiche (Fig.15).

Lo strato basale può essere formato da una delle seguenti combinazioni:

1. *Actinomyces*, disposti perpendicolarmente alla superficie del dente
2. *Actinomyces* e cocci
3. *Streptococchi*, lieviti e batteri filamentosi
4. *Streptococchi* e *Lactobacilli*

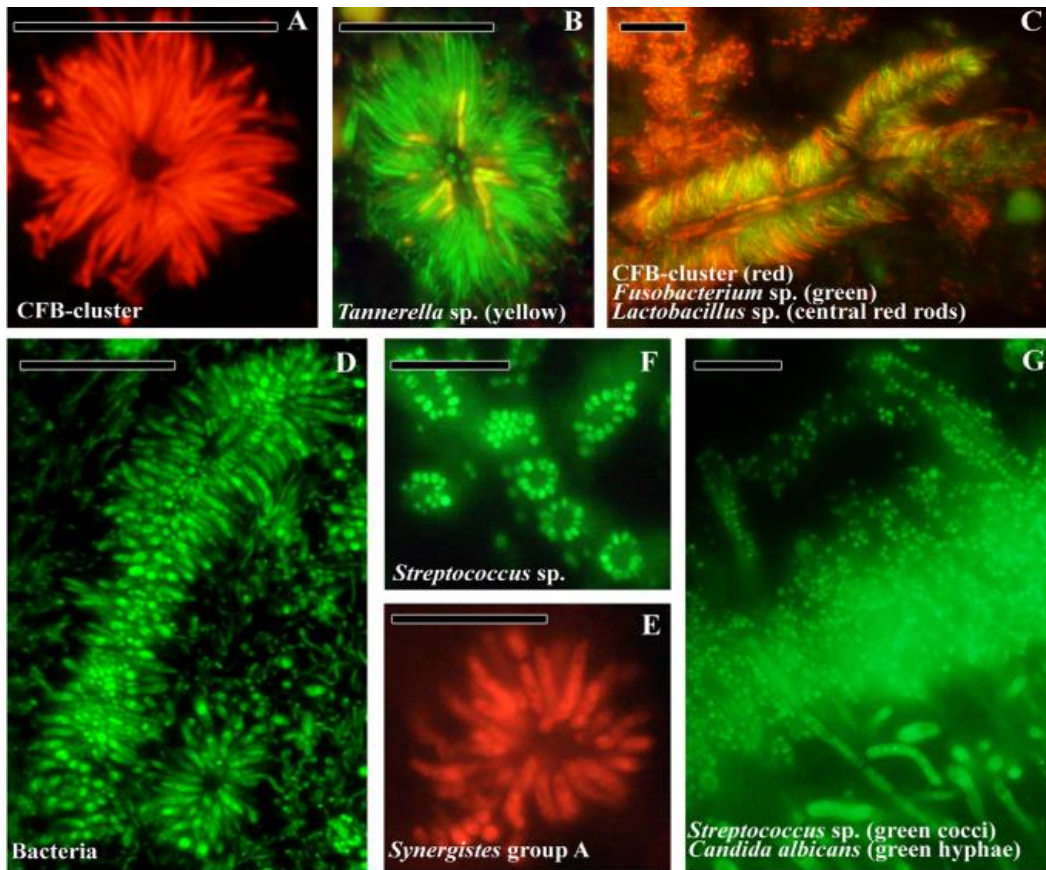
Lo strato superficiale si presenta non molto organizzato, oppure con una modesta organizzazione che tende a formare una pellicola, ed è composto da *Streptococchi*, *Lactobacilli* e batteri del cluster CFB.



**Fig. 15** Superiormente, lo strato superficiale con gli *Streptococchi* (A1, A2, A3) disposti in vari modi all'interno di esso, i batteri del cluster CFB (B) e i *Lactobacilli* (C). Inferiormente, lo strato basale sopragengivale con i quattro diversi tipi di popolazioni microbiche, nel dettaglio (D) con una popolazione quasi esclusivamente composta da *Actinomyces*, in (E) *Actinomyces* e cocci, in (F) *Streptococchi*, lieviti e batteri filamentosi, in (G) *Streptococchi* e *Lactobacilli*.

Oltre a disporsi a strati, i microorganismi tendono ad organizzarsi anche in peculiari formazioni che ricordano pannocchie (corn cob) e scovolini (test tube brushes) (Fig. 16).





**Fig.16** Sezioni trasversali di formazioni a scovolino dei batteri del cluster CFB (A) e di *Tannerella* (B). Sezioni longitudinali di formazioni a scovolino di *Lactobacilli* nella parte centrale con *Fusobacterium nucleatum* e batteri del cluster CFB adesi attorno ad essi (C) e di *Synergistetes* (D). In (E) gli stessi *Synergistetes* visti trasversalmente. In (F) degli *Streptococchi* adesi ad una cellula non colorata. In (G) si osserva una sezione longitudinale di una formazione a pannocchia, con gli assi centrali fatti di ife di *Candida albicans* e gli *Streptococchi* a formare i “chicchi” verdi periferici.

#### 1.4.10 FORMAZIONE DEL BIOFILM

Il biofilm passa attraverso varie fasi per giungere allo stadio di biofilm maturo, partendo solo da alcuni batteri in forma planctonica. Senza questo processo di accrescimento e maturazione, non potrebbero stabilirsi e strutturarsi le comunità microbiche complesse che lo caratterizzano.

Si possono distinguere complessivamente sei fasi:

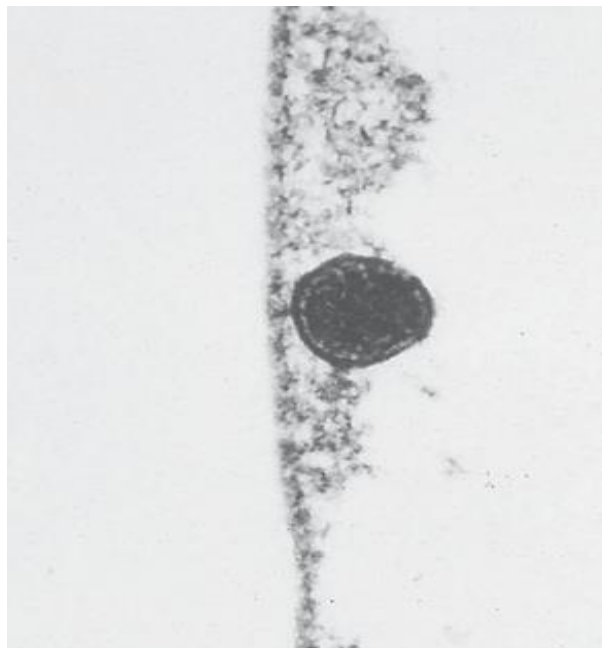
1. Formazione della pellicola acquisita
2. Adesione reversibile tra le cellule microbiche e la pellicola acquisita
3. Adesione mediata da adesine e recettori, le prime presenti sulla superficie batterica, i secondi sulla pellicola acquisita
4. Coadesione dei colonizzatori tardivi sul substrato formato da colonizzatori precoci e aumento del numero di specie batteriche presenti nel biofilm

5. Aumento numerico dei microbi di ogni specie, e secrezione della matrice di esopolisaccaridi
6. Distacco di porzioni di biofilm che vanno a colonizzare altri siti.

Queste fasi sono precedute dall'ingresso nella cavità orale dei microbi; alternativamente, si può avere la diffusione del biofilm come spiegato nella fase 6, partendo dal distacco di un pezzo di biofilm maturo.

I microrganismi aderiscono con difficoltà a smalto e superfici metalliche; i denti sono tuttavia immersi nella saliva e bagnati dal fluido crevicolare, liquidi che contengono una percentuale importante di proteine (tra cui glicoproteine e mucine, fosfoproteine, proteine biologicamente attive), che tendono a precipitare e depositarsi sulle superfici istanti dopo che queste sono state pulite. La pellicola che ne risulta fornisce un sito d'attacco reversibile per i batteri e i microrganismi pionieri, chiamati così perché la maggior parte dei batteri comunque non riescono a aderire alla pellicola, mentre i pionieri ci riescono grazie a deboli forze elettrostatiche a lungo raggio.

Dopo poco tempo, l'adesione inizia ad essere più forte e stabile grazie alla presenza di adesine e pili sulla superficie dei batteri pionieri, che trovano nella pellicola acquisita dei recettori che consentono l'attracco (Fig. 17).



**Fig. 17** Pellicola acquisita sviluppatasi in sole quattro ore, con adeso un batterio.

Segue poi lo stadio di coadesione, una fase di forte sviluppo del biofilm in cui altri batteri e microrganismi, incapaci di insediarsi direttamente sulla superficie nuda del dente o sulla pellicola acquisita, sfruttano lo strato di batteri pionieri come sito di adesione. Ciò consente una crescita imponente nella biodiversità, infatti un enorme numero di specie che prima non erano in condizione di stabilirsi, hanno la possibilità di attecchire e moltiplicarsi.

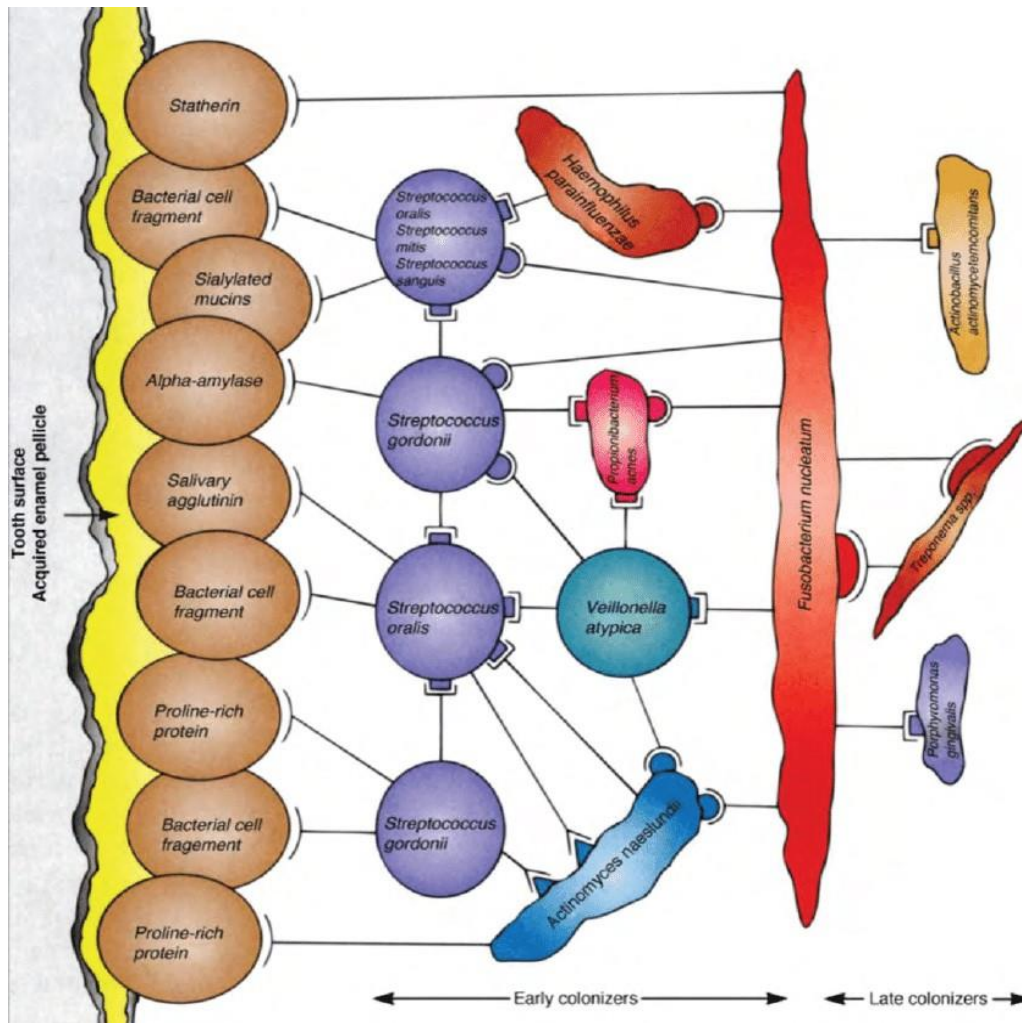
Anche il microambiente in cui si trovano i microrganismi cambia, il consumo metabolico dei nuovi batteri tende a far diminuire le concentrazioni di O<sub>2</sub>, con il risultato di favorire la crescita di specie anaerobiche facoltative e obbligate.

I batteri colonizzatori tardivi possono aderire direttamente ai colonizzatori pionieri, ma spesso vi è l'interposizione di un particolare batterio, il *Fusobacterium nucleatum*, che svolge un ruolo cardine nell'adesione, grazie al fatto di aderire a moltissime specie e porsi quindi come elemento ponte tra i due gruppi (**Fig. 18**).

Dopo questa fase, i batteri tendono a crescere in numero, e si iniziano ad instaurare anche nuove catene alimentari in cui i cataboliti di alcune specie vengono usati come nutrimento da altre, ulteriormente alterando il microambiente.

Col crescere della massa microbica, la comunicazione microbica aumenta e i meccanismi di quorum sensing vengono ad espletarsi. La produzione di matrice extracellulare inizia e aumenta molto velocemente, si iniziano ad evidenziare la stratificazione e le strutture più complesse (formazioni a pannocchia e a scovolino) e la placca vira verso l'equilibrio.

Dopo questa fase di rapido accrescimento, si raggiunge una fase di relativa stabilità, e il biofilm viene definito "maturo".



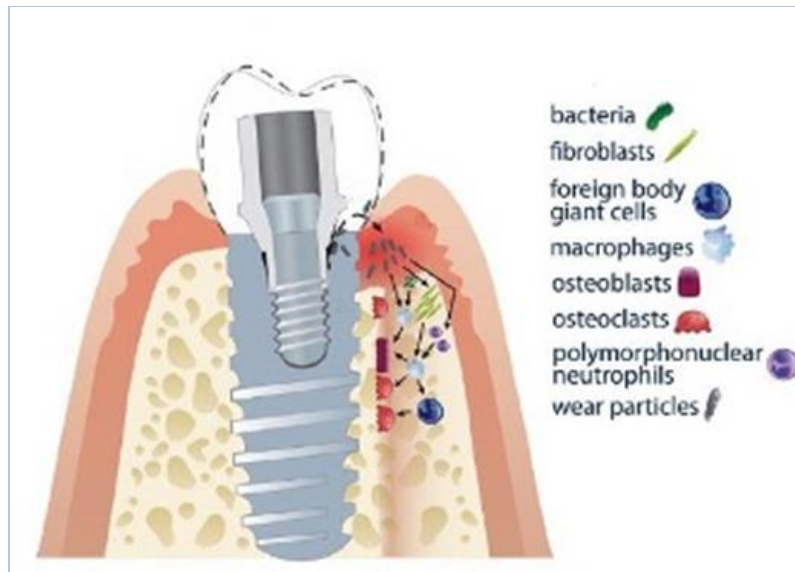
**Fig. 18** Rappresentazione schematica del biofilm con evidenziato il ruolo del *Fusobacterium nucleatum*. Da sinistra, notare la superficie del dente, la pellicola acquisita con le varie proteine, i microrganismi pionieri e il sistema di adesine e recettori, il *F. nucleatum* e i colonizzatori tardivi.

L'ultimo step nella formazione del biofilm riguarda la perdita di coesione di porzioni di esso, che staccandosi grazie all'azione di enzimi litici che vengono prodotti grazie al cell signaling, vanno a depositarsi su superfici incontaminate e consentono la colonizzazione e l'attecchimento in tali siti. Evolutivamente, questo sistema di diffusione sarebbe in linea con i vari meccanismi usati dagli organismi, anche più complessi come piante e funghi, per aumentare il numero di individui e avere più chances di sopravvivere come specie.

### 1.5 EZIOLOGIA NON BATTERICA: RESIDUI METALLICI

L'implantologia dentale rappresenta un'alternativa terapeutica sempre più praticata nella clinica quotidiana. Di conseguenza è necessario condurre ulteriori ricerche e

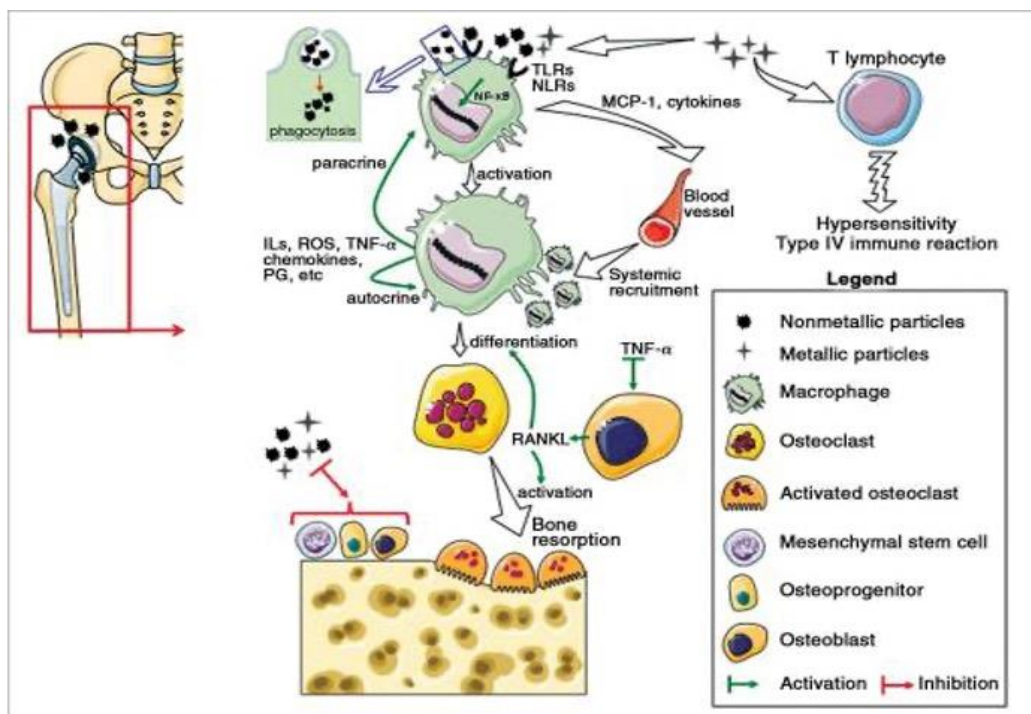
approfondimenti sulla patologia perimplantare, non esclusivamente indotta dal biofilm batterico (Fig.19).



**Fig. 19** Contaminazione del solco perimplantare

Le particelle e gli ioni metallici, derivati dall'usura dello strumentario chirurgico, ricoprono un ruolo importante nella genesi di processi flogistici cronici nella sede implantare.

Nel 1977, Willert descrisse la migrazione dei detriti di particolato nello spazio articolare periprotetico dell'anca (Fig.20).



**Fig. 20** Risposta immunitaria indotta da residui metallici derivanti da protesi dell'anca

Similmente a quanto avviene nell'osteolisi asettica in campo protesico ortopedico, è possibile presumere che l'avvenimento dei suddetti processi infiammatori avvenga anche in campo implantologico dentale.

È quindi indispensabile effettuare una digressione nella branca dell'ortopedia per comprendere la dinamica di questi eventi.

Numerosi fattori, interconnessi tra loro, contribuiscono alla genesi dell'osteolisi asettica; ed è possibile essere suddividerli in tre grandi categorie:

- pre-operatori (qualità dell'osso, patologie pre-esistenti, scelta dei biomateriali);
- intraoperatori (sterilità delle procedure, lavaggi, posizionamento delle componenti);
- post-operatori (sollecitazioni imposte, detriti, ioni metallici, micromovimenti, macrofagi, osteoclasti, osteoblasti, fibroblasti della membrana fibrosa metastabile periprotetica).

In vivo risulta impossibile stabilire il *primum movens* nella genesi dell'osteolisi, visto il gran numero di variabili da prendere in considerazione.

Possiamo però descrivere un quadro "ideale", identificando le tre variabili principali che partecipano alla genesi del processo osteolitico: i detriti provenienti dai biomateriali utilizzati, i fattori puramente meccanici connessi ad eventuali micromovimenti ed al posizionamento dell'impianto e le reazioni biologiche e cellulari (macrofagi, fibroblasti, osteoclasti, osteoblasti).

In tale quadro, il paradigma "classico" dell'osteolisi periprotetica prevede, la generazione di ioni e detriti da parte dell'impianto protesico e le reazioni immunologiche che ne conseguono.

Gli ioni metallici (cromo, cobalto e titanio) si liberano principalmente in corrispondenza delle interfacce modulari metallo-metallo (es. giunzione testa-collo, superfici porose), attraverso il processo elettrochimico della corrosione in presenza di cloruro di sodio.

I residui metallici svolgono il duplice ruolo, sia di attivatori diretti dei macrofagi, sia di apteni, poiché legati alle proteine endogene, promuovono risposte immunitarie di tipo IV (ipersensibilità ritardata) con il coinvolgimento dei linfociti T CD4+ (Th1-type lymphocytes).

I detriti (polietilene, cemento, detriti metallici in titanio e cromo-cobalto) liberati dalle superfici periprotetiche interagiscono, invece, essenzialmente con il sistema

monocito- macrofagico, con i fibroblasti e con gli osteoblasti e costituiscono il noto quadro patologico dello *small particle disease*.

Sono considerati i “nemici” più pericolosi per la stabilità dell’impianto, per la capacità di attivazione della linea osteoclastica e, conseguentemente, di riassorbimento massivo nei confronti del tessuto osseo ospite. La presenza dei detriti scatena la reazione infiammatoria da corpo estraneo.

Il comportamento dei detriti dipende tuttavia, primariamente dalle dimensioni.

In caso di detriti non fagocitabili ( $> 15-30 \mu\text{m}$ ) i macrofagi formano cellule giganti multinucleate da corpo estraneo, con “fenotipo citoplasmatico” simile agli osteoclasti, e reagiscono con la formazione di un involucro fibroso che incapsula i detriti.

In caso di detriti fagocitabili ( $< 15-30 \mu\text{m}$ ) la reazione infiammatoria è decisamente più rilevante. Le particelle che scatenano la maggiore reattività sono quelle di polietilene di dimensioni pari a  $0,1-1 \mu\text{m}$ . I macrofagi, dopo aver fagocitato le particelle, si “rivelano” incapaci di digerirle, poiché risultano, ovviamente, privi degli enzimi necessari alla lisi di polimeri sintetici.

In questo principio eziopatogenetico squisitamente iatrogeno risiede parte dell’unicità e della peculiarità dell’osteolisi periprotetica: la fagocitosi, difesa infiammatoria fino ad ora “a prova di filogenesi” nei confronti degli agenti patologici, si rivela ora fallimentare.

La conseguenza di questa “digestione impossibile” è l’espansione a catena della reazione infiammatoria attraverso progressiva chemiotassi e attivazione di altre linee cellulari grazie al rilascio, da parte dei macrofagi, di citochine (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, PGE) e superossidi (O $_2^-$ ). Sono gli ossidi, verosimilmente, i responsabili della pigmentazione scura (metallosi) osservata nei tessuti periprotetici durante la chirurgia di revisione.

La produzione di citochine nei processi osteolitici, però, potrebbe anche essere condizionata dalla presenza di endotossine batteriche adese ai biomateriali, particolarmente al titanio; tale meccanismo, ancora in via di chiarificazione, potrebbe ribaltare il concetto di “scollamento asettico” e reintrodurre il batterio come concausa nello sviluppo dell’osteolisi periprotetica.

I macrofagi attivati dai detriti, attraverso recettori di superficie come CD11b, CD14, Toll-like Receptors, promuovono la differenziazione e l’attivazione degli osteoclasti dalla linea monocito-macrofagica, secernono MMP che partecipano alla

degradazione della matrice, liberano citochine “pro-osteolitiche” e si differenziano in osteoclasti, a contatto con i detriti, attraverso il sistema di interazione RANK – RANKL. Nella differenziazione verso la linea osteoclastica, risulta particolarmente importante l’attivazione intracellulare del sistema delle chinasi MAP (c-Jun, Erks, JNK, p38) Serina-Treonina proteinchinasi intermedie tra gli stimoli extracellulari e l’attivazione di protoncogeni nucleari.

Inoltre, il macrofago può essere indirizzato verso la differenziazione osteocitaria e la produzione di lacune di riassorbimento indipendentemente dal sistema RANKL-RANK: il TNF- $\alpha$  e l’IL-1 $\alpha$ , infatti, in presenza di M-CSF, sono sufficienti ad attivare queste cellule.

Recentemente, inoltre, un nuovo campo ha acquistato interesse crescente per l’osteolisi periprotetica: il campo “dell’oste-immunologia”.

Questa branca dell’immunologia studia le interrelazioni tra sistema scheletrico e sistema immunitario acquisito e i meccanismi cellulari che questi sistemi condividono. Tale condivisione genera segnali cellulari in grado di condizionare reciprocamente i comportamenti degli osteoblasti, degli osteoclasti e delle cellule linfocitarie. Un modello di questa “condivisione di segnali” è proprio il sistema “RANKL-RANK-OPG (osteoprotegerina): alla superficie dei linfociti T attivati è infatti espresso RANKL.

## **1.6 SEQUENZA CHIRURGICA DELLA PREPARAZIONE DEL SITO IMPIANTARE**

Ogni metodica implantare prevede l'utilizzo di una sequenza di frese con diametro progressivamente crescente al fine di preparare atraumaticamente il segmento osseo edentulo. Dopo lo scollamento del lembo e la rimozione di eventuali residui di tessuto connettivale a livello della cresta (mediante una curette chirurgica), le principali fasi della sequenza chirurgica sono rappresentate da:

- regolarizzazione preliminare della cresta ossea
- perforazione preliminare e "marcatura" del sito impiantare
- preparazione del sito mediante frese a spirale
- verifica del corretto asse e della corretta profondità dei siti implantari
- eventuale maschiatura del sito (in relazione alla densità ossea ed al tipo di fixture impiantare)
- sondaggio finale e irrigazione del sito impiantare



- inserimento dell'impianto
- rimozione del dispositivo di montaggio
- inserimento della vite “tappo” o “di guarigione”

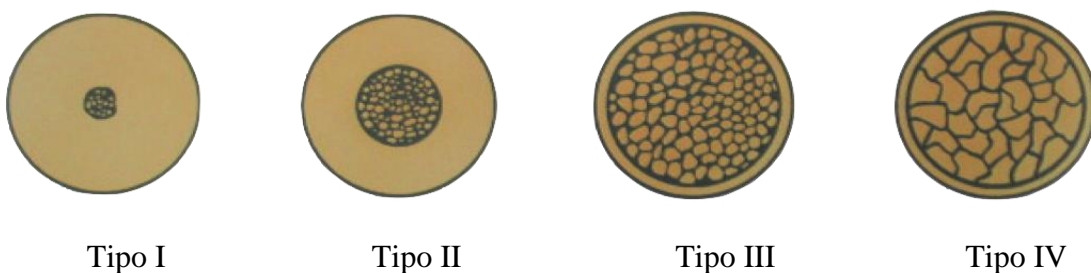
La tecnica di preparazione del letto implantare deve essere adattata alla qualità ossea locale.

La diagnosi della qualità ossea è essenzialmente clinica, anche se ad essa possono contribuire le immagini radiografiche fornite dalla Cone Beam, che permette di valutare lo spessore della corticale e la mineralizzazione della spongiosa. La qualità ossea viene comunque valutata durante la preparazione del sito implantare, dopo la perforazione della corticale, in base alla resistenza offerta al fresaggio da parte della compagine ossea.

Il termine qualità dell'osso è comunemente usato nei trattamenti implantari e nelle relazioni di successo e fallimento di un impianto data la sua importanza sia nel determinare il contatto fra osso e impianto, sia nello stabilizzare lo stesso.

La qualità dell'osso è suddivisa in quattro gruppi (Bone Quality Index-BQI) in base alla struttura e alle proporzioni tra tessuto osseo compatto e trabecolare, così come proposto da Lekhorm e Zarb nel 1985:

- ✓ Tipo I: osso molto compatto
- ✓ Tipo II: osso corticale compatto e osso trabecolare denso
- ✓ Tipo III: osso corticale minore e abbondanza di osso trabecolare
- ✓ Tipo IV: osso corticale molto sottile e osso trabecolare poco denso (**Fig.21**)

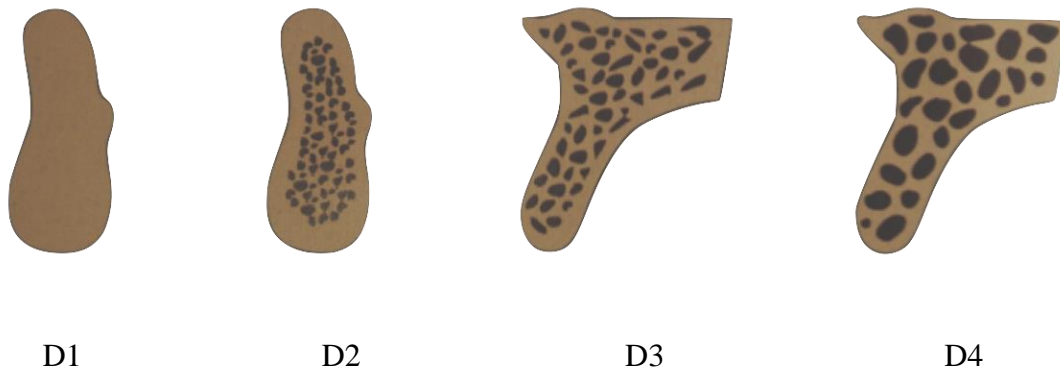


**Fig. 21** Classificazione Bone Quality Index

*Misch (2008)* definì i diversi quadri di densità ossea dividendoli in quattro classi con differenze a livello macroscopico di osso corticale e trabecolare:

- D1: Osso corticale compatto

- D2: Osso corticale poroso, osso spugnoso e trabecolatura densa
- D3: Osso corticale poroso, osso spugnoso e trabecolatura lassa
- D4: Osso spugnoso a trabecolatura lassa (Fig.22)



**Fig. 22:** Classificazione densità ossea

La stabilità primaria degli impianti, in fase chirurgica, rappresenta l'obiettivo principale da raggiungere e la percentuale di successo degli impianti è generalmente più bassa in zone con densità ossea bassa; anche se l'evoluzione della macro- e microstruttura degli impianti (ampiezza delle spire, superficie ruvida e chimicamente attiva ecc.) ha in parte risolto questo problema.

È opportuno ricordare che il tessuto osseo è molto sensibile all'incremento di temperatura nella fase di preparazione chirurgica e, se questa supera i 47 -50 °C, possono verificarsi lesioni irreversibili agli osteociti, con potenziale compromissione o ritardo delle capacità riparative dell'osso intorno agli impianti e quindi dell'osteointegrazione.

Gli attuali protocolli operativi consigliano, al fine di ridurre i suddetti traumi chirurgici con conseguente rischio di surriscaldamento a carico del tessuto osseo, l'utilizzo di frese chirurgiche in buono stato, in quanto una fresa usurata perde la capacità di taglio e l'operatore deve esercitare maggiore pressione nella fase chirurgica aumentando il rischio di surriscaldamento. Inoltre è consigliato rimuovere dalle frese i trucioli ossei prodotti durante la preparazione del sito, sempre per ottimizzare la capacità di taglio della fresa. Sono altresì consigliati l'utilizzo di manipoli a bassa velocità (500-800 giri al minuto) con torque elevato movimento intermittente di va e vieni e continua irrigazione con soluzione fisiologica.

## **1.7 APPROCCIO CHIRURGICO IMPLANTARE GUIDATO**

La moderna riabilitazione implanto-protetica si basa sulla pianificazione digitale non solamente del manufatto protesico ma anche della fase chirurgica.

Il principio della chirurgia implantare guidata consente al chirurgo, al protesista ed al laboratorio odontotecnico di condividere diagnosi e piano di trattamento per ogni paziente candidato all'implantologia. Tutti i membri del team possono valutare il modello computerizzato 3D delle strutture orali del paziente, in cui è facile determinare la qualità ossea per il posizionamento implantare e la prossimità del/dei sito/i rispetto agli elementi dentari adiacenti, a impianti esistenti, al seno mascellare e al nervo alveolare inferiore.

Con il modello computerizzato 3D è possibile posizionare gli impianti nell'osso con maggiore volume disponibile, migliorando così la stabilità. Possono essere ottimizzati il profilo di emergenza e l'estetica con un adeguato supporto labiale e garantito uno spazio per la lingua.

Il percorso di digitalizzazione, in campo implantologico, focalizza l'attenzione sui risultati ottenibili mediante la combinazione della tomografia computerizzata diagnostica (oggi sostituita con l'esame Cone Beam) con i CAD/CAM (*Computer-Aided Design and Manufacturing*) nella realizzazione di dime chirurgiche sempre più precise e performanti al fine di ottimizzare il posizionamento della fixture implantare.

La dima chirurgica può essere usata sia in interventi di chirurgia implantare tradizionale (con incisione del lembo chirurgico ed esposizione diretta dell'osso alveolare), che in quelli di chirurgia flapless (senza incisione del lembo ed esposizione dell'osso). In entrambi i casi la guida chirurgica è posizionata sulla zona edentula e viene stabilizzata occlusalmente e bloccata con pin di stabilizzazione.

Come affermato in precedenza, è fondamentale l'irrigazione con soluzione fisiologica durante la procedura chirurgica di preparazione del sito implantare, al fine di evitare il surriscaldamento osseo con rischio di potenziale necrosi. Nel protocollo di chirurgia guidata flapless l'afflusso nel sito chirurgico della soluzione fisiologica è limitato dalla dima chirurgica.

## 1.8 CONTRIBUTO SPERIMENTALE

### **SEM-EDX Analysis of Metal Particles Deposition from Surgical Burs after Implant Guided Surgery Procedures**

Giovanni Falisi, Giordano Foffo, Marco Severino, Carlo Di Paolo, Serena Bianchi, Sara Bernardi, Davide Pietropaoli, Sofia Rastelli, Roberto Gatto and Gianluca Botticelli.

Coatings 2022, 12, 240. <https://doi.org/10.3390/coatings12020240>

L'obiettivo dello studio è stato valutare la presenza di detriti metallici che si depositano nel sito implantare durante la sua preparazione, seguendo un protocollo operativo guidato, con dima chirurgica. La presenza della dima chirurgica non permette un'abbondante irrigazione con soluzione fisiologica nel sito implantare. La presenza di particelle metalliche nel tessuto perimplantare potrebbe rappresentare un fattore scatenante il fenomeno di osteolisi perimplantare asettica con processi di riassorbimento osseo e la conseguente perdita dell'impianto.

Sono state selezionate venticinque coste di suino adulto per la loro struttura ossea trabecolare, simile alle ossa facciali. I campioni erano tutti di 8 cm di lunghezza, 3 cm di profondità e 2 cm di larghezza; successivamente sono stati ulteriormente suddivisi per ottenere 50 elementi da 4 cm X 3 cm X 2 cm. Il plexiglass è stato utilizzato per creare strutture simili a guide chirurgiche in modo da poter simulare la preparazione del sito implantare in modalità guidata.

Il kit di frese utilizzato in questo studio è un kit di frese per chirurgia guidata caratterizzato da elevata resistenza all'usura, elevata resistenza allo snervamento e buona resistenza alla corrosione. Questo stesso kit è stato utilizzato 50 volte nella preparazione di 50 diversi siti implantari (T0-bordo neutro, T1-1 preparazione completa, T2-10, T3-20, T4-30, T5-40 e T6-50): Successivamente, mediante SEM-EDX, è stata effettuata l'analisi e valutazione della presenza di eventuali depositi metallici.

La presenza di residui metallici diventa significativo negli ultimi due gruppi di campioni dello studio. Lo studio ha evidenziato come la mancanza di l'irrigazione determina la deposizione di particelle metalliche e oltre ad una riduzione della efficienza delle frese, con conseguente taglio meno preciso, alterazione della forma

del sito preparato che determina la riduzione della stabilità primaria dell'impianto nella fase chirurgica.

## INTRODUZIONE

Il successo della terapia implantare è determinato dall'osteointegrazione funzionale, che a sua volta dipende da una serie di fattori chimici e meccanici nonché, dalla tecnica di preparazione, dalla stabilità primaria ottenuta nella fase di inserimento e per concludere dai processi di riparazione dell'ospite.

Lo strumentario chirurgico necessario per questo tipo di riabilitazioni è costituito da frese e strumentario metallico altamente biocompatibile. Le fixture implantari sono per lo più costituite da leghe derivate dal titanio (Ti-6Al-4V) grazie alle proprietà di biocompatibilità, resistenza alla corrosione e resistenza meccanica.

In particolare, quando il titanio è esposto all'aria, si forma un film costituito da biossido di titanio amorfo (TiO<sub>2</sub>) sulla superficie del titanio stesso, che rende le superfici biocompatibili e resistenti alla corrosione. Le frese utilizzate per la preparazione del sito implantare sono invece realizzate in acciaio chirurgico. Tuttavia, l'uso dei Kit durante il tempo potrebbe portare alla perdita progressiva della capacità di taglio ed al rilascio di particelle metalliche sulle superfici ossee, abbassando la qualità del sito implantare ricevente.

Gli impianti metallici sono utilizzati principalmente in ortopedia per le sostituzioni articolari e in odontoiatria per riabilitare l'edentulia. Nonostante l'alta qualità raggiunta dalle leghe metalliche sopra menzionate, si verificano cedimenti nelle articolazioni riabilite ortopedicamente, in cui l'attrito tra le due superfici artificiali può svolgere un ruolo cruciale. Recenti studi istologici sull'osso che circonda gli impianti utilizzando modelli animali, ha evidenziato la presenza di detriti metallici derivati dal fenomeno di ossidazione del materiale di cui è composto l'impianto.

Lugowki et al. ne hanno valutato la presenza di bassi livelli di detriti metallici in diversi organi (fegato, cervello, reni, polmoni, milza) dopo posizionamento degli impianti dentali nel modello di coniglio. Coen et al. ha mostrato come detriti metallici inducono instabilità genomica nelle colture cellulari.

La presenza di tali detriti può determinare un fenomeno di osteolisi perimplantare asettica innescato da una risposta immunitaria innata; una reazione da corpo estraneo non specifica, che comprende la presenza di cellule giganti da corpo estraneo,

macrofagi, linfociti occasionali, fibroblasti e osteoclasti a livello dell'impianto osseo interfaccia.

Le cellule infiammatorie periprotetiche attorno alla protesi iniziano la cascata infiammatoria con la produzione di citochine pro-infiammatorie, chemochine per cellule infiammatorie, prostaglandine e così via.

Secondo la più recente classificazione delle malattie parodontali e perimplantare da parte dell'americana Accademia di Parodontologia (AAP) e Federazione Europea di Parodontologia (EFP), le definizioni di mucosite e perimplantite emergono come un nuovo protagonista delle condizioni patologiche dei tessuti che circondano e sostengono gli impianti dentali.

Tuttavia, gli studi legati alle protesi ortopediche hanno aperto nuove prospettive nella valutazione dei fenomeni legata all'osteolisi perimplantare. Sappiamo che l'ortopedia usa protesi che sfruttano il fenomeno dell'osteointegrazione per consentire la funzionalizzazione dei distretti anatomici compromessi simili a quanto avviene in implantologia dentale.

L'analisi del follow-up a lungo termine dei fallimenti delle protesi dell'anca ha dimostrato che una percentuale di questi fallimenti sono legati all'osteolisi derivante da una reazione immunologica al rilascio di particelle metalliche e ioni nello spazio perimplantare.

## MATERIALI E METODI

Progettazione dello studio e preparazione dei campioni

Il disegno dello studio includeva una scelta di campioni ossei con struttura e proprietà simile alle ossa mascellari, la fabbricazione di guide chirurgiche, l'osservazione e l'analisi dei campioni trattati mediante microscopia elettronica a scansione e Spettrometria a raggi X (SEM-EDX).

Lo studio condotto è uno studio in vitro: la necessità è stata quindi quella di procurarsi dei campioni di materiale che replicassero il più possibile la struttura e le proprietà delle ossa mascellari, considerando anche il bisogno di un materiale facilmente reperibile.

La scelta si è quindi spostata sull'utilizzo di costole di suino adulto (Fig.1), simili per la struttura trabecolare ossea a quella delle ossa facciali umani e facili da reperire presso le rivendite di carne da macello.

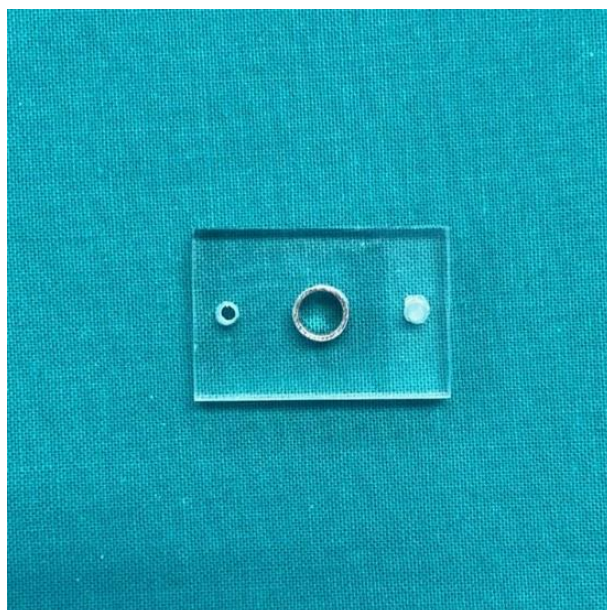


**Fig. 1** Costine di suino di 15 mesi

Sono stati scelti, in quanto la loro struttura ossea trabecolare è simile a quella delle ossa facciali umane. Sono state utilizzate venticinque sezioni di coste prelevate dallo stesso esemplare. I campioni erano tutte di 8 cm (lunghezza)  $\times$  3 cm (profondità)  $\times$  2 cm (larghezza) e sono state ulteriormente suddivisi per ottenere 50 elementi di 4 cm  $\times$  3 cm  $\times$  2 cm. I campioni sono stati scelti in maniera randomizzata, tramite un computer, e con questo metodo sono stati numerati per la sequenza di preparazione così da migliorare il rigore statistico.

La porzione prescelta di osso sul quale effettuare la preparazione chirurgica era quella centrale, poiché rappresentava adeguatamente sia l'osso midollare che quello corticale ed aveva una densità ossea D2–D3, secondo la classificazione di Misch.

Il plexiglass è stato utilizzato per creare strutture simili alle guide chirurgiche (Fig.2) in modo da replicare in vitro un campo operatorio simile al protocollo di chirurgia guidata.



**Fig. 2** Struttura in plexiglass che riproduce la dima chirurgica.

Il materiale delle frese è acciaio chirurgico martensitico 17-4PH h 900, che è caratterizzato da elevata resistenza all'usura, elevata resistenza allo snervamento e buona corrosione resistenza (Tab.1). Pertanto, questo stesso kit è stato utilizzato 50 volte per ottenerne 50 diversi siti implantari e sette follow-up sono stati scelti per essere valutati al SEM-EDX (Gemini SEM 500, Zeiss Jena, Germania).

I campioni T0, T1, T10, T20, T30, T40, T50 (dove il numero indica il numero di preparazioni complete utilizzando il protocollo chirurgico) sono stati sottoposti a indagine EDX.

**Table 1.** Elemental composition of 17-4PH h 900 martensitic surgical steel.

Type	Cr wt%	Ni wt%	Cu wt%	Cb-Ta wt%	C wt%	Mn wt%	P wt%	S wt%	Si wt%
17-4PH h 900	Min 15 Max 17.5	Min 3.0 Max 5.0	Min 3.0 Max 5.0	Min 0.15 Max 0.45	0.07 * Max	1.00 Max	0.04 * Max	0.03 * Max	1.00 Max

\* below detection limit = 0.1 wt%.

## PROTOCOLLO GUIDATO

Per prima cosa, è stata stabilizzata la guida chirurgica fatta con il plexiglass sui campioni da preparare, tramite l'utilizzo di viti da osteosintesi (**Fig.3a**).





(A)

**Figura 3a:** la dima è stabilizzata da Pin



(B)

**Figura 3b:** preparazione sito implantare

Successivamente sono state usate le frese per la preparazione del sito implantare nelle costole, con la tecnica sequenziale prevista e indicata dalla casa produttrice delle stesse frese (Fig.3b).

La tecnica guidata prevede:

- Prima fresa lenceolata.
- la successiva corticotomia con fresa D2 L 6 mm.
- approfondimento della preparazione con fresa D2 L 11,5 mm.
- ampliamento del sito con frese in sequenza:
  - D2,8 L11,5 mm
  - D3,2 L11,5 mm
- preparazione finale con D3,65 L11,5 mm

Al termine dell'utilizzo, ogni trapano è stato sottoposto a regolare pulizia e rapida sterilizzazione

Le preparazioni sono state eseguite tramite un micromotore chirurgico implantare NSK 5000, con una velocità di 150 rpm ed un torque di 60 N, in assenza di soluzione irrigante come previsto da quanto è stato già esposto.

Tutte le preparazioni sono state effettuate con l'ausilio della guida chirurgica che ha permesso di mantenere il giusto orientamento della fresa in fase di lavorazione sul

campione. Inoltre, è stata utilizzata una cella di carico sotto l'area del sito implantare per poter mantenere una pressione di lavoro costante sulle frese, intorno ai 1000 ed i 1500 gr (9.81-14.71 Pa).

Al termine dell'utilizzo ogni singola fresa è stata sottoposta ad un normale processo di detersione e sterilizzazione che ne replicasse il classico ciclo di usura dovuta a tutti i fenomeni normalmente implicati nell'utilizzo del materiale. Una prima pulizia è stata effettuata con uno spazzolino e del detergente. Successivamente le frese sono state sottoposte ad un ciclo di pulizia in vasca ad ultrasuoni per 5 minuti ed infine sterilizzate in autoclave classe B, con un ciclo flash a 134 °C per 5 minuti.

Questo stesso kit è stato utilizzato in questo modo per 50 volte per la preparazione di 50 diversi siti implantari i quali, una volta preparati, sono stati inviati al centro di spettroscopia elettronica dell'università perché se ne eseguisse la valutazione.

I campioni sono stati divisi in 7 gruppi determinati dal numero di utilizzo delle frese che permetta di determinare i valori rilevati, relativamente al ciclo di utilizzo e quindi, di usura.

I gruppi sono stati così suddivisi:

- T0: costa neutra
- T1: è la prima preparazione completa
- T2: fino a 10 preparazioni complete
- T3: fino a 20 preparazioni complete
- T4: fino a 30 preparazioni complete
- T5: fino a 40 preparazioni complete
- T6: fino a 50 preparazioni complete

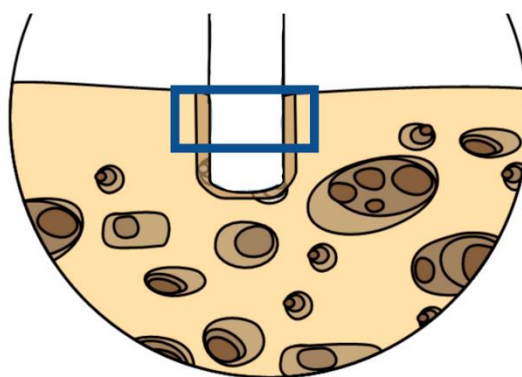
## SEM-EDX: ANALISI DEI RESIDUI METALLICI

Queste analisi sono state condotte con microscopio elettronico a scansione e spettrometria a raggi X a dispersione di energia (SEM-EDX).

Il protocollo di preparazione dei campioni ossei per l'osservazione SEM è stato seguito come descritto: dopo il fissaggio dei campioni con gluteraldeide, sono stati disidratati in una serie ascendente di alcoli (50%, 75%, 95%, 100%), lasciati asciugare su carta assorbente per 48 ore e osservati con il microscopio elettronico a scansione (Fig.4).



**Fig. 4** GEMINI\_SEM, Zeiss, Germania



**Fig. 5** Schema rappresentativo dell'area prescelta osservata al SEM-EDX per individuare il metallo  
(Immagine realizzata utilizzando il software infografico Mindthegraph®)

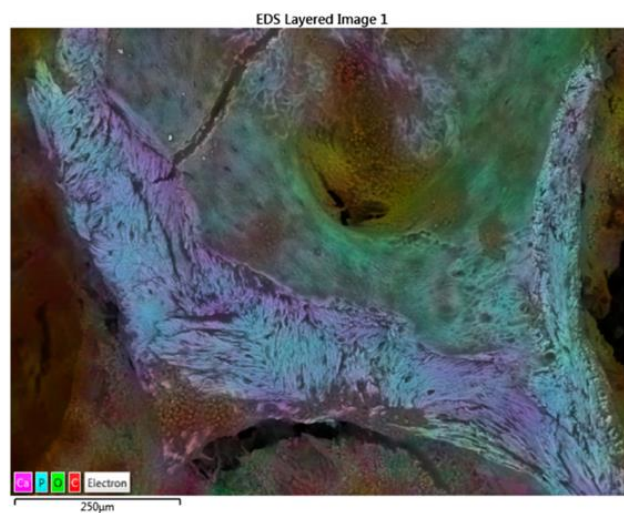
Per tutti i campioni, l'area prescelta comprendeva la corticale e parte di la porzione midollare (Fig.5). Le aree sono state osservate casualmente in diverse posizioni a diversi gradi di ingrandimento in modalità elettronica secondaria (SE). I parametri utilizzati

erano tensione di accelerazione (AV) 7,00 kV, dimensione dello spot 20  $\mu\text{m}$  e distanza di lavoro compresa tra 13,6 e 14,1 mm.

I campioni ossei sono stati successivamente risciacquati in PBS, una soluzione tampone salina, al fine di eliminare il fissativo (gluteraldeide) e procedere al passaggio successivo, l'indagine EDS (spettrometria per dispersione di energia).

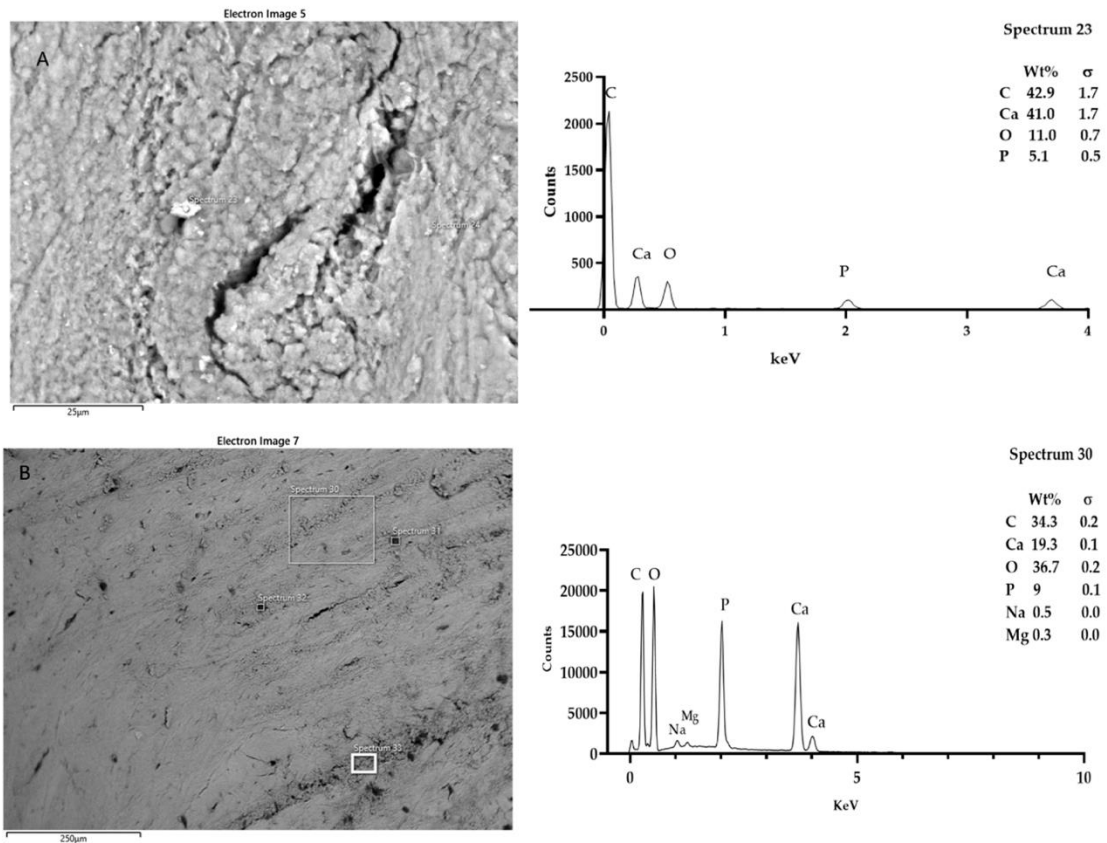
## RISULTATI

Il campione T0, il primo, quindi la costa neutra, non mostra alcuna presenza di metalli. Il campione presenta la struttura trabecolare e composizione tipica del tessuto osseo (**Fig.6**).



**Fig. 6** Fattore di mappa SEM-EDX del campione T0. Il fattore mappa ci ha permesso di osservare la distribuzione degli elettroni Ca, P, O e C che compongono l'osso

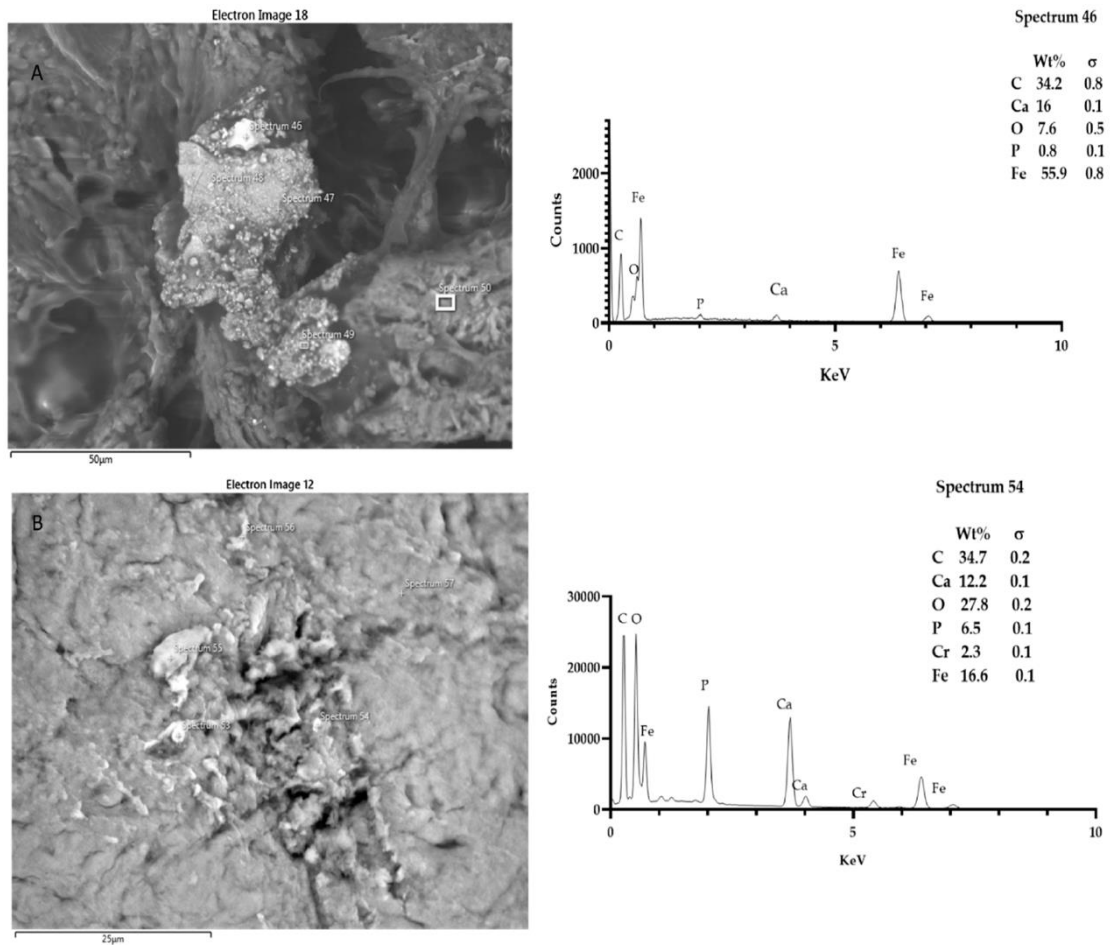
I campioni T1 e T2, comprendenti il gruppo in cui tutti i siti di preparazione, sono stati effettuati con frese utilizzate dal primo ciclo, ad un massimo di 10 cicli di utilizzo e sterilizzazione, non presentano residui metallici dovuti alla preparazione. (Fig.7)



**Fig. 7** Analisi SEM-EDX dei campioni T1 (A) e T2 (B). Guardando la morfologia dell'osso tessuto dei campioni T1 e T2, è stato possibile notare alcune particelle alquanto luminescenti.

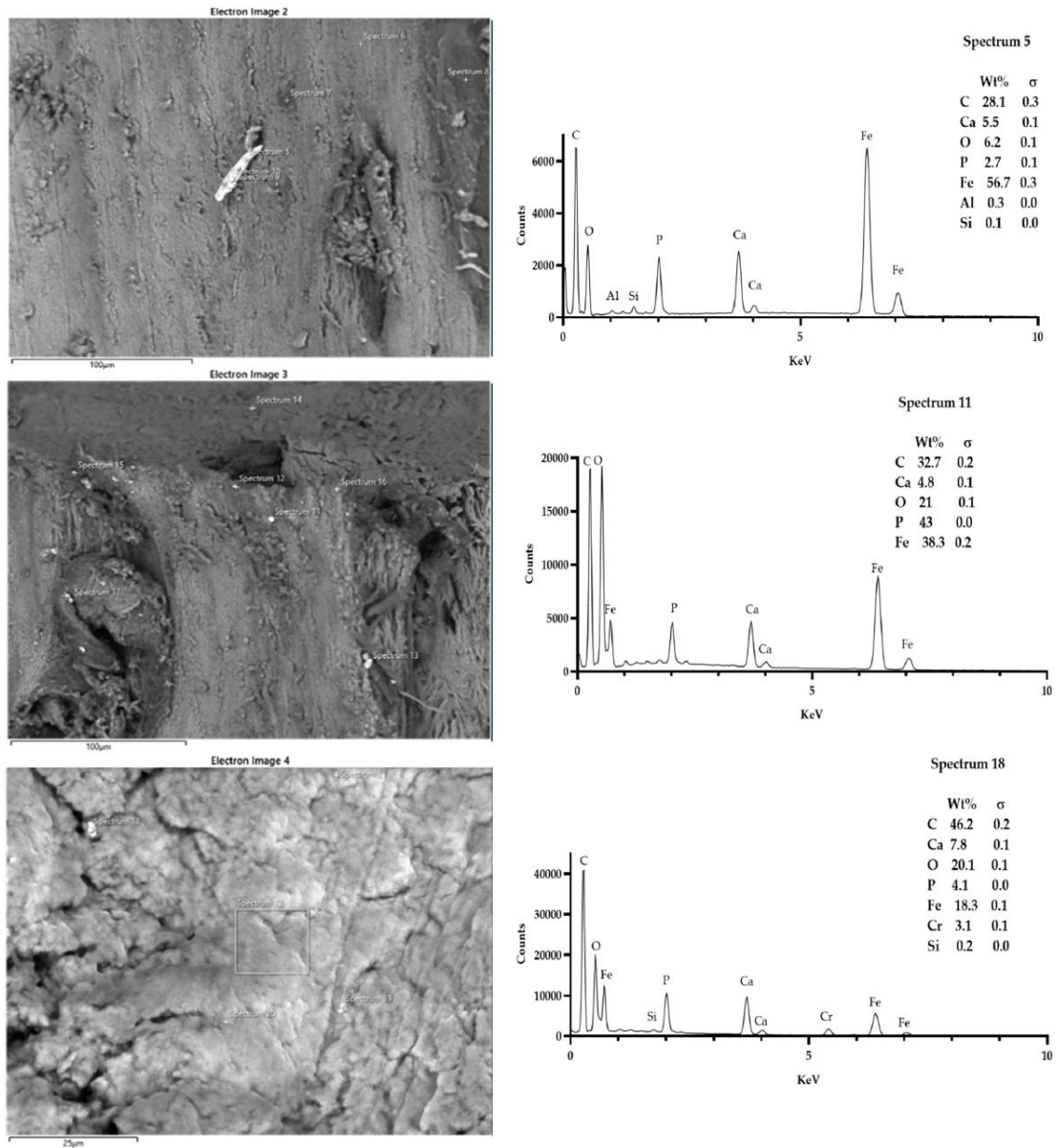
Tuttavia, le particelle analizzate in T1 e T2 avevano la composizione tipica del tessuto osseo: il calcio fosfato e carbonio. Gli output degli spettri sono stati realizzati utilizzando GrapPad Prism 9.3.1.

I Gruppi T3 e T4, campioni con siti implantari effettuati con frese che hanno subito da 10 cicli di utilizzo fino a 30, mostrano piccoli campi di residui. È visibile un campo di residui sulle preparazioni T3 ed un campo su T4 (Fig.8).

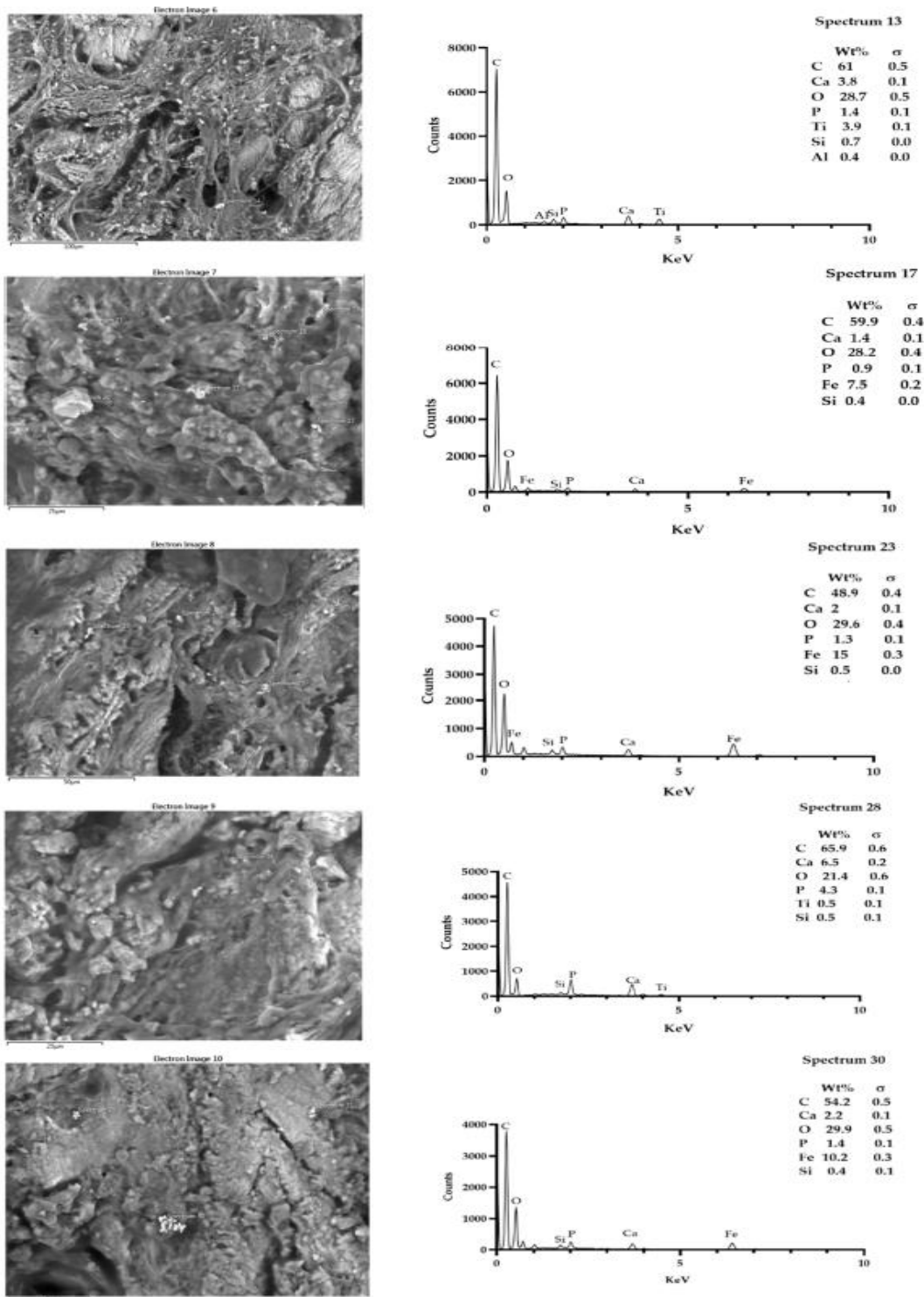


**Fig. 8** Analisi SEM-EDX dei campioni T3 (A) e T4 (B). Per quanto riguarda i campioni T3 e T4, il si potrebbe osservare la presenza di alcuni campi che mostrano particelle reattive del fascio di elettroni. Microanalisi ha mostrato la presenza di particelle di ferro e cromo oltre al fosfato di calcio. Uscite spettri sono stati realizzati utilizzando GrapPad Prism 9.3.1.

Nei campioni T5 e T6, da 30 fino a 50 cicli di utilizzo, i residui sono visivamente più importanti. È stato possibile rilevare più campi di residui nel sito, fino a tre in questo caso. Gli elementi che sono stati ritrovati nei siti di studio, come residui della preparazione, sono Fe, Cr, Al (Ferro, Cromo, Alluminio). (Fig.9-10).



**Fig. 9** Campione T5. È stato possibile individuare fino a tre campi, mostrando la presenza di particelle che erano morfologicamente reattivi. La microanalisi ha evidenziato la presenza di ferro, alluminio, siliceo, e cromo. Gli output degli spettri sono stati realizzati utilizzando GrapPad Prism 9.3.1.

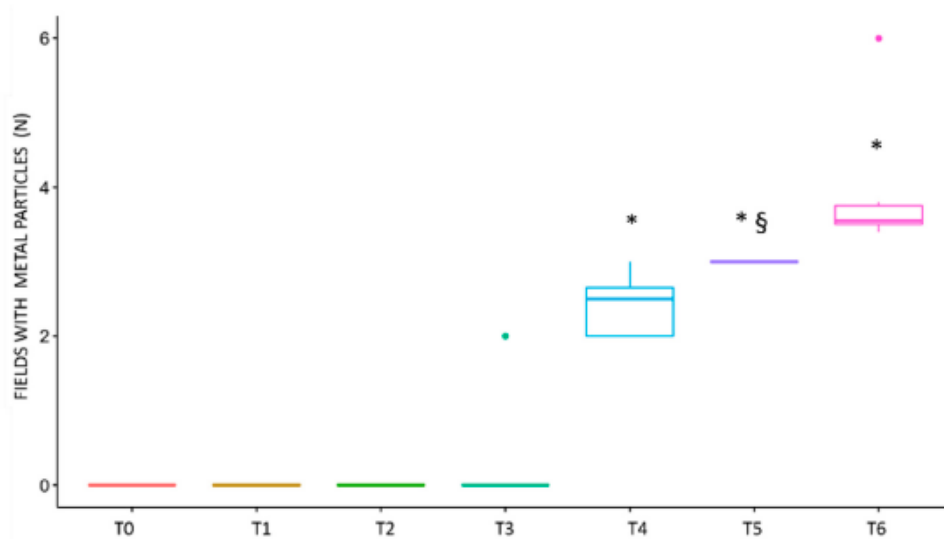


**Fig. 10** Campione T6. È stato possibile individuare fino a cinque campi, che mostrano la presenza di particelle morfologicamente reattivi. La microanalisi ha mostrato la presenza di titanio, ferro e siliceo. Gli output degli spettri sono stati realizzati utilizzando GrapPad Prism 9.3.1.

Le differenze tra i campioni erano statisticamente significative (**Fig.11**). In particolare, l'analisi statistica ha mostrato una differenza significativa nella presenza di particelle metalliche nel campione T5 rispetto al campione T0. Inoltre, la correzione di Bonferroni



per confronti multipli ha mostrato una differenza significativa nei campioni T4, T5 e T6 con rispetto ai campioni T1, T2 e T3.



**Fig. 11** Rappresentazione grafica dei campi maculati con particelle metalliche. La differenza nel il numero di campi con detriti metallici era significativo tra T5 e T0, come rivelato dal Wilcoxon test, indicato nel grafico con §. L'analisi post-hoc di Bonferroni ha rivelato un risultato statisticamente significativo differenza nei campioni T4, T5 e T6 (valore  $p < 0,05$ ), indicata nel grafico con \*.

La geometria della preparazione degli ultimi gruppi tende a essere più irregolare, ad ovalizzarsi, per la riduzione dell'efficacia del taglio delle frese (**Tab.2**).

Gruppo campioni	Cicli utilizzo frese	Residui (campi)
T0	0	0
T1	1	0
T2	$1 < x \leq 10$	0
T3	$10 < x \leq 20$	1
T4	$20 < x \leq 30$	1
T5	$30 < x \leq 40$	2-3
T6	$40 < x \leq 50$	2-3

**Tabella 2** Campi di residui metallici

## DISCUSSIONE

La base da cui parte questo studio è quella di una valutazione relativamente recente nell'odontoiatria per quanto concerne il fenomeno della perimplantite. Sappiamo infatti che la classificazione più recente delle malattie parodontali e peri-implantari deriva dal World Workshop tenutosi a Chicago nel novembre del 2017, organizzato dall'American Academy of Periodontology (AAP) e dalla Europea Federation of Periodontology (EFP). In questo evento è stata stilata una nuova classificazione che, in confronto alla precedente (1999), vede per la prima volta incluse le patologie e le condizioni che riguardano impianto e parodonto.

Tra queste condizioni abbiamo:

- la salute del tessuto perimplantare: dove vengono descritte le caratteristiche cliniche ed istologiche dei tessuti perimplantari in una condizione sana, secondo quanto descritto nell'articolo “Peri-implant health” di Araujo MG. e Lindhe J.
- mucositi perimplantari: descritte come una lesione infiammatoria dei tessuti molli perimplantari in assenza di perdita dell'osso a sostegno dell'impianto. Secondo quanto descritto nell'articolo “Peri-Implant Mucositis” di Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, è stata dimostrata una relazione di causa ed effetto per quanto riguarda la presenza del biofilm batterico e l'insorgenza della mucosite perimplantare mentre non vi sono ancora sufficienti evidenze per quanto riguarda altri fattori causali.
- Perimplantiti: queste condizioni sono determinate dalla presenza di infiammazione dei tessuti duri e molli intorno all'impianto che si manifesta con la perdita del sostegno osseo intorno ad esso. Lo studio “Perimplantitis” di Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H-L, descrive la perimplantite come una lesione preceduta comunque dalla mucosite, dove però il fenomeno di progressione dalla prima forma infiammatoria alla seconda, non è ancora ben chiara e definita.
- carenze di tessuti duri e molli nel sito implantare: in questo caso parliamo di ulteriori condizioni che sono associate a carenze dei tessuti duri e molli nei siti di impianto: malattie sistemiche, farmaci, traumi, processi di guarigione, fattori iatrogeni come processi di riassorbimento naturali conseguentemente all'estrazione di un dente. (The etiology of hard and soft tissue deficiencies at dental implants: a narrative review, Hammerle CHF, Tarnow D.)

Nelle definizioni di mucosite e perimplantite, stilate nel workshop sopra menzionato, la placca emerge nuovamente come protagonista nell' insorgenza di questi stati patologici, o quanto meno correlata con forti evidenze.

Essendo il cavo orale, un ambiente ricco di batteri di centinaia di specie differenti, è sempre stato piuttosto naturale correlare ad essi buona parte dei fenomeni patologici legati alla pratica odontoiatrica, considerando le abbondanti fonti comprovanti.

Studi legati alla protesi ortopedica, tuttavia, hanno aperto nuove prospettive nella valutazione dei fenomeni legati all'osteolisi perimplantare.

Sappiamo infatti che nell'ortopedia si ricorre all'utilizzo di protesi che sfruttino il fenomeno dell'osteo-integrazione, per permettere la funzionalizzazione di distretti anatomici compromessi, in maniera simile a quanto avviene nell'implantologia dentale, dove la chiave del successo, risiede anche in questo caso, nell'osteo-integrazione dei materiali che compongono la protesi (Titanio, Cobalto, Cromo, Zirconia, Ferro, Nichel, Molibdeno, Alluminio).

Le ricerche condotte analizzando il follow-up a lungo termine, sul fallimento delle protesi dell'anca, hanno evidenziato come una percentuale preponderante di questi fallimenti è correlato ad un' osteolisi derivante da un reazione immunologica al rilascio di particelle e ioni metallici, nello spazio perimplantare; tassi di sopravvivenza delle protesi articolari totali sono dell'85% dopo 25 anni di follow-up, con solo il 7% di tutte le revisioni in ortopedia causate da infezione (Biological response to prosthetic debris).

Quindi una percentuale considerevole degli insuccessi a lungo termine delle protesi ortopediche, possono essere ragionevolmente ricondotte al rilascio dei metalli che le compongono nel sito in cui vengono poste.

Lo stesso fenomeno non sarebbe apparso così evidente se fosse avvenuto all'interno del cavo orale, dove la formazione di uno spazio periprotesico derivante da osteolisi asettica, verrebbe comunque secondariamente colonizzato dalla flora batterica presente nella bocca. Gli studi in merito, esistenti da anni nella protesi ortopedica, hanno trovato solo successivamente uno specchio nell'odontoiatria (Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction).

Bisogna considerare innanzitutto che il titanio, di cui sono composte sia le protesi implantari (dentali) che ortopediche, è un materiale altamente biocompatibile che tuttavia non può essere posto direttamente a contatto con l'osso. All'interfaccia metallo-osso non si può ottenere mai una perfetta integrazione diretta del biomateriale, perché permane

sempre uno strato, più o meno spesso, di tessuto fibroso interposto. Tale strato è più sottile quando si impiegano leghe di titanio, ma è pur sempre presente. Pertanto, è stata sviluppata una varietà di tecniche di rivestimento superficiale con materiali biomimetici in grado di ingannare le cellule ossee nascondendo loro il metallo: tra questi rivestimenti l'idrossiapatite è il materiale biomimetico più largamente impiegato.

Queste tecniche hanno permesso di ottenere un'osteointegrazione ottimale ma non escludono comunque, in assoluto, la diffusione delle particelle metalliche nei tessuti duri e molli intorno alle protesi; diffusione che può avvenire sia nella fase operatoria che in quella post-operatoria, con conseguente innesco di quei fenomeni immunologici appena menzionati.

I detriti metallici, infatti, svolgono un duplice ruolo di stimolatori dell'infiammazione sia andando ad attivare in maniera diretta i macrofagi, che comportandosi da apteni, promuovendo risposte immunitarie di tipo IV (ipersensibilità ritardata).

Appurato il fatto che questi residui determinano i problemi di osteolisi già menzionati e tornando a focalizzarci sulla pratica clinica odontoiatrica, l'obiettivo di questo studio è quello di andare a valutare la loro formazione a livello del sito implantare, durante la sua preparazione, nella metodica della chirurgia guidata. Se è pur vero che il rilascio lento e periodico di ioni metallo porta ad una mancata osteointegrazione nel lungo periodo, è altrettanto presumibile che la deposizione degli stessi metalli, già durante l'atto chirurgico, velocizzi l'innescarsi del processo infiammatorio ed osseo lesivo.

Questo fenomeno può risultare ancor più valido se andiamo a prendere in considerazione il protocollo chirurgico dell'implantologia guidata. Protocollo che prevede l'utilizzo di guide chirurgiche piuttosto invasive che proprio in virtù delle loro dimensioni, non permettono un'abbondante irrigazione del sito di preparazione implantare durante la sua lavorazione.

L'irrigazione del sito implantare con soluzione fisiologica raffreddata è fortemente consigliata per il controllo della temperatura di lavoro, sia al fine di evitare la lesione del tessuto osseo, sia perché è stato dimostrato come il surriscaldamento peggiori il rendimento delle frese di preparazione implantare, con conseguente maggior usura delle stesse e riduzione di efficienza del taglio. Oltre a queste fondamentali funzioni, possiamo ritenere che la presenza di irrigazione continua sul sito in preparazione, effettui un costante lavaggio che allontani gli eventuali residui metallici, derivanti dall'usura delle frese, dalla zona interessata dall'intervento.

È quindi presumibile che la mancanza di un'adeguata irrigazione nella chirurgia guidata, dovuta dalla presenza della guida chirurgica, determini il deposito di residui metallici nel sito di impianto con il rischio di dare il via ad un'osteolisi asettica.

## CONCLUSIONI

Secondo quanto emerso dallo studio condotto, è stata dimostrata la presenza di residui metallici nel sito implantare, dovuti all'usura delle frese utilizzate per l'operazione chirurgica, in modo crescente in base ai cicli di utilizzo delle frese. Abbiamo infatti potuto osservare come nei primi tre gruppi non vi sia presenza di metalli e come questa si palesi nei gruppi T3 e T4. La presenza dei residui metalli diventa significativa negli ultimi due gruppi di campioni dello studio.

Queste rilevazioni vorrebbero innanzitutto porre sotto una rinnovata attenzione le tesi sostenute nei capitoli precedenti. Il notevole aumento del ricorso alla terapia implantare con metodiche operatorie predicibili come la chirurgia guidata, portano alla necessità di approfondire i punti critici di questi campi.

I risultati dello studio ci portano a tenere in considerazione nella pratica clinica, i cicli di utilizzo delle frese che utilizziamo per l'implantologia. Non tenere in conto il grado di utilizzo ed usura delle frese, potrebbe essere correlabile ad un maggiore insuccesso implantare.

Lo sviluppo e l'introduzione di nuovi materiali per la produzione di frese chirurgiche, con una miglior risposta all'usura rispetto a quelli tradizionali, può dimostrarsi risolutivo.

Secondo studi già effettuati, la preparazione del sito implantare con ultrasuoni non è risolutiva in tal senso, poiché questa tecnica tende a produrre un maggior particolato metallico rispetto alla metodica con frese.

In ultima analisi lo studio ha accentuato come la mancanza di irrigazione nel sito di lavoro, determini una riduzione di efficienza delle frese con conseguente minor precisione di taglio delle stesse, portando ad alterazione nella forma del sito che viene preparato ed infine, riduzione della stabilità primaria degli impianti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:45-60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_4. PMID: 27161350.
2. Berglundh, T, Armitage, G, et al. Perimplant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(Suppl 20): S286– S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
3. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J: Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin odontol* 2004; 31: 341–347. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00486.x.
4. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl. 3): 197–212.
5. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are perimplantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl.11): 188–202.
6. Caton, J, Armitage, G, Berglundh, T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018; 45 (Suppl 20): S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
7. Deepak Passi, Mahinder Singh, Shubha Ranjan Dutta, Sarang Sharma, Mansi Atri, Jyoti Ahlawat, Abhinav Jain, Newer proposed classification of periimplant defects: A critical update, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, Volume 7, Is-sue 1,2017, Pages 58-61, ISSN 2212-4268, <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.01.002>.
8. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010 Oct;192(19):5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20656903; PMCID: PMC2944498.
9. Dhaliwal JS, Abd Rahman NA, Ming LC, Dhaliwal SKS, Knights J and Albuquerque Junior RF (2021) Microbial Biofilm Decontamination on Dental Implant Surfaces: A Mini Review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11:736186. doi: 10.3389/fcimb.2021.736186
10. Dreyer, H, Grischke, J, Tiede, C, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodont Res.* 2018; 53: 657- 681. <https://doi.org/10.1111/jre.12562>

11. Erin S. Gloag, Stefania Fabbri, Daniel J. Wozniak, Paul Stoodley, Biofilm mechanics: Implications in infection and survival, *Biofilm*, Volume 2, 2020, 100017, ISSN 2590-2075, <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100017>.
12. Hagen Frickmann, Andreas Erich Zautner, Annette Moter, Judith Kikhney, Ralf Matthias Hagen, Henrik Stender & Sven Poppert (2017): Fluorescence in situ hybridization (FISH) in the microbiological diagnostic routine laboratory: a review, *Critical Reviews in Microbiology*, DOI: 10.3109/1040841X.2016.1169990
13. Heitz-Mayfield LJ, Needleman I, Salvi GE, Pjetursson BE. Consensus statements and clinical recommendations for prevention and management of biologic and technical implant complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:346-50. doi: 10.11607/jomi.2013.g5. PMID: 24660208.
14. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 292–304.
15. Jasper Wille, Tom Coenye, Biofilm dispersion: The key to biofilm eradication or opening Pandora's box?, *Biofilm*, Volume 2, 2020, 100027, ISSN 2590-2075
16. *Journal of Microbiological Methods*, Volume 75, Issue 3, 2008, Pages 478-484, ISSN 0167-7012, <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2008.07.027>.
17. Kormas I, Pedercini C, Pedercini A, Raptopoulos M, Alassy H, Wolff LF. Peri-Implant Diseases: Diagnosis, Clinical, Histological, Microbiological Characteristics and Treatment Strategies. A Narrative Review. *Antibiotics*. 2020; 9(11):835, <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110835>
18. Lafaurie, G.I., Sabogal, M.A., Castillo, D.M., Rincón, M.V., Gómez, L.A., Lesmes, Y.A. and Chambrone, L. (2017), Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 88: 1066-1089. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170123>
19. Loos, BG, Van Dyke, TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2020; 83: 26– 39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
20. Marsh, P.D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health* 6 (Suppl 1), S14 (2006). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-6-S1-S14>
21. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl. 11): 203–213.

22. Neetu Sharma, Sonu Bhatia, Abhinashi Singh Sodhi, Navneet Batra. Oral microbiome and health[J]. *AIMS Microbiology*, 2018, 4(1): 42-66. doi: 10.3934/microbiol.2018.1.42
23. Niklaus P. Lang, Jan Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volume Set, 6th Edition ISBN: 978-1-118-94047-1 April 2015
24. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Reosseointegration after treatment of peri implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 595–603.
25. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Periimplant health, periimplant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S304-S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588. PMID: 29926953.
26. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *J Clin Peri- odontol* 2011; 38(Suppl. 11): 214–222.
27. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Pers- son GR. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 509–516.
28. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Persson GR, Renvert S. Long- term stability of surgical bone regenerative procedures of peri-implantitis lesions in a prospective case–control study over 3 years. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 590–597.
29. Sahrman, P.; Gilli, F.; Wiedemeier, D.B.; Attin, T.; Schmidlin, P.R.; Karygianni, L. The Microbiome of Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms* 2020, 8, 661. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050661>
30. Schwarz, F, Derks, J, Monje, A, Wang, H-L. Peri-implantitis. *J Periodon- tol*. 2018; 89 (Suppl 1): S267– S290. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350>
31. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with perimplantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24: 91–95.
32. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant dis- eases. *J Clin Periodontol* 2012; 39(Suppl. 12): 207–223.
33. Tord Berglundh, Perimplant health, periimplant mucositis, and periimplantitis, guidance for clinicians. EFP New classification of periodontal and peri-implant diseases



34. Vanden Bogaerde L. A proposal for the classification of bony defects adjacent to dental implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004 Jun;24(3):264-71. PMID: 15227774.
35. Yangheng Zhang, Xiang Wang, Houxuan Li, Can Ni, Zhibin Du, Fuhua Yan, Human oral microbiota and its modulation for oral health, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 99, 2018, Pages 883-893, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>.
36. Zijng V, van Leeuwen MBM, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, et al. (2010) Oral Biofilm architecture on Natural Teeth. *PLoS ONE* 5(2): e9321. doi:10.1371/journal.pone.0009321

## BIBLIOGRAFIA ARTICOLO

### **SEM-EDX Analysis of Metal Particles Deposition from Surgical Burs after Implant Guided Surgery Procedures**

1. Bernardi, S.; Bianchi, S.; Botticelli, G.; Rastelli, E.; Tomei, A.R.; Palmerini, M.G.; Continenza, M.A.; Macchiarelli, G. Scanning electron microscopy and microbiological approaches for the evaluation of salivary microorganisms behaviour on anatase titanium surfaces: In vitro study. *Morphologie* 2018, 102, 1–6. [CrossRef]
2. Bernardi, S.; Bianchi, S.; Tomei, A.R.; Continenza, M.A.; Macchiarelli, G. Microbiological and SEM-EDS evaluation of titanium surfaces exposed to periodontal gel: In vitro study. *Materials* 2019, 12, 1448. [CrossRef] [PubMed]
3. Berryman, Z.; Bridger, L.; Hussaini, H.M.; Rich, A.M.; Atieh, M.; Tawse-Smith, A. Titanium particles: An emerging risk factor for periimplant bone loss. *Saudi Dent. J.* 2020, 32, 283–292. [CrossRef]
4. Bianchi, S.; Fantozzi, G.; Bernardi, S.; Antonouli, S.; Continenza, M.A.; Macchiarelli, G. Commercial oral hygiene products and implant collar surfaces: Scanning electron microscopy observations. *Can. J. Dent. Hyg.* 2020, 54, 26–31. [PubMed]
5. Bitar, D.; Parvizi, J. Biological response to prosthetic debris. *World Orthop.* 2015, 6, 172–189. [CrossRef]
6. Cadosch, D.; Gautschi, O.P.; Chan, E.; Simmen, H.P.; Filgueira, L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2010, 92, 475–483. [CrossRef]
7. Caton, J.G.; Armitage, G.; Berglundh, T.; Chapple, I.; Jepsen, S.; Kornman, K.S.; Mealey, B.L.; Papapanou, P.N.; Sanz, M.; Tonetti, M.S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J. Clin. Periodontol.* 2018, 45, S1–S8. [CrossRef]
8. Coen, N.; Kadhim, M.A.; Wright, E.G.; Case, C.P.; Mothersill, C.E. Particulate debris from a titanium metal prosthesis induces genomic instability in primary human fibroblast cells. *Br. J. Cancer* 2003, 88, 548–552. [CrossRef] [PubMed]
9. Di Murro, B.; Moretti, M.; De Smaele, E.; Letizia, C.; Lubrano, C.; Passarelli, P.C.; D’Addona, A.; Pompa, G.; Papi, P. Microbiological profiles of dental implants in

- metabolic syndrome patients: A case-control study. *Antibiotics* 2021, 10, 452. [CrossRef] [PubMed]
10. Ercoli, C.; Funkenbusch, P.D.; Lee, H.J.; Moss, M.E.; Graser, G.N. The influence of drill wear on cutting efficiency and heat production during osteotomy preparation for dental implants: A study of drill durability. *Int J. Oral Maxillofac. Implant.* 2004, 19, 335–349.
  11. Fragkioudakis, I.; Tseleki, G.; Doufexi, A.E.; Sakellari, D. Current concepts on the pathogenesis of peri-implantitis: A narrative review. *Eur. J. Dent.* 2021, 15, 379–387. [CrossRef]
  12. Fretwurst, T.; Nelson, K.; Tarnow, D.P.; Wang, H.L.; Giannobile, W.V. Is metal particle release associated with peri-implant bone destruction? An emerging concept. *Dent. Res.* 2018, 97, 259–265. [CrossRef] [PubMed]
  13. Frisch, E.; Wild, V.; Ratka-krüger, P.; Kirstin, V.; Sennhenn-kirchner, S. Long-term results of implants and implant-supported prostheses under systematic supportive implant therapy: A retrospective 25-year study. *Clin. Implant. Dent. Relat.* 2020, 22, 689–696. [CrossRef]
  14. Goodman, S.B. Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system. *Biomaterials* 2007, 28, 5044–5048. [CrossRef]
  15. Harris, B.H.; Kohles, S.S. Effects of mechanical and thermal fatigue on dental drill performance. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 2001, 16, 819–826.
  16. Harris, W.H. Conquest of a worldwide human disease: Particle-induced periprosthetic osteolysis. *Orthop. Relat. Res.* 2004, 429, 439–442. [CrossRef] [PubMed]
  17. Holt, G.; Murnaghan, C.; Reilly, J.; Meek, R.M.D. The biology of aseptic osteolysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007, 460, 240–252. [CrossRef] [PubMed]
  18. Lafaurie, G.I.; Sabogal, M.A.; Castillo, D.M.; Rincón, M.V.; Gómez, L.A.; Lesmes, Y.A.; Chambrone, L. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: A systematic review. *J. Periodontol.* 2017, 88, 1066–1089. [CrossRef]
  19. Liu, S.; Hall, D.J.; McCarthy, S.M.; Jacobs, J.J.; Urban, R.M.; Pourzal, R. Fourier transform infrared spectroscopic imaging of wear and corrosion products within joint capsule tissue from total hip replacements patients. *Biomed. Mater. Res.* 2020, 108B, 513–526. [CrossRef]
  20. Lugowski, S.J.; Smith, D.C.; McHugh, A.D.; Van Loon, J.C. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: Determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue. *J. Biomed. Mater. Res.* 1991, 25, 1443–1458. [CrossRef] [PubMed]

21. Lybrand, K.E.; Althausen, P.L. The role of value-based implants in orthopedic trauma. *Orthop. Clin. Am.* 2018, 49, 437–443. [CrossRef]
22. Matusiewicz, H. Potential release of in vivo trace metals from metallic medical implants in the human body: From ions to nanoparticles—A systematic analytical review. *Acta Biomater.* 2014, 10, 2379–2403. [CrossRef]
23. Messous, R.; Henriques, B.; Bousbaa, H.; Silva, F.S.; Teughels, W.; Souza, J.C.M. Cytotoxic effects of submicron- and nano-scale titanium debris released from dental implants: An integrative review. *Clin. Oral Investig.* 2021, 25, 1627–1640. [CrossRef] [PubMed]
24. Misch, C.E. Bone character: Second vital implant criterion. *Today* 1988, 7, 39–40.
25. Misch, C.E.; Perel, M.L.; Wang, H.L.; Sammartino, G.; Galindo-Moreno, P.; Trisi, P.; Steigmann, M.; Rebaudi, A.; Palti, A.; Pikos, M.A.; et al. Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant. Dent.* 2008, 17, 5–15. [CrossRef]
26. Ozan, O.; Seker, E.; Çakmak, G.; Guo, X.; Yilmaz, B. Effect of guide sleeve material, region, diameter, and number of times drills were used on the material loss from sleeves and drills used for surgical guides: An in vitro study. *Prosthet. Dent.* 2021, 1–8. [CrossRef]
27. Özcan, M.; Hämmerle, C. Titanium as a reconstruction and implant material in dentistry: Advantages and pitfalls. *Materials* 2012, 5, 1528–1545. [CrossRef]
28. Pearce, A.I.; Richards, R.G.; Milz, S.; Schneider, E.; Pearce, S.G. Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur. Cell Mater.* 2007, 13, 1–10. [CrossRef]
29. Pedowitz, R.A.; Billi, F.; Kavanaugh, A.; Colbert, A.; Liu, S.; Savoie, F.H.; You, Z. Arthroscopic surgical tools: A source of metal particles and possible joint damage. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 2013, 29, 1559–1565. [CrossRef] [PubMed]
30. Rauner, M.; Sipos, W.; Pietschmann, P. Osteoimmunology. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007, 143, 31–48. [CrossRef] [PubMed]
31. Scarano, A.; Carinci, F.; Quaranta, A.; Di Iorio, D.; Assenza, B.; Piattelli, A. Effects of bur wear during implant site preparation: An in vitro study. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 2007, 20, 23–26. [CrossRef]
32. Schoon, J.; Hesse, B.; Rakow, A.; Ort, M.J.; Lagrange, A.; Jacobi, D.; Winter, A.; Huesker, K.; Reinke, S.; Cotte, M.; Metal-specific biomaterial accumulation in human peri-implant bone and bone marrow. *Adv. Sci.* 2020, 7, 2000412. [CrossRef]

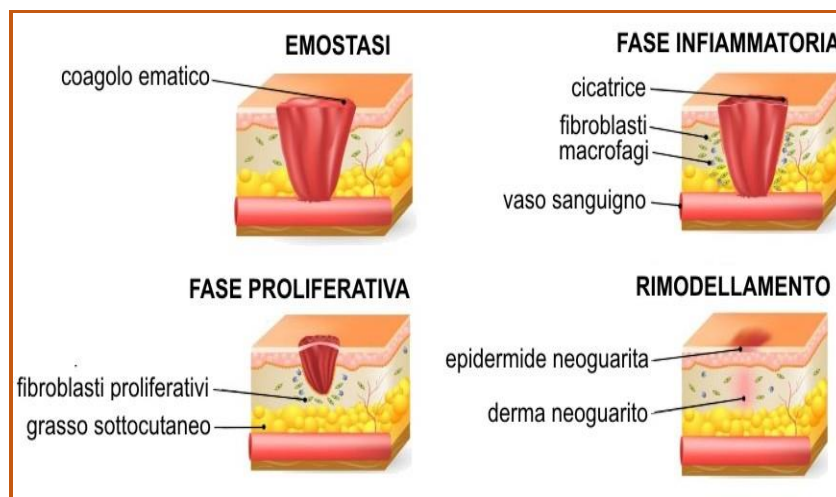
33. Senna, P.; Antoninha Del Bel Cury, A.; Kates, S.; Meirelles, L. Surface damage on dental implants with release of loose particles after insertion into bone. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2015, 17, 681–692. [CrossRef]
34. Sridhar, S.; Abidi, Z.; Wilson, T.G.J.; Valderrama, P.; Wadhvani, C.; Palmer, K.; Rodrigues, D.C. In vitro evaluation of the effects of multiple oral factors on dental implants surfaces. *J. Oral Implant.* 2016, 42, 248–257. [CrossRef]
35. Tretto, P.H.W.; Fabris, V.; Cericato, G.O.; Sarkis-Onofre, R.; Bacchi, A. Does the instrument used for the implant site preparation influence the bone–implant interface? A systematic review of clinical and animal studies. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019, 48, 97–107. [CrossRef] [PubMed]
36. Vesley, D.; Langholz, A.C.; Rohlfing, S.R.; Foltz, W.E. Fluorimetric detection of a bacillus stearothermophilus spore-bound enzyme, alpha-d-glucosidase, for rapid indication of flash sterilization failure. *Appl. Environ. Microbiol.* 1992, 58, 717–719. [CrossRef]
37. Walzak, M.J.; Davidson, R.; Biesinger, M. The use of XPS, FTIR, SEM/EDX, contact angle, and AFM in the characterization of coatings. *J. Mater. Eng. Perform.* 1998, 7, 317–323. [CrossRef]

## CAPITOLO II

### 2. PROCESSO DI GUARIGIONE ED ENZIMI DEGRADANTI LA MATRICE

Il processo di riparazione tissutale è un complesso evento dinamico di reazioni tissutali e cellulari, finalizzato alla formazione di nuovo tessuto, atto al ricovero funzionale del tessuto precedentemente danneggiato (Fig.1-2).

Questo processo, complesso ma indiscutibilmente efficiente, avviene per fasi distinte che si susseguono e alle volte si sovrappongono, precedute da una prima fase emostatica, la quale si verifica in relazione ad un danno a carico dei tessuti molli. Relativamente di breve durata, anche se il tempo di cessazione del sanguinamento varia in base alla natura della lesione e quella del tessuto in questione, la fase emostatica si caratterizza per la formazione di una struttura atta ad occupare la ferita, il coagulo, composto da fibrina ed elementi corpuscolari del sangue.



**Fig. 1** Fasi del processo di guarigione

*Fase infiammatoria:* la sua manifestazione si ha già a distanza di poche ore dallo stimolo lesivo tissutale per poi, raggiunta la sua massima espressione in 2-3 giorni, tendere ad esaurirsi gradualmente nel giro di un paio di settimane. È certamente una fase estremamente importante per il processo di guarigione in quanto la reazione di difesa dell'organismo all'insulto subito, attiva quei fattori che concorreranno alla futura riparazione o sostituzione del tessuto lesionato.

La cascata vascolare e quella cellulare sono i due elementi essenziali nella fase infiammatoria svolgendosi in parallelo e correlandosi in maniera significativa.

Nella fase vascolare si ha una risposta vasodilatatoria con aumento del volume del flusso ed una vasopermeabilità dei vasi. Mediatori e citochine rilasciati a cascata, inducono un aumento del flusso locale che consente una maggiore permeabilità dei vasi al fine di far passare il fluido e i piccoli soluti negli spazi intertissutali e, contestualmente, la produzione di essudato permette la diluizione di agenti irritanti nell'area interessata. Il fibrinogeno poi contenuto nel fluido, darà modo di creare una trama di fibrina che non solo andrà ad unire i tessuti integri circostanti, ma sarà d'aiuto anche all'attività dei fagociti.

Nella cascata cellulare sono le piastrine del coagulo che innescano la produzione di molecole in grado di richiamare nel sito interessato macrofagi, cellule ad attività fagocitaria, e granulociti neutrofili. Questi elementi cellulare svolgono un'azione di protezione dalla contaminazione e di detersione della lesione.

C'è un ampio range di mediatori che promuovono e controllano questi eventi che non solo stimolano le attività della fase infiammatoria, ma promuovono anche la successiva fase proliferativa.

*Fase proliferativa:* fine ultimo di questa fase è quello di produrre materiale di riparo per sostituire il coagulo con un ente più solido e duraturo. Inizia già poche ore dopo il danno ed è caratterizzata dalla produzione cellulare di strutture epiteliali, endoteliali e connettivali poste sui margini della ferita. L'esito di questa proliferazione è un tessuto, detto di granulazione, che dal suo iniziale deposito va a maturare fino a divenire tessuto cicatriziale permettendo il processo di riparazione. Nella riparazione tissutale sono coinvolti principalmente due processi, la fibroplasia e l'angiogenesi.

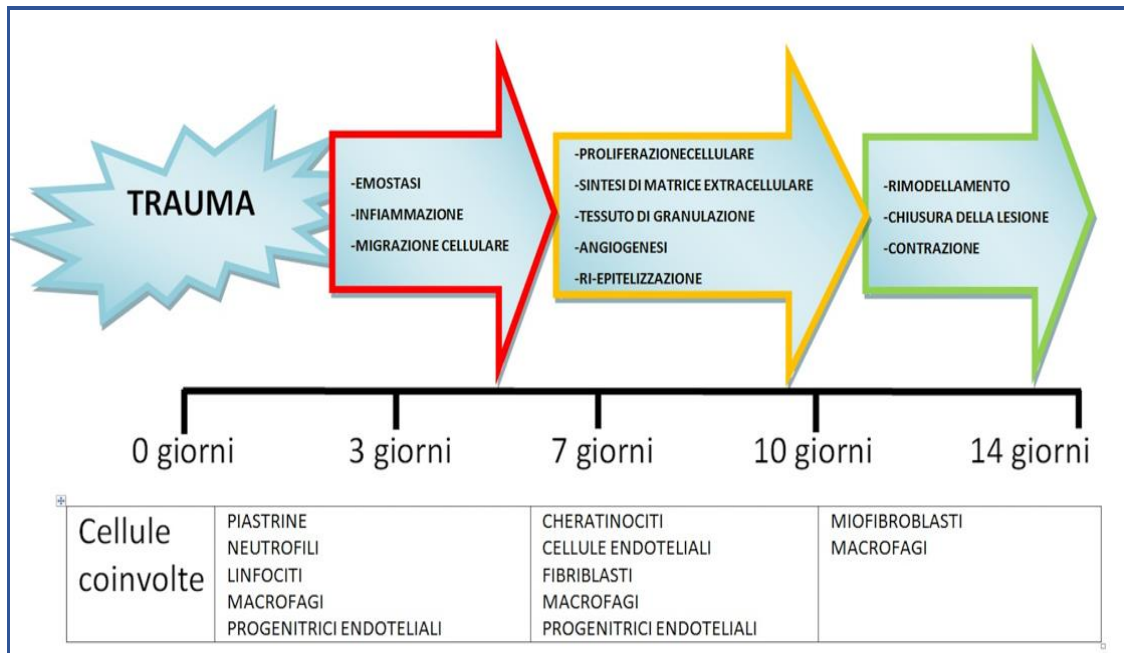
Nelle prime 72 ore, a partire dal connettivo, si ha una significativa produzione di fibroblasti, elementi cellulari in grado di sintetizzare acido ialuronico. Questa sostanza riveste un ruolo importante per ciò che riguarda la riparazione stessa del tessuto connettivo poiché risulta essere un componente attivo nella formazione delle fibre di collagene, le quali man mano andranno a sostituire i filamenti di fibrina precedentemente formati a partire dai margini della ferita. I fibroblasti, inoltre, concorreranno anche nella riduzione del volume della ferita poiché da loro origineranno anche i miofibroblasti, elementi caratterizzati da capacità contrattile.

Poiché la produzione fibroblastica di collagene risulta essere ossigeno-dipendente, è indispensabile il processo di angiogenesi per permettere ai fibroblasti di generare il loro prodotto. Il tutto ha inizio a partire dai margini della ferita, dall'endotelio, in cui degli abbozzi cellulari, seguendo la rete di fibrina, una volta entrati in contatto nella zona centrale della ferita, subiscono il processo di canalizzazione che trasforma i cordoni solidi in vasi sanguigni. La formazione della nuova rete vascolare locale nell'area della lesione ha come risultato ultimo l'aumento del flusso locale e conseguentemente della disponibilità di ossigeno.

Già nella prima settimana i fibroblasti rappresentano la maggioranza degli elementi cellulari presenti nella ferita e la loro permanenza si avrà fino a quando non sarà stato prodotto tutto il collagene necessario al processo di guarigione. Nella terza settimana, terminato il loro compito, questi elementi cellulari scompariranno procedendo verso l'ultima fase, quella della maturazione, in cui simultaneamente avverrà una devascularizzazione del tessuto interessato.

*Fase di rimodellamento:* la fase di maturazione e rimodellamento della ferita è il risultato, ed anche delineata, di un puntuale equilibrio tra formazione e degradazione di collagene e della sua matrice extracellulare. Inizialmente le prime fibrille di collagene sono deboli e disposte in maniera casuale, ma con il processo di maturazione, il collagene assume una disposizione orientata ed acquista robustezza contro i vari stress a cui è sottoposto. Durante la fase di maturazione una parte del collagene primario viene riassorbito ad opera della collagenasi e sostituito da altro collagene. Sintesi e lisi del collagene avvenendo in gran quantità, portano la matrice a subire un continuo rimodellamento che può durare dai 6 ai 24 mesi, durante il quale il successivo deposito di fibre collagene conferisce al tessuto cicatriziale una notevole forza tensile.



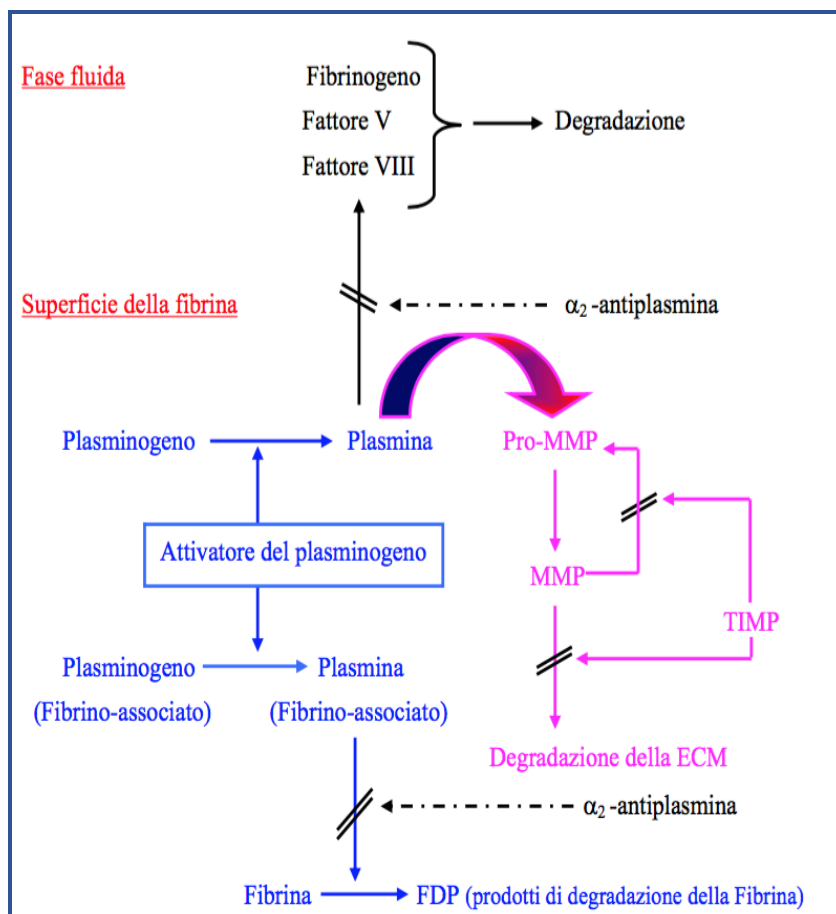


**Fig. 2** Iter temporale nella guarigione delle ferite

## 2.1 ENZIMI DEGRADANTI LA MATRICE

Quando si parla di rimodellamento tissutale e di degradazione della matrice extracellulare (ECM), i gruppi di enzimi a cui principalmente ci si riferisce sono le metalloproteasi (MMPs), le serin-proteasi e le cistein-proteasi.

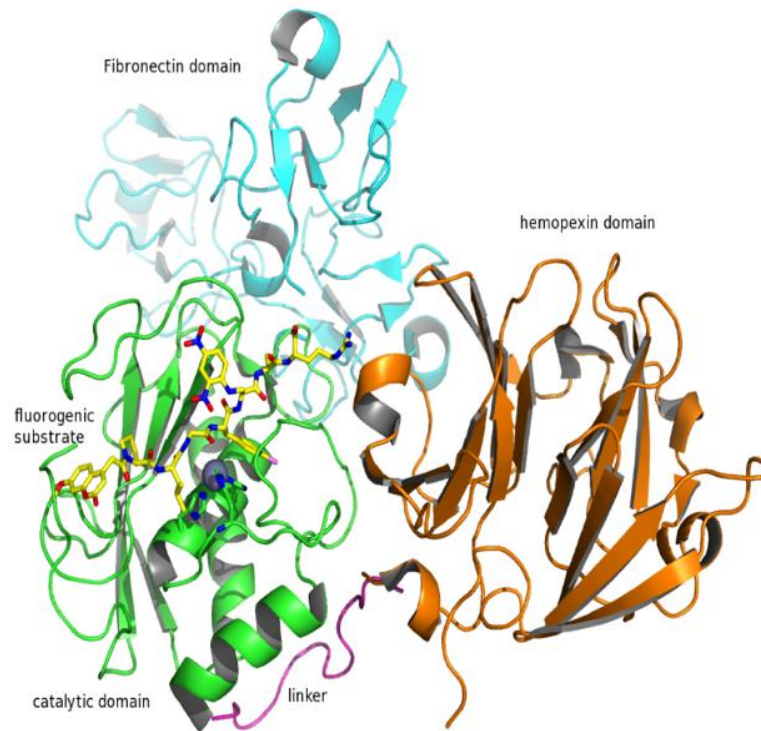
Uno squilibrio ed un eccessivo turnover dell'ECM come conseguenze di una smodata attività delle metalloproteasi sulla matrice, ha come risultato una elevata degradazione del collagene e di altri componenti dell'ECM, con annessa insorgenza di vari stati patologici. Le serin-proteasi concorrono nel processo di degradazione sia perché sono in grado di convertire il plasminogeno dallo stato di zimogeno in plasmina, sia perché possono attivare alcune MMP. Quest'ultima caratteristica la si riscontra anche nelle cistein-proteasi, enzimi rilasciati nella matrice in determinate condizioni patologiche, e che sono coinvolte nel rimodellamento della matrice appunto attraverso l'attivazione di una metalloproteasi, la collagenasi-1 (Fig. 3).



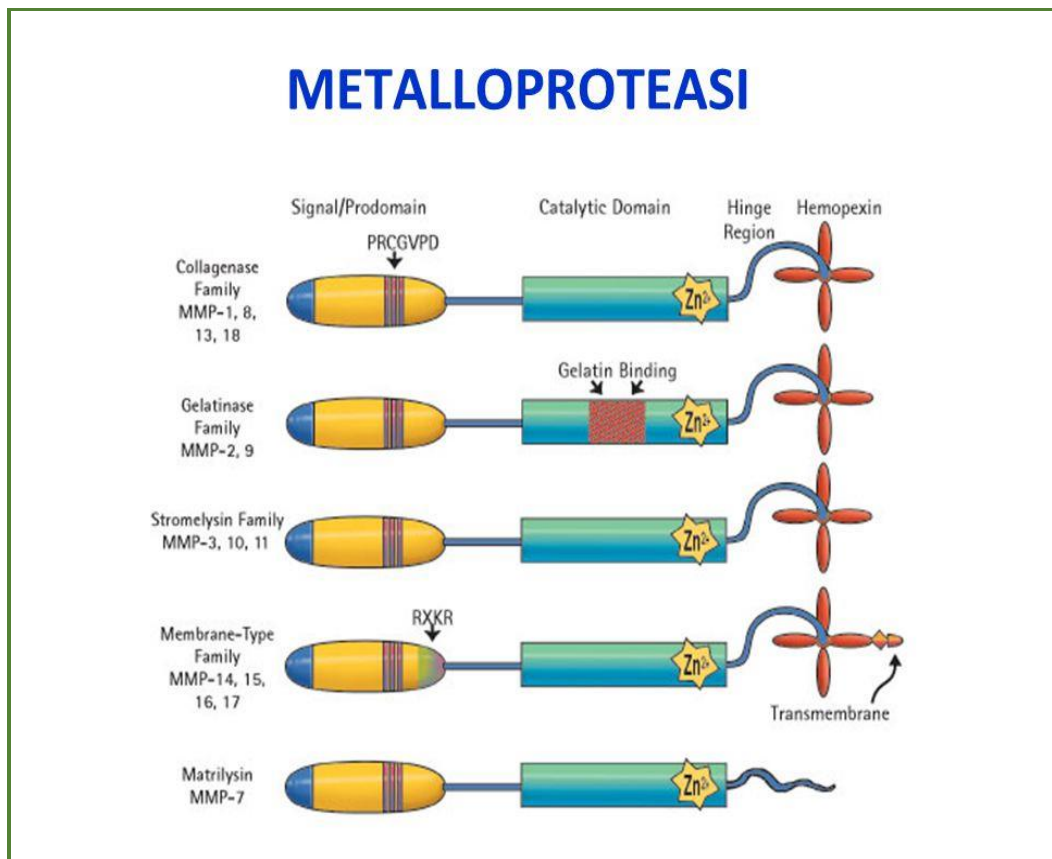
**Fig. 3** Sistema del plasminogeno

## 2.2 METALLOPROTEASI DELLA MATRICE (MMP)

Le metalloproteasi della matrice (MMP), enzimi zinco-dipendenti, coinvolte nel rimodellamento e con capacità di degradare i componenti della matrice extracellulare, citochine e fattori che regolano la motilità cellulare, sono sintetizzate da molteplici tipi cellulari tra cui fibroblasti, cellule endoteliali, osteoblasti, macrofagi, linfociti e neutrofilo (Fig. 4-5).



**Fig. 4** Metalloproteasi della matrice extracellulare, endoproteasi a zinco



**Fig. 5** Metalloproteasi della matrice extracellulare

Coinvolte in un normale processo di guarigione queste proteasi vanno a scomporre le proteine della matrice e del tessuto connettivo danneggiate così da permettere la formazione di nuovo tessuto per la corretta guarigione della ferita (**tabella 1**). Quando però l'attività proteasica risulta essere troppo elevata, viene meno l'equilibrio tra sintesi e lisi dei componenti della matrice, compromettendo la regolare guarigione del tessuto e prolungando lo stato infiammatorio impedendo al processo di guarigione di proseguire.

Fase della guarigione	Compito delle proteasi
■ Infiammazione	■ Eliminazione della MEC danneggiata (favorisce il debridement autolitico)
■ Proliferazione	■ Degradazione della membrana capillare per l'angiogenesi ■ Contributo al distacco e alla migrazione delle cellule
■ Rimodellamento	■ Contrazione della MEC cicatriziale ■ Rimodellazione della MEC cicatriziale

**Tabella 1** Ruolo delle proteasi nel processo di guarigione

In base alle loro caratteristiche, alla struttura, alla localizzazione e al substrato (**Tabella 2**), le MMP vengono classificate principalmente in:

- *Collagenasi (-1,-2,-3)*, coinvolte nella degradazione del collagene fibrillare di tipo I,II,III,V,IX, ritrovate sia in tessuti sani che in quelli affetti da condizioni patologiche;
- *Gelatinasi A e B*, che degradano prettamente l'elastina e i legami peptidici nel collagene denaturato. Questi processi inducono una ridotta angiogenesi, un ritardo nell'accrescimento e nel fisiologico sviluppo delle ossa;
- *Stromalisine*, delle quali fanno parte stromalisina -1 e -2, matrilisina e metalloelastasi di matrice, enzimi che concorrono all'attivazione di altre metalloproteasi.
- *Metalloproteasi tipo-membrana*, legate alla membrana cellulare in cui sono localizzate, che non solo hanno la capacità di degradare la matrice extracellulare, ma sono anche in grado di attivare le altre MMP.

ENZIMA	SUBSTRATO	ATTIVATO DA	ATTIVATORE DI
<b>Collagenases</b>			
Collagenase-1 (MMP-1)	Collagen I, II, II (III>I), VII, VIII, X, gelatin, L-selectin, tenascin, serpins, $\alpha$ 2-macroglobulin, TNF precursor	MMP-3,-10, plasmin, kallikrein	MMP-2
Collagenase-2 (MMP-8)	Collagen I, II, III, (I>III), VII, VIII, X, gelatin, fibronectin, serpins, $\alpha$ 2-macroglobulin	MMP-3, -10, plasmin	ND
Collagenase-3 (MMP-13)	Collagen I, II, III (II>I o III), IV, IX, X, XIV, gelatin, fibronectin, laminin, serpins, PAI	MMP-2, -3, -10, -14, -15, plasmin	MMP-2,-9
<b>Gelatinases</b>			
Gelatinase A (MMP-2)	Gelatin, collagen I,IV,V,VII, X, XI, XIV, fibronectin, laminin, tenascin, vitronectin, $\alpha$ 2-macroglobulin, TNF precursor, angiostatin	MMP-1, -7, -13, -14, -15, -16, -24	MMP-9, -13
Gelatinase B (MMP-9)	Gelatin, collagen IV,V,VII,X,XIV, elastin, vitronectin, $\alpha$ 1-antitrypsin, $\alpha$ 2-macroglobulin, TNF precursor, angiostatin	MMP-2, -3, -13, plasmin	ND
<b>Stromelysins</b>			
Stromelysin-1 (MMP-3)	Collagen III, IV,V, IX, X, gelatin, fibronectin, laminin, tenascin	Plasmin, kallikrein, elastase	MMP-1, -8, -9, -13
Stromelysin-2 (MMP-10)	Collagen III, IV,V, gelatin, fibronectin, elastin	Plasmin, kallikrein, elastase	MMP-1, -7, -8,-9,-13
Stromelysin-3 (MMP-11)	$\alpha$ 1-proteinase inhibitor, fibronectin, laminin	Furin	ND
Matrilysin (MMP-7)	Collagen IV, gelatin, fibronectin, laminin, tenascin, elastina, vitronectin, angiostatin	MMP-3, plasmin	MMP-2
Metalloelastase (MMP-12)	Collagen IV, gelatin, fibronectin, laminin, elastin, vitronectin, $\alpha$ 1-antitrypsin, TNF precursor, angiostatin	ND	ND
<b>Membrane-type MMPs</b>			
MT-1MMP	Collagen I, II, II, gelatin, fibronectin, laminin, tenascin, vitronectin	Plasmin, furin	MMP-2, -13
MT2-MMP	Fibronectin, laminin, tenascin	ND	MMP-2,-13
MT3-MMP	Gelatin, casein	ND	MMP-2
MT4-MMP	Gelatin, TNF precursor	ND	MMP-2
MT5-MMP	ND	ND	MMP-2

**Tabella 2:** Metalloproteasi di matrici, loro substrati, attivatori esogeni e capacità attivante.

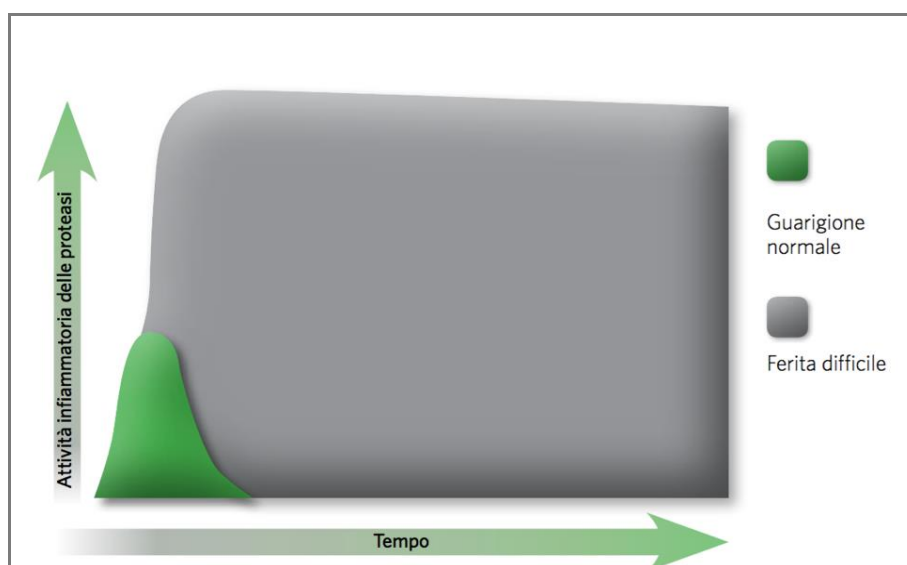
### 2.3 FONTI DI PROTEASI

Le metalloproteasi sono sintetizzate principalmente da fibroblasti e cellule endoteliali, ossia i principali componenti cellulari del processo di guarigione, ma anche da neutrofili, cellule del sistema immunitario. Proprio i neutrofili sono infatti i responsabili della sintesi di elastasi, enzima all'origine della degradazione della fibronectina nelle ferite con difficile guarigione. I prodotti della degradazione della fibronectina stimolano poi a loro volta il rilascio di altre MMP.

I batteri sono un'altra fonte di proteasi nelle ferite. Infatti, oltre a stimolarne la produzione tramite l'attivazione del sistema immunitario, alcuni batteri presenti nella ferita possono essi stessi secernere proteasi. Rimane però ancora da stabilire in che modo le proteasi di derivazione batterica influiscano sulla guarigione delle ferite e in che misura partecipino all'attività proteasica totale della ferita.

### 2.4 AUMENTO DELL'ATTIVITÀ PROTEASICA COME MARKER DI MANCATA GUARIGIONE

Esiste un ampio corpo di evidenze proveniente da studi su animali e sull'uomo indicante che l'attività delle proteasi (in particolare le MMP e l'elastasi neutrofila umana [HNE]) è più elevata nelle ferite che non si avviano alla guarigione. Nel corso di un normale processo di guarigione si osserva un rapido aumento iniziale dei livelli di proteasi, che raggiungono il picco circa il terzo giorno ed iniziano a calare intorno al quinto giorno (**Fig. 6**). Nelle ferite difficili, tuttavia, non solo le proteasi raggiungono livelli superiori che nelle ferite in corso di guarigione, ma persistono molto più a lungo. Di conseguenza nella ferita si crea un ambiente altamente distruttivo.



**Fig. 6** Normale processo di guarigione – livello di proteasi

Sebbene in linea di massima la relazione fra proteasi, infiammazione e guarigione delle ferite sia chiara, esistono altri marker associati all'infiammazione (come il TNF alfa) di cui sarebbe opportuno esaminare più a fondo l'idoneità per test diagnostici. I dati disponibili finora sembrano però indicare che le proteasi potrebbero rappresentare i biomarker più promettenti per valutare la guarigione delle ferite a livello biochimico.

Affinché i clinici possano bersagliare in modo efficace i livelli innalzati delle proteasi, devono sapere quale sia il livello minimo di attività delle proteasi che dà probabilmente adito ad effetti dannosi e devono poter identificare facilmente le ferite interessate.

Un recente studio ha esaminato la correlazione fra l'attività dell'HNE e dell'MMP e i tempi di guarigione in varie ferite croniche. Le probabilità di guarigione sono state stabilite misurando le variazioni dell'area della ferita in un arco di tempo fra le due e le quattro settimane. Una riduzione del 50% o più per le ulcere del piede diabetico e del 30% o più per le ulcere venose degli arti inferiori e le ulcere da pressione, è stata considerata indicativa di guarigione. Dallo studio emergono probabilità del 90% che una ferita venga classificata come di difficile guarigione se l'attività dell'HNE è  $\geq 25\text{mU}/110\mu\text{l}$  e/o l'attività totale delle MMP è  $\geq 48\text{U}/110\mu\text{l}$ . Pertanto, un'attività delle proteasi pari o superiore a tali livelli è stata stabilita come indicativa di elevata attività di proteasi (EPA) e di probabilità del 90% di una difficile guarigione.

## **2.5 REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE E DELL'ATTIVAZIONE DELLE MMP**

L'espressione costitutiva dei geni codificanti le MMP è bassa. Tuttavia, in tutte quelle condizioni fisiologiche o patologiche che richiedono un rimodellamento della ECM, viene indotto un aumento della sintesi regolata sia a livello trascrizionale che post-trascrizionale. Tra i fattori che influenzano la trascrizione dei geni delle MMP, vi sono citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita, ormoni, oncogeni e promotori tumorali. In vitro l'espressione di numerose MMP può essere indotta da IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , EGF, PDGF, FGF e TGF- $\beta$ . Altre citochine, come ad esempio IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  e lo stesso TGF- $\beta$ , possono, a seconda del tipo cellulare coinvolto, far diminuire l'espressione delle MMP. La maggior parte delle MMP è rilasciata dalle cellule in forma latente come proenzima (pro-MMP). La conversione delle pro-MMP nelle forme attive richiede uno specifico processo di attivazione chiamato "cystein switch". Nel pro-dominio è presente un residuo cisteinico spaiato che si lega allo ione zinco localizzato nel sito attivo. Il clivaggio del pro-dominio porta alla distruzione del legame zinco-cisteina e alla perdita

del pro-dominio N-terminale, rendendo il sito attivo accessibile. Per la maggior parte delle MMP, l'attivazione proteolitica viene iniziata nello spazio extracellulare ad opera di serino proteasi quali la plasmina, l'attivatore del plasminogeno di tipo urochinasico (uPA) o da altri membri della famiglia delle MMP. A livello della superficie cellulare anche le MT-MMP sono state identificate come potenti attivatori fisiologici di alcune MMP. L'attività delle MMP è regolata anche dalla famiglia degli inibitori tissutali delle MMP (TIMP), di cui fanno parte almeno quattro membri (TIMP-1/TIMP-4). I TIMP presenti a livello dei tessuti o fluidi come siero e saliva, sono in grado di legarsi al sito attivo sia delle pro-MMP, sia delle MMP attive inibendone, rispettivamente, l'attivazione autocatalitica e l'attività proteolitica. Un complesso sistema di regolazione assicura il mantenimento dell'equilibrio tra espressione ed inibizione delle MMP garantendo il corretto rimodellamento della matrice extracellulare essenziale nei processi di morfogenesi tissutale, riparazione ed apoptosi. Viceversa, un'attività enzimatica non ben regolata che favorisce il processo di degradazione della matrice, avrà come conseguenza una risposta fibrogenica non più in grado di compensare l'attività proteolitica. È stato dimostrato che uno sbilanciamento tra MMP e TIMP provoca la degradazione della cartilagine osservata nelle artriti e nelle osteoartriti, così come può promuovere il riassorbimento osseo.

A livello del tessuto parodontale i TIMP possono essere sintetizzati da numerosi tipi cellulari quali: fibroblasti, osteoblasti, cellule endoteliali, monociti, macrofagi e cheratinociti. Anche la distruzione del tessuto parodontale è stata correlata con un'aumentata attività proteolitica a livello del parodonto, non ben controllata dagli inibitori. Le MMP possono essere considerate pertanto dei promettenti target terapeutici e la valutazione della loro attività risulta essenziale nel monitoraggio di molte condizioni patologiche.

## **2.6 METODI USATI PER LA DETERMINAZIONE DELL'ATTIVITÀ PROTEASICA**

### **Analisi di laboratorio**

Determinare il livello dell'attività proteasica nelle ferite risulta essere molto difficile.

Differenti tecniche permettono lo studio su campioni di liquidi essudativi:

- zimografia su gelatina
- test ELISA per la valutazione di MMP tramite anticorpi
- dosaggi che misurano l'attività enzimatica delle MMP-8



Nelle lesioni in cui la guarigione è attiva i livelli di MMP risultano essere bassi, viceversa nelle lesioni a lenta o stagnante guarigione i livelli di MMP risultano elevati fino a quando la ferita non inizia il processo di guarigione attiva; solo a quel punto la concentrazione di metalloproteasi decresce proporzionalmente.

## **2.7 VALUTAZIONE CLINICA**

Nella valutazione clinica se la ferita tarda nel processo di guarigione o entra in una fase stagnante, si può ipotizzare un'eccessiva attività proteasica solo se è stato precedentemente attuato un trattamento completo che miri alla rimozione delle cause eziologiche, sia stato effettuato un corretto debridement della ferita e sia stato svolto il controllo di patologie sistemiche qualora ci fossero.

Altri fattori che potrebbero portare il clinico a diagnosticare un'eccessiva attività proteasica in una ferita è dato dall'assenza di infezione in quanto i segni clinici quali arrossamento, sanguinamento al contatto, aumento di essudato, dolore e scarso tessuto di granulazione potrebbero essere sovrapponibili a quelli di un processo infettivo.

Dunque, per la gestione di ferite in cui si sospetta che l'attività proteasica risulta eccessiva è indispensabile attuare determinati trattamenti.

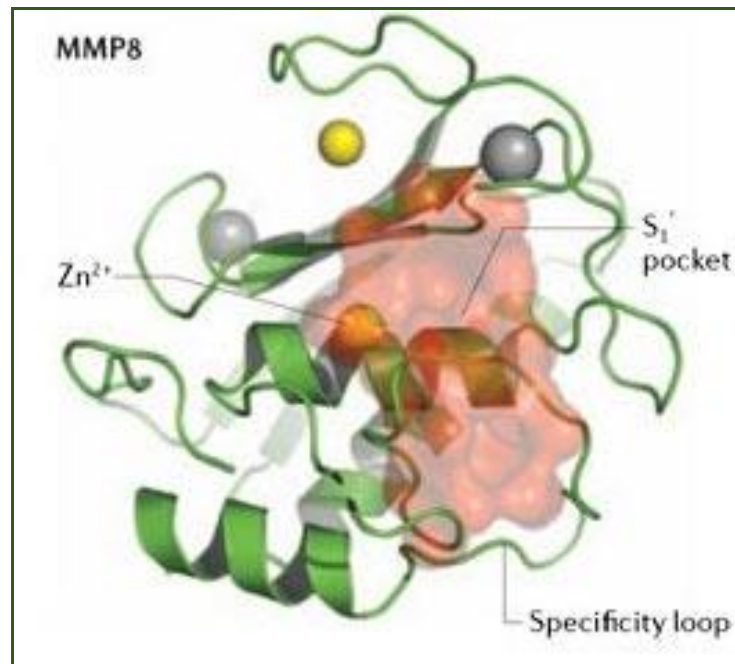
Innanzitutto trattare la ferita per eliminare la causa sottostante e altri fattori che potrebbero ritardare ed inficiare il processo di guarigione come pressioni o compressioni eccessive. Successivamente per ridurre l'attività proteasica bisognerà pulire la ferita ad intervalli regolari eliminando il liquido essudativo e gli elementi irritativi che potrebbero comportare uno stato infiammatorio.

Sarà necessario, inoltre, effettuare un debridement per rimuovere fibrina e tessuto necrotico al fine di ridurre la carica batterica.

Per quel che riguarda poi la terapia farmacologica topica da adottare, si procederà con medicazioni antisettiche, antiflogistiche e con inattivatori delle MMP. In questi casi specifici l'utilizzo di doxiciclina risulta avere una notevole efficacia data la sua azione antinfiammatoria e antimicrobica inibendo l'attività proteasica.

Tutti questi interventi sono volti a ridurre l'eccessiva attività proteasica nociva e a correggere lo squilibrio venutosi a creare tra sintesi e degradazione di ECM, promuovendo la guarigione della ferita.

## METALLOPROTEINASI-8



**Fig. 7** Metalloproteasi 8

Il collagene, anche nel parodonto, è alla base del tessuto connettivo e della sua MEC ed il corretto equilibrio tra sintesi e degradazione dei suoi componenti pone la differenza tra stato di salute e malattia parodontale.

Sia in uno stato patologico di gengivite o in uno di parodontite, le fibre collagene sono coinvolte nel processo di degradazione causato dalle MMP e nello specifico dall'MMP-8 attiva (Fig. 7), con annesso stato infiammatorio del parodonto superficiale e perdita di supporto osseo sottostante.

L'aMMP-8, detta anche collagenasi dei neutrofili in quanto in precedenza si supponeva essere prodotta solo da loro, viene sintetizzata anche da cellule endoteliali, cellule muscolari e, nella cavità orale, da odontoblasti, fibroblasti gengivali, cellule del legamento parodontale e del solco gengivale.

Sintetizzata a seguito di una lunga esposizione a citochine pro-infiammatorie, questo enzima viene rilasciato ed attivato nello spazio extracellulare dove ha come principale bersaglio il collagene di tipo I, II e III, promuovendo la distruzione dei tessuti dell'apparato di sostegno del dente.

A favore di questo, numerosi studi hanno evidenziato come la presenza di elevate concentrazioni di metalloproteasi nel fluido crevicolare, nella saliva oltre che in campioni biotici, siano state riscontrate in pazienti parodontali. Non solo, la diminuzione delle

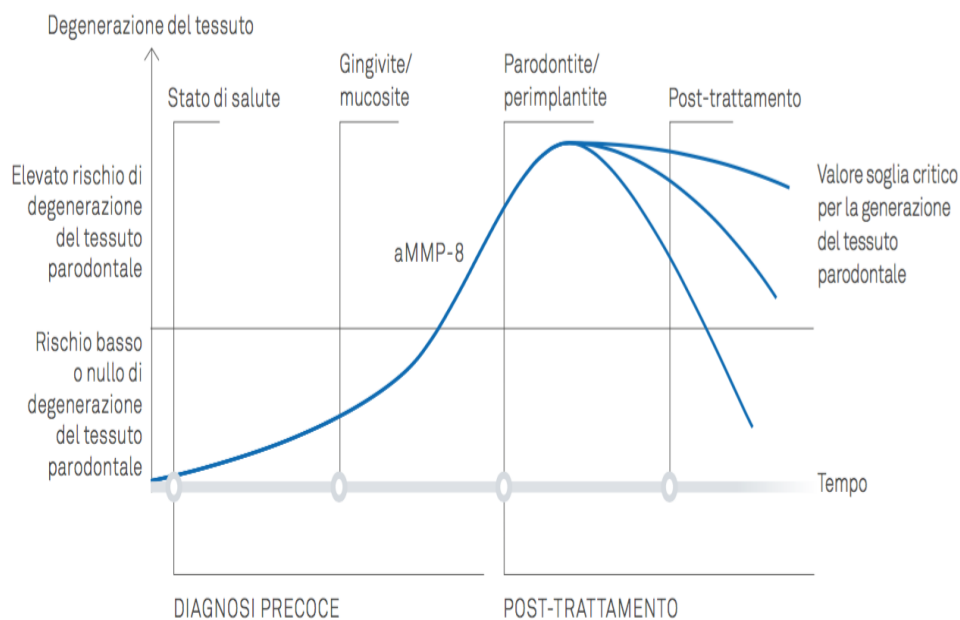
metalloproteasi MMP-8 è stata riscontrata ed associata anche in quei pazienti sottoposti a terapia parodontale con esito positivo, diminuzione che porta l'enzima a non essere più rilevabile a livello salivare.

Essendo poi l'attivazione dell'MMP-8 precedente al danno tissutale, si può considerare questa metalloproteasi un significativo biomarker per la diagnosi precoce della patologia parodontale e perimplantare, oltre che un indicatore per l'efficacia della terapia adottata.

## 2.8 TEST DIAGNOSTICO PER LA PREVENZIONE DELLA PARODONTITE E PERIMPLANTITE

Il sistema di diagnosi attraverso la rilevazione di MMP-8 permette prima di qualunque altro mezzo di intercettare precocemente la degenerazione tissutale.

Il danno a livello gengivale e parodontale, infatti, può essere intercettato dal test prima che si verifichino segni clinici quali infiammazione e perdita di supporto osseo grazie alla capacità di evidenziare il biomarker MMP-8 (Fig.8). Non soltanto, il test riesce a fornire indicazioni anche riguardo il progressivo rischio di degenerazione parodontale, diagnosi che potrebbe altrimenti essere fatta solo a distanza di tempo con sondaggio o esami radiografici.



**Fig. 8** Incremento dei livelli di MMP-8 nello stato di salute parodontale

- ❖ "L'aMMP-8 precede la perdita di tessuto". (Prof. Timo Sorsa, Università di Helsinki)
- ❖ "L'analisi dell'aMMP-8 è al momento l'unico test capace di rilevare precocemente il rischio di degenerazione del tessuto parodontale e perimplantare prima che diventi clinicamente visibile. La riduzione di aMMP-8 misurata durante le visite successive e di controllo dà evidenza del fatto che il processo degenerativo del tessuto può essere fermato o ridotto con i trattamenti" (PD Dr. Lutz Netuschil, University of Marburg).

## **2.9 METODOLOGIA DI INDAGINE PARODONTALE TRADIZIONALE**

Nel corso delle visite annuali di follow-up si deve eseguire un esame clinico. Oltre a verificare il funzionamento della protesi, tale esame deve includere valutazioni del BoP, della PPD e presenza di placca batterica. Se il sondaggio indica la presenza di una malattia peri-implantare (positività al BoP) e la PPD è  $\geq 6$  mm, è necessario eseguire un esame radiologico per evidenziare la possibile perdita ossea rispetto alle radiografie iniziali. In assenza di riscontri clinici patologici nei tessuti peri-implantari si deve evitare l'esame radiologico, mentre, viene diagnosticata una mucosite o una perimplantite, invece, devono essere avviate le appropriate misure di controllo dell'infezione descritte precedentemente.

Il sistema di convocazione per il follow-up dei pazienti trattati con impianti deve essere studiato in base alla valutazione dei fattori di rischio per le malattie peri-implantari. I soggetti con precedenti di parodontiti gravi necessitano infatti di un programma di convocazione che preveda esami e terapia di mantenimento ogni 2-6 mesi a partire dalla consegna della protesi.

La metodologia classica di analisi parodontale e perimplantare comprende (Fig. 9):



- Sondaggio parodontale
- Indice di sanguinamento (BOP)
- Indice di screening parodontale (PSI)
- Esami radiografici

Questo processo di rilevazione di dati parodontali e perimplantari evidenzia certamente l'estensione del danno tissutale, anche se ha un'efficacia limitata nell'evidenziare i segnali precoci delle patologie.

L'indice di placca e l'indice gengivale, che sono i tradizionali parametri utilizzati in igiene orale, forniscono solamente indicazioni sull'effettiva presenza di placca batterica,

ma questa non comporta necessariamente l'insorgenza della malattia degenerativa se il sistema immunologico del paziente risulta essere efficace.

Altrettanto vero è che i test microbiologici e batteriologici, seppur indentificano i batteri che colonizzano i siti interessati dalle patologie in esame, "sono utili esclusivamente per selezionare il trattamento antibiotico corretto a combattere l'infezione in atto", come affermano linee guida della Associazione tedesca di Parodontologia e di Implantologia. Ciò, dunque, sta ad indicare come raramente questi test hanno rilevanza nelle diagnosi precoci.

### CARTELLA PARODONTALE

COGNOME.....NOME.....ETA'.....

FUMATORE: SI NO                      Se SI, quante sigarette/die? .....

FAMILIARITA' M.P.? SI NO

~~DIABETE~~ SI NO

FARMACI.....

STRESS.....0.....10

DATA ..... FMBS.....% FMPS.....%

Mobilità																	
PPD vestibolare																	
PPD linguale																	
<del>Forcazione</del>																	
<del>Rcc</del> vestibolare																	
<del>Rcc</del> Palatale																	
BOP																	
PI (Q.L.cary)																	
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Mobilità																	
PPD vestibolare																	
PPD linguale																	
<del>Forcazione</del>																	
<del>Rcc</del> vestibolare																	
<del>Rcc</del> linguale																	
BOP																	
PI (Q.L.cary)																	

NOTE.....

.....

.....

Fig. 9 Cartella di valutazione parodontale - Clinica Odontoiatrica L'Aquila

## 2.10 IMPLANT SAFE - Test diagnostico precoce della degenerazione tissutale

È possibile effettuare una diagnosi precoce dei processi degenerativi parodontali e perimplantari attraverso il test Implant Safe, che permette la rilevazione della presenza dell'aMMP-8, che palesa un principio di degenerazione del tessuto molto prima che compaia anche un minimo segnale di infiammazione, con un anticipo di settimane o anche mesi rispetto ai metodi tradizionali quali il sondaggio, l'indice di sanguinamento (BOP) o i Raggi X.

La forma attiva della MMP-8 demolisce le fibre di collagene che supportano il tessuto per far migrare i granulociti, i macrofagi e gli osteoclasti alla fonte dell'infezione. In altre parole, l'aMMP-8 è un marker per rilevare il rischio di degenerazione del tessuto gengivale, parodontale e perimplantare.

Ben prima che il tessuto perimplantare inizi a mostrare segni di anormalità si possono rilevare elevati valori di aMMP-8. Se il valore di aMMP-8 rimane continuamente elevato nel PISF, la degenerazione del collagene può in via ultima portare ad una perdita dei tessuti molli e dell'osso. Nel caso della perimplantite, i valori rilevati di aMMP-8 possono essere di 1000 volte più elevati dei valori riscontrati negli impianti sani (**Fig.10**).



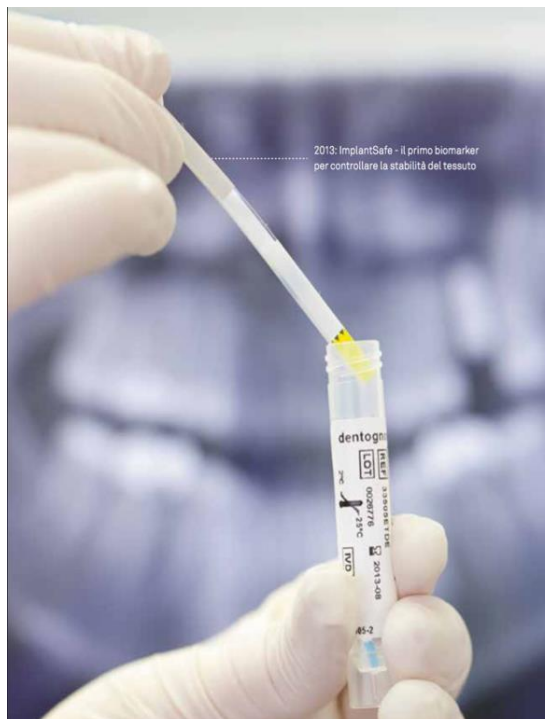
**Fig. 10** Prevenzione primaria della perimplantite con test Implant Safe

Implant Safe è un test sicuro, semplice ed affidabile, che accerta la presenza del suddetto enzima nel fluido sulcolare perimplantare (PISF): se il valore di aMMP-8 rimane continuamente elevato nel PISF, la degenerazione del collagene può in via ultima portare ad una perdita dei tessuti molli e ossei. In caso di perimplantite, i valori rilevati di

aMMP-8 possono essere di 1000 volte più elevati dei valori riscontrati con impianti sani. Uno screening regolare una o due volte l'anno con Implant Safe individua gli impianti a rischio di perimplantite, semplificando qualsiasi terapia o trattamento, essendo un biomarker della MMP-8 capace di intercettare preventivamente danni tissutali prima che si verifichi infiammazione o perdita ossea. Il test riesce a fornire indicazioni anche riguardo il progressivo rischio di degenerazione parodontale, diagnosi che altresì potrebbe essere fatta solo a distanza di tempo avvalendosi di sondaggio o esami radiografici.

## 2.11 CONTROLLO DELL'AMMP-8 AUMENTA LA DURATA DEGLI IMPIANTI: IMPLANT SAFE RAPID TEST

- Evidenzia precocemente la progressione della patologia parodontale e perimplantare
- Semplice nell'utilizzo
- L'esito del test è riscontrabile in pochi minuti
- Valido ed affidabile (Fig.11)



**Fig. 11** Screening aMMP-8 ad ogni visita di controllo: la diagnosi precoce può salvare l'impianto.

## 2.12 CONTROINDICAZIONI USO IMPLANT SAFE

In caso di perimplantite conclamata con presenza di sanguinamento, suppurazione e perdita di supporto osseo, il test non risulta essere raccomandato poiché in questi specifici casi si consiglia di effettuare un test quantitativo di MMP-8 in laboratorio. Non soltanto, si potrà effettuare anche un test qualitativo in relazione ai batteri presenti nel sito cosicché gli esiti dei test potranno fornire al clinico le informazioni più idonee per attuare trattamenti mirati.

### **2.13 CONTROLLO PROFESSIONALE DELLO STATO DEL TESSUTO PERIMPLANTARE E OPZIONI DI TRATTAMENTO**



Per la prevenzione ed evitare la degenerazione di lesioni perimplantari, nel 1999 presso la Scuola Odontoiatrica dell'Università di Berna del Prof. Lang, fu ideato dal prof. Mombelli un protocollo terapeutico cumulativo chiamato CIST (Cumulative Interceptive Supportive Therapy). Questo protocollo è costituito da cinque protocolli specifici posti in sequenza, con un addizionale e crescente utilizzo di chemioterapici in relazione alla gravità della patologia:

1. Protocollo A (detossificazione meccanica)
2. Protocollo B (terapia antisettico)
3. Protocollo C (terapia antibiotico)
4. Protocollo D (terapia chirurgica)
5. Protocollo E (espianto)

I pazienti in cui gli impianti non presentano depositi di placca e tartaro, hanno un indice di sanguinamento negativo, non presentano suppurazione ed hanno un indice di sondaggio inferiore a 3 mm, risultano essere clinicamente sani ragion per cui il loro richiamo periodico si effettuerà a distanza di un anno.



### Valutazione dei risultati e opzioni di trattamento

situazione clinica	trattamenti/diagnosi ulteriori	
	ImplantSafe negativo T C 	ImplantSafe positivo T C 
Normale, sondaggio normale, test sanguinamento (BOP) negativo	Conferma della situazione clinica Mantenimento standard	Controlli ravvicinati dell'impianto, indicazioni di igiene domiciliare potenziata
Profondità sondaggio normale + BOP positivo	Mantenimento standard	Trattamento immediato (es. clorexidina, trattamenti laser, controlli frequenti, ecc.)
Presenza di tasche al sondaggio + BOP negativo	Mantenimento standard o in accordo al quadro clinico (a)	Trattamento immediato come sopra, diagnosi RX per verifica perdita ossea e quindi trattamento chirurgico e/o farmacologico e/o trattamento laser a seconda del caso
Presenza di tasche profonde al sondaggio e BOP positivo	Misure preventive in accordo al quadro clinico (a)	Diagnosi RX per verifica degenerazione ossea in corso ed eventuale trattamento chirurgico e/o farmacologico e/o laser a seconda del caso

(a) ImplantSafe rileva la presenza di valori elevati della forma attiva dell'enzima MMP-8. Un test negativo può significare che al momento non c'è, o c'è un rischio molto basso, di un processo degenerativo acuto del tessuto perimplantare o che, se c'era, un trattamento precedente è stato efficace.

**Tabella 3:** valutazione risultati ed opzioni di trattamento - Implant Safe Test

## BIBLIOGRAFIA

1. Agren MS, Mirastschijski U, Karlsmark T, Saarialho-Kere UK. Topical synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases delays epidermal regeneration of human wounds. *Exp Dermatol* 2001; 10(5): 337-48.
2. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642-48.
3. Birkedal-Hansen H., Moore WGI., Bodden MK., Windsor LJ., Birkedal-Hansen B., DeCarlo A., Engler JA., Matrix metalloproteinases: A review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 934-6154.
4. Biyikoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular uid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and in ammatory periodontal disease. *J Periodontol.* 2009 Aug;80(8):1307-14.
5. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, Tervahartiala T, Pussinen P, Barış N, Akıllı A, Atilla G, Sorsa T. Acute myocardial infarction is reflected in salivary matrix metalloproteinase-8 activation level. *J Periodontol.* 2011 May;82(5):716-25.
6. Cawston TE., Billington C., Metalloproteinases in the rheumatic diseases. *J Pathol* 1996; 180: 115-117.
7. Cole AA., Chubinska S., Schumacher B., Huch K., Cs-Szabo G., Yao J., Mikecz K., Hasty KA., Kuettnner KE.: Chondrocyte matrix metalloproteinase-8. *J Biol Chem* 1996; 271: 11023- 11026.
8. D'Ortho M-P., Will H., Atkinson S., Butler G., Messent A., Gavrilovic J., Smith B., Timpl R., Zardi L., Murphy G.: Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 (MT1-MMP and MT2-MMP) exhibit a broad-spectrum proteolytic capacity comparable to many matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem* 1997, 1354:159-170.
9. Gürsoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Sorsa T. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010 Jun;37(6):487-93.
10. Gürsoy M, Könönen E, Tervahartiala T, Gürsoy UK, Pajukanta R, Sorsa T. Longitudinal study of salivary proteinases during pregnancy and postpartum. *J Periodontal Res.* 2010 Aug;45(4):496-503.

11. Hanemaaijer R, Sorsa T., Konttinen YT., Ding Y., Kylmäniemi M., Visser H., Hinsbergh VWM, Helaakoski T., Kainulainen T., Virkkunen J, Röntä H., Tschesche H., Salo T.: Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by TNF- and doxycycline. *J Biol Chem* 1997; 272: 31504-31509.
12. Heikkinen AM, Sorsa T, Pitkäniemi J, Tervahartiala T, Kari K, Broms U, Koskenvuo M, Meurman JH. Smoking affects diagnostic salivary periodontal disease biomarker levels in adolescents. *J Periodontol.* 2010 Sep;81(9):1299-307.
13. Hernández M, Gamonal J, Salo T, Tervahartiala T, Hukkanen M, Tjäderhane L, Sorsa T. Reduced expression of lipopolysaccharide-induced CXC chemokine in Porphyromonas gingivalis-induced experimental periodontitis in matrix metalloproteinase-8 null mice. *J Periodontal Res.* 2011 Feb;46(1):58-66.
14. Holopainen JM, Serra HM, Sánchez MC, Sorsa T, Zalentein WN, Barcelona PF, Moilanen JA, Tervahartiala T, Tervo TM, Cafaro TA, Virtanen I, Urrets-Zavalía EA, Bhattacharya SK, Urrets-Zavalía JA. Altered expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as possible contributors to corneal droplet formation in climatic droplet keratopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011 Sep;89(6):569-74.
15. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Thorkild Karring *Parodontologia clinica e implantologia orale.*
16. Kardeşler L, Biyikoğlu B, Cetinkalp S, Pitkala M, Sorsa T, Buduneli N. Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Dis.* 2010 Jul;16(5):476-81.
17. Korpi JT, Hagström J, Lehtonen N, Parkkinen J, Sorsa T, Salo T, Laitinen M. Expression of matrix metalloproteinases-2, -8, -13, -26, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in human osteosarcoma. *Surg Oncol.* 2011 Mar;20(1).
18. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, Netuschil L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012 Feb;47(1):121-8.
19. Laaksonen M, Salo T, Vardar-Sengul S, Atilla G, Saygan BH, Simmer JP, Baylas H, Sorsa T. Gingival crevicular fluid can degrade Emdogain and inhibit Emdogain-induced proliferation of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2010 Jun;45(3):353-60.

20. Lauhio A, Rezes S, Tervahartiala T, Sziklai I, Pitkäranta A, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8/collagenase-2 in childhood otitis media with effusion. *Ann Med.* 2012 Feb;44(1):93-9.
21. Leppilahti JM, Ahonen MM, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto VJ, Sorsa T, Mäntylä P. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral Dis.* 2011 Jan;17(1):115-22.
22. Leppilahti JM, Kallio MA, Tervahartiala T, Sorsa T, Mäntylä P. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels predict treatment outcome among smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2014 Feb;85(2):250-60.
23. Mariotti G., Giulianelli E., Moscatelli M., Nieri M., Pagliaro U., Merli M., Karpisek M., Stübinger S. Concentrazione di metalloproteinasi-8 nel fluido sulcolare perimplantare. Studio trasversale su tessuti sani e affetti da complicazioni biologiche. *SIoP - Atti della Sessione di ricerca Premio H.M. Goldman.* Rimini, 14 marzo 2014.
24. Obase Y, Ryttilä P, Metso T, Pelkonen AS, Tervahartiala T, Turpeinen M, Mäkelä M, Saarialho-Kere U, Selroos O, Sorsa T, Haahtela T. Effects of inhaled corticosteroids on metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the airways of asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(3):247-54.
25. Ozçaka O, Biçakci N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N. Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. *Oral Dis.* 2011 Jan;17(1):68-76.
26. Parks WC, Mecham RP. *Matrix Metalloproteinases.* San Diego: Academic Press, 1998.
27. Piirilä P, Lauhio A, Majuri ML, Meuronen A, Myllärniemi M, Tervahartiala T, Vuorinen K, Laitinen A, Alenius H, Kinnula VL, Sorsa T. Matrix metalloproteinases-7, -8, -9 and TIMP-1 in the follow-up of diisocyanate-induced asthma. *Allergy.* 2009 Oct 5.
28. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Sorsa T, Paavonen J. Matrix metalloproteinase-8 in cervical fluid in early and mid-pregnancy: relation to spontaneous preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2010 Nov;30(11):1079-85.

29. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2013 Feb;40(2):140-7.
30. Saeed Alassiri, Pirjo Parnanen, Nilminie Rathnayake, Gunnar Johannsen, Anna-Maria Heikkinen, Richard Lazzara, Peter van der Schoor, Jan Gerrit van der Schoor, Taina Tervahartiala, Dirk Gieselmann and Timo Sorsa. The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Hindawi Disease Markers Volume 2018, Article ID 1306396, <https://doi.org/10.1155/2018/1306396>*
31. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H et al. Scientific basis of a matrix metallo-proteinase-8 specific chairside test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878:130-40.
32. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, Lauhio A, Pussinen PJ, Mäntylä P. Pharmacol Res. 2011 Feb;63(2):108-13. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines.
33. Woessner JF. Jr., Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991; 5: 2145-2154
34. Yakob M, Kari K, Tervahartiala T, Sorsa T, Söder PÖ, Meurman JH, Söder B. Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2012 Mar;39(3):256-63.
35. Yakob M, Meurman JH, Sorsa T, Söder B. *Treponema denticola* associates with increased levels of MMP-8 and MMP-9 in gingival crevicular fluid. *Oral Dis.* 2013 Oct;19(7):694-701.

## 2.14 CONTRIBUTO SPERIMENTALE

### **Implant Safe test in patients with peri-implantitis**

Stefano Mummolo, **Gianluca Botticelli**, Vincenzo Quinzi, Giacomo Giuca, Leonardo Mancini, Giuseppe Marzo

DENTAL SUPPLEMENT; Clinical Trial J Biol Regul Homeost Agents. May-Jun 2020;34(3 Suppl. 1):147-153.

PMID: 32618172

Questo lavoro ha come scopo quello di confrontare e correlare la metodica di analisi parodontale classica con la rilevazione e successiva analisi della presenza della metalloproteinasi 8 (aMMP-8), mediante il test Implant Safe, in pazienti con perimplantite.

Mediante questa sperimentazione abbiamo voluto dimostrare la reale efficacia dell'utilizzo di questo test come mezzo di prevenzione della patologia perimplantare.

### **OBIETTIVI**

- Analisi del paziente in perimplantite mediante metodologia tradizionale di analisi parodontale (indici parodontali e perimplantari come il sondaggio degli impianti selezionati, il Full Mouth Plaque Score (FMPS) e il Periodontal Screening and Recording (PSR)
- Rilevare la concentrazione di metalloproteinasi-8 attiva (aMMP-8) del fluido sulcolare perimplantare nel caso di perimplantite mediante l'utilizzo del test salivari Implant Safe
- Selezionare attraverso un'analisi statistica dei dati ottenuti un valore della concentrazione di aMMP-8 in grado di discriminare la perimplantite dalle altre condizioni.

### **MATERIALI E METODI**

Lo studio epidemiologico trasversale riguarda un gruppo di pazienti che presentano almeno un impianto.

### **SETTING**

Lo studio è eseguito presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università dell'Aquila.

Dopo aver illustrato ai pazienti la natura, gli obiettivi e i metodi dello studio enfatizzando i potenziali pericoli e i disagi che la partecipazione ad esso avrebbe potuto comportare. I pazienti hanno ricevuto un documento nel quale si spiegavano la natura e le finalità dello studio e hanno firmato un consenso informato per la partecipazione.

### **Partecipanti**

I criteri d'inclusione sono:

- età >18 anni
- presenza di un impianto dentale in titanio (per studio perimplantite)

### **Criteri di esclusione**

- fumo (più di 7 sigarette/die)
- gravidanza o allattamento
- utilizzo di sostanze stupefacenti
- malattie in fase acuta (per esempio: febbre, mal di gola, diarrea)
- presenza d'inflammazione della mucosa orale (per es: presenza di afte, lichen planus, ferite orali, leucoplachia, carcinomi orali ed altre lesioni del cavo orale).

I pazienti hanno risposto a un questionario a cui è seguita un'indagine anamnestica, clinica e radiologica. L'esame del cavo orale ha compreso l'analisi di indici parodontali e perimplantari come il sondaggio degli impianti selezionati, il Full Mouth Plaque Score (FMPS) e il Periodontal Screening and Recording (PSR).

A questa fase è seguito il tampone salivare e la raccolta di liquido sulcolare perimplantare.

### **Procedura operativa**

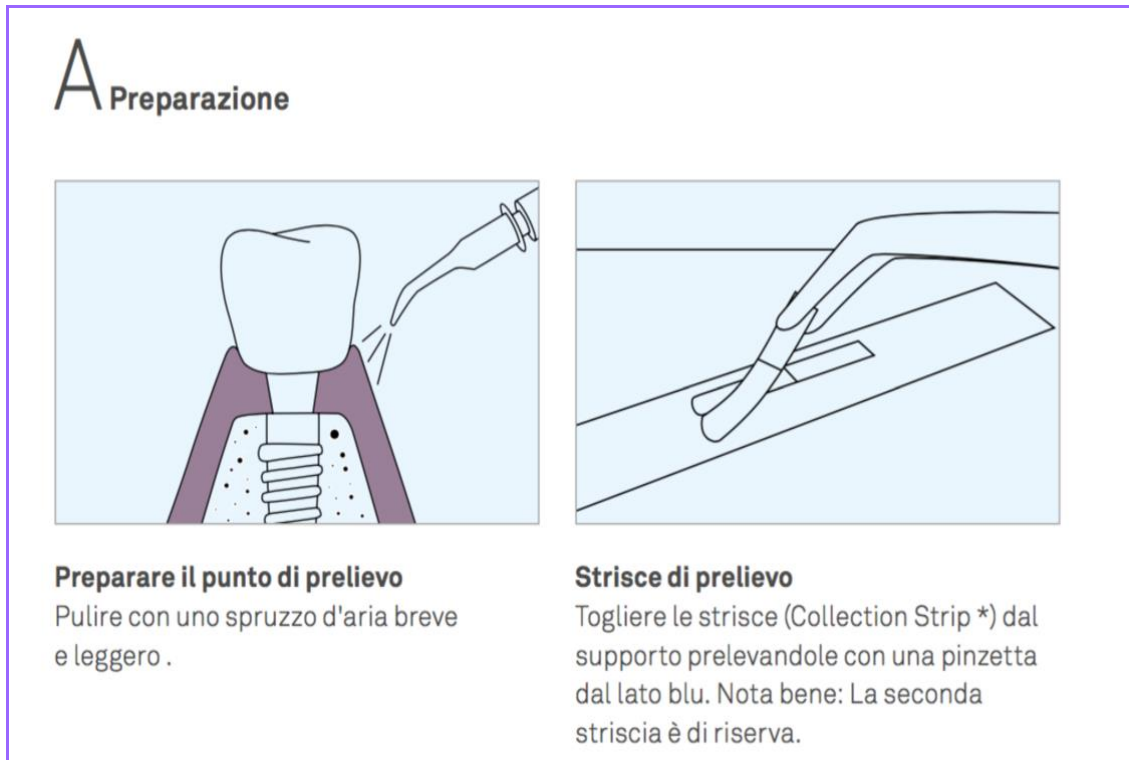
Cartella parodontale (valori da analizzare)

1. Mobilità dentale
2. PPD vestibolare (profondità sondaggio)
3. PPD linguale (profondità sondaggio)
4. Forcazione
5. Recessioni vestibolari
6. Recessioni palatali
7. BOP (indice di sanguinamento)
8. Indice di placca (O'Leary)

## IMPLANTSAFE

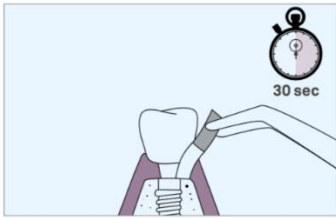
### *Protocollo Implant Safe – Preparazione e raccolta del campione*

1. Preparare il punto di prelievo: pulire con uno spruzzo d'aria leggero il sito dove è stato posizionato l'impianto
2. Prelevare un campione del fluido perimplantare: inserire la striscetta assorbente (collection strips) nel solco gengivale, più in profondità possibile per 30 sec.
3. Eluzione: inserire la striscetta assorbente nell'apposito contenitore e chiudere coperchio.
4. Capovolgere il contenitore per 5 volte senza agitarlo ed attendere 5 minuti (la striscetta deve galleggiare nel liquido di eluizione).
5. Capovolgere più volte.



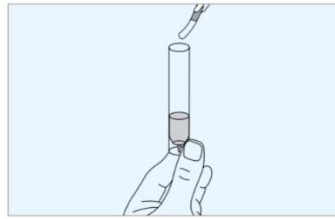


## B Campionamento e preparazione del campione



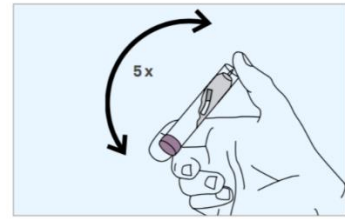
### Prelevare il campione

Inserire completamente la striscia nel solco quanto più possibile in profondità per 30 secondi; il colore blu deve essere rivolto verso il lato occlusale, non verso il dente.



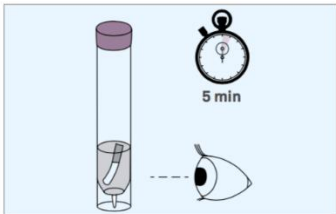
### Eluzione

Introdurre la striscia (Collection Strip) nel liquido di eluzione; chiudere il contenitore.



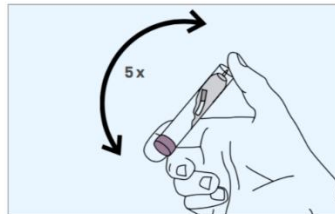
### Capovolgere

Capovolgere per 5 volte ( non agitare).



### Attendere

Attendere 5 minuti. Attenzione: la striscia deve galleggiare nel liquido di eluzione. Attenersi ai tempi previsti.



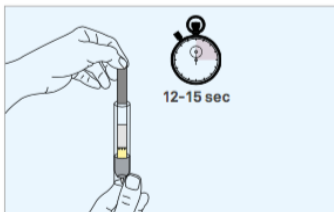
### Capovolgere

Capovolgere per 5 volte ( non agitare).

## Protocollo Implant Safe – Analisi del campione e valutazione

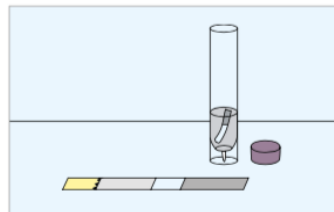
6. Aprire provetta ed immergere la parte gialla del test Dipstick nel liquido di eluzione finché tale liquido non diventa visibile nella finestra di lettura. Poggiare il test su una superficie piana.
7. Leggere il risultato dopo e non oltre i 5 minuti.

## C Analisi del campione



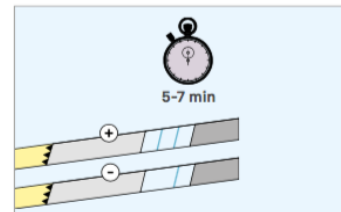
### Immergere la striscia

Aprire la provetta. Immergere la parte gialla del test DIPSTICK nel liquido di eluzione finché tale liquido diventa visibile nella finestra di lettura.



### Stendere la striscia

Prelevare il test DIPSTICK dal liquido di eluzione e appoggiarlo su una superficie piana.

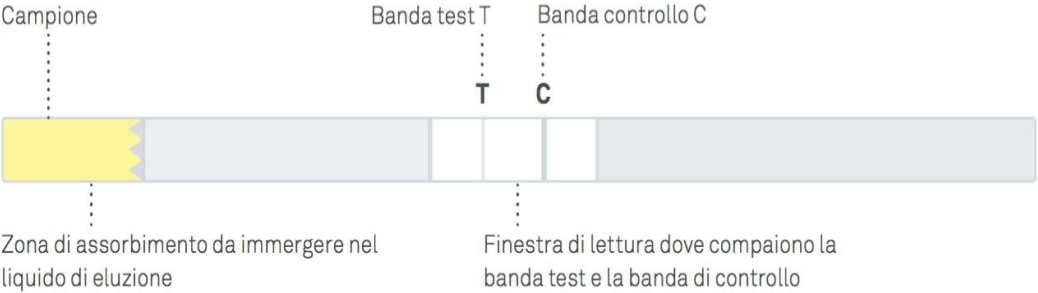


### Leggere dopo 5 minuti

Leggere il risultato dopo 5 minuti; dopo un intervallo di oltre 7 minuti il risultato non sarà più valido. Attenzione: anche una banda appena visibile è indice di un livello elevato di aMMP-8!

## 8. Valutazione ed interpretazione del risultato ottenuto


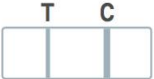
Per effettuare la lettura posizionare la striscia come illustrato:



Leggere il risultato 5 minuti dopo aver immerso la striscia del test DIPSTICK nell'eluzione. Dopo un intervallo di oltre 7 minuti il risultato non sarà più valido.

## 9. Interpretazione risultato test

### E Interpretazione

finestra di lettura	rischio di perdita collagenolitica di osso alveolare e di tessuto
	Se appare la sola banda di controllo C vuol dire che non sussiste alcun rischio o che il rischio è molto basso.
	Se appaiono due bande vuol dire che sussiste un rischio aumentato. Si consigliano un controllo accurato dell'impianto e ulteriori esami clinici. Sono da considerare terapie antibatteriche e/o antinfiammatorie. Nota: anche una banda test T leggermente visibile indica un rischio elevato.

Lo studio è stato effettuato mediante la rilevazione di:

- Sondaggio
- Sanguinamento – Suppurazione
- Aspetto, colore e consistenza dei tessuti mucosi perimplantare
- Metodica di valutazione tramite sistema Implante Safe.

Le misurazioni sono state effettuate dapprima su un gruppo di controllo costituito da N° **15** pazienti sani, portatori di impianti, che rientravano nei criteri di inclusione sopracitati e non affetti da patologia perimplantare.

Successivamente le stesse misurazioni sono state effettuate su un gruppo test di 30 pazienti selezionati con diverse tipologie di impianto:

- N° 15 pz con impianti *cilindrici*
- N°15 pz con impianti *conici*

### TABELLA GRUPPO CONTROLLO

<b>Pazienti controllo</b>	<b>Val. sondaggio</b>	<b>Sanguinamento o suppurazione</b>	<b>Aspetto colore consistenza</b>	<b>Implant Safe</b>
1	0	/	Normale	Negativo
2	1	/	Normale	Negativo
3	2	/	Normale	Negativo
4	0	/	Normale	Negativo
5	1,5	/	Normale	Negativo
6	1	/	Normale	Negativo
7	2	/	Normale	Negativo
8	2,5	/	Normale	Negativo
9	2	/	Normale	Negativo
10	1	/	Normale	Negativo
11	1,5	/	Normale	Negativo
12	0	/	Normale	Negativo
13	0	/	Normale	Negativo
14	1	/	Normale	Negativo
15	2	/	Normale	Negativo

## TABELLA GRUPPO TEST

<b>Forma impianto</b>	<b>Val. sondaggio</b>	<b>Sanguinamento o suppurazione</b>	<b>Aspetto colore consistenza</b>	<b>Implant Safe</b>
Cilindrico	/	/	/	Negativo
Cilindrico	2	Sanguinamento	Inf. Lieve	Positivo
Cilindrico	1,5	/	/	Negativo
Cilindrico	3	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Cilindrico	3,5	Sanguinamento	Inf. Grave	Positivo
Cilindrico	/	/	/	Negativo
Cilindrico	/	/	/	Negativo
Cilindrico	4	Sanguinamento	Inf. Grave	Positivo
Cilindrico	4,5	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Cilindrico	1	/	/	Negativo
Cilindrico	/	/	/	Negativo
Cilindrico	3,5	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Cilindrico	2	Sanguinamento	Inf. Lieve	Positivo
Cilindrico	2	Sanguinamento	/	Positivo
Cilindrico	1	/	/	Negativo
Conico	2,5	Sanguinamento	Inf. Lieve	Positivo
Conico	1,5	/	/	Negativo
Conico	/	/	/	Negativo
Conico	3	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Conico	1,5	/	/	Negativo
Conico	1	/	/	Negativo
Conico	/	/	/	Negativo
Conico	2	Sanguinamento	Inf. Lieve	Positivo
Conico	/	/	/	Negativo
Conico	3,5	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Conico	3	Entrambi	Inf. Grave	Positivo
Conico	2	Sanguinamento	Inf. Lieve	Positivo
Conico	1,5	/	/	Negativo
Conico	1	/	/	Negativo
Conico	4,5	Entrambi	Inf. Grave	Positivo

## CONSIDERAZIONI FINALI

I dati raccolti attraverso la metodica classica di analisi parodontale e tramite il test Implant Safe, sia nel gruppo controllo che nel gruppo studio, ci hanno condotto ad elaborare le seguenti conclusioni in base alla correlazione tra le due metodiche:

- Nel gruppo controllo costituito da 15 pazienti sani portatori di impianti abbiamo riscontrato un numero di positivi al test Implant Safe pari a zero in quanto il paziente sano non presenta patologie a livello dei tessuti perimplantari.
- Nel gruppo test, costituito da 30 pazienti (15 portatori di impianti cilindrici e 15 pazienti portatori di impianti conici) abbiamo ottenuto i seguenti risultati:
  - Dei 15 impianti cilindrici osservati, N° 8 impianti non hanno manifestato segni di infiammazione, pertanto risultano negativi al test Implant Safe. N° 7 impianti presentano segni di infiammazione dei tessuti perimplantari: N° 2 impianti hanno presentato infiammazione lieve e N° 5 impianti hanno presentato un'infiammazione grave: questi pazienti sono risultati positivi al test Implant Safe. N°5 pazienti hanno manifestato sanguinamento e N° 3 pazienti hanno mostrato sia sanguinamento che suppurazione. Il test Implant Safe risulta positivo in questi ultimi casi.
  - Dei 15 impianti conici osservati, N°8 impianti non hanno manifestato segni di infiammazione, pertanto risultano negativi al test Implant Safe. N° 7 impianti presentano segni di infiammazione dei tessuti perimplantari: N° 3 impianti hanno presentato infiammazione lieve e N° 4 impianti hanno presentato un'infiammazione grave: questi pazienti sono risultati positivi al test Implant Safe. N°3 pazienti hanno manifestato sanguinamento e N° 4 pazienti hanno mostrato sia sanguinamento che suppurazione. Il test Implant Safe risulta positivo in questi ultimi casi.

In accordo con i dati presenti in letteratura (Nomura et al. 2000, Kivelä-Rajamäki et al. 2003), possiamo affermare che la concentrazione di aMMP-8 nel fluido sulcolare perimplantare è più elevata in caso di perimplantite rispetto al caso di impianto sano. Confrontando i dati presenti in letteratura (Mäntylä et al. 2003) sulla sensibilità e sulla specificità del test Implan Safe con i dati ottenuti dal nostro studio possiamo affermare

che il test Implant Safe possiede una buona attendibilità nell'individuare impianti che potrebbero presentare in futuro una degenerazione del tessuto molto prima che compaia anche un minimo segnale di infiammazione, con un anticipo di settimane o anche mesi rispetto ai metodi tradizionali quali il sondaggio, l'indice di sanguinamento (BOP) o i Raggi X.

	Quick test	Quantitative test
Sensitivity	0.83	0.95
Specificity	0.96	0.98
Positive predictive value (PPV)		0.90
Negative predictive value (NPV)		0.98

Tabella: studio Mäntylä et al. 2003

Il nostro studio clinico avrà come obiettivo futuro quello di approfondire ulteriormente la correlazione tra patologia perimplantare e livello di metalloproteasi aMMP-8 nel fluido sulculare. Lo studio futuro si avvarrà ancora del test salivare Implant Safe poiché in grado di rilevare elevati valori di aMMP-8 nel cavo orale dei pazienti. Inoltre, Implant Safe, rilevando precocemente i processi degenerativi del tessuto parodontale, risulterà essere un valido strumento di prevenzione della patologia parodontale e perimplantare anche in quei soggetti ad alto rischio di sviluppare la patologia perimplantare, poichè già pazienti diabetici o cardiopatici.



## **BIBLIOGRAFIA CONTRIBUTO SPERIMENTALE**

### **Implant-safe test in patients with peri-implantitis**

1. Andreasi Bassi M, Bedini R, Pecci R, Ioppolo P, Lauritano D, Carinci F. Mechanical Properties of Abutments: Resin-Bonded Glass Fiber-Reinforced Versus Titanium. *Int J Prosthodont* 2016; 29(1):77-9.
2. Andreasi Bassi M, Andrisani C, Lico S, Silvestre F, Gargari M, Arcuri C. Increasing volume of vestibular soft tissues in flapless implant surgery through a modified connective punch technique: a controlled clinical trial. *Oral Implantol (Rome)* 2016; 9(3):143-50.
3. Arcuri C, Barlattani A Jr, Mazzetti V, Carosi P, Ferrigno N, Laureti M. Immediate restoration of a single upper central integrating digital workflow and a novel dental implant: a case report. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(6 Suppl 2):171-7.
4. Arcuri L, Contaldo M, Santoro R, Pozzi A, Lorenzi C, Arcuri C, Barlattani A, Tettamanti L, Ottria L. Radiosurgery-assisted gingival displacement: a proof of concept technique to enhance the efficiency of intraoral digital impression. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32(2 Suppl 1):197-201.
5. Arcuri L, Lorenzi C, Bianchi N, Marchetti E, Barlattani A. Fit evaluation of cad/cam fabricated all-ceramic restorations based on direct and indirect digitalization in vivo: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(3 Suppl 1):103-11.
6. Arcuri L, Lorenzi C, Vanni A, Bianchi N, Dolci A, Arcuri C. Comparison of the accuracy of intraoral scanning and conventional impression techniques on implants: a review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(1 Suppl 1):89-97.
7. Ballesio I, Angotti V, Gallusi G, Libonati A, Tecco S, Marzo G, Campanella V. Durability of adhesion between an adhesive and post-space dentin: Push- out evaluation at one and six months. *Int J Adhes Adhes* 2012; 38: 75-78.
8. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA, Matrix metalloproteinases: A review *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 934-6154.
9. Campanella V, Gallusi G, Di Taranto V, Cugini C, Nardi R, Mea A, Marzo G, Libonati A. Effect of pressure and light curing of composite micro hardness. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(1 Suppl 1):39-47.

10. Campanella V, Gallusi G, Nardi R, Mea A, Di Taranto V, Montemurro E, Marzo G, Libonati A. Dentinal substrate variability and bonding effectiveness: SEM investigation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(1 Suppl 1):49-54.
11. Campanella V, Gianni L, Libonati A, Gallusi G. Shaping Ability of Reciproc R25 File and Mtwo System Used in Continuous and Reciprocating Motion. *J Contemporary Dent Practice* 2020; 21(2):171-7.
12. Campanella V, Libonati A, Nardi R, Angotti V, Gallusi G, Montemurro E, D'Amario M, Marzo G. Single tooth anesthesia versus conventional anesthesia: a cross-over study. *Clin Oral Investig.* 2018 Dec;22(9):3205-3213.
13. Carinci F, Lauritano D, Bignozzi CA, Pazzi D, Candotto V, Santos de Oliveira P, Scarano A. A New Strategy Against Peri-Implantitis: Antibacterial Internal Coating. *Int J Mol Sci* 2019; 20(16).E3897.
14. Di Girolamo M, Baggi L, Pirelli P, Pappalardo L, Massei G, Iaculli F, Iezzi G, Piattelli A, Calcaterra R. 3D X-ray microscopic analysis on a prosthetically loaded implant with platform-switching and conical connection: A case report. *Oral Implantol (Rome)* 2017; 10(3):241-6.
15. Di Girolamo M, Barlattani A Jr, Grazzini F, Palattella A, Pirelli P, Pantaleone V, Baggi L. Healing of the post extractive socket: Technique for conservation of alveolar crest by a coronal seal. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(6 Suppl 1):125-35.
16. Di Murro B, Gallusi G, Nardi R, Libonati A, Angotti V, Campanella V. The relationship of tooth shade and skin tone and its influence on the smile attractiveness. *J Esthet Restor Dent* 2020; 32(1):57-63.
17. Gallusi G, Avantiaggiato P, Baggi L, Marchetti E. Why dentists and dental hygienists should improve programs for inducing smoking cessation? The effect of tobacco smoking on periodontal health. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(1 Suppl 1):133-8.
18. Giuca MR, Cappè M, Carli E, Lardani L, Pasini M. Investigation of Clinical Characteristics and Etiological Factors in Children with Molar Incisor Hypomineralization. *Int J Dent.* 2018; 2018:7584736.
19. Giuca MR, Lardani L, Pasini M, Beretta M, Gallusi G, Campanella V. State of the art on MIH. Part 1 Definition and aepidemiology. *Eur J Paediatr Dent.* 2020; 21(1):80-2.
20. Heroy Y, May AE, Pornschlegel G, et al, Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implication for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol.* 1998; 822-7.



21. Iezzi G, Mangano C, Barone A, Tirone F, Baggi L, Tromba G, Piattelli A, Giuliani A. Jawbone remodeling: a conceptual study based on Synchrotron High-resolution Tomography. *Sci Rep* 2020; 10(3):3777.
22. Jones JL, Walker RA, Control of matrix metalloproteinase activity in cancer. *J Pathol* 1997; 183: 377-9.
23. Lauritano D, Attuati S, Besana M, Rodilosso G, Quinzi V, Marzo G, Carinci F. Oral and craniofacial manifestations of Ellis-Van Creveld syndrome: a systematic review. *Eur J Paediatr Dent* 2019; 20(4):306-10.
24. Lauritano D, Lucchese A, Di Stasio D, Della Vella F, Cura F, Palmieri A, Carinci F. Molecular Aspects of Drug-Induced Gingival Overgrowth: An In Vitro Study on Amlodipine and Gingival Fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2019; 20(8):E2047.
25. Lauritano D, Lucchese A, Gabrione F, Di Stasio D, Silvestre Rangil J, Carinci F. The effectiveness of laser-assisted surgical excision of leukoplakias and hyperkeratosis of oral mucosa: a case series in a group of patients. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2):E210.
26. Lauritano D, Moreo G, Carinci F, Borgia R, Lucchese A, Contaldo M, Della Vella F, Bernardelli P, Moreo G, Petruzzi M. Aging and Oral Care: An Observational Study of Characteristics and Prevalence of Oral Diseases in an Italian Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(19):E3763.
27. Lauritano D, Oberti L, Gabrione F, Lucchese A, Petruzzi M, Carinci F, Lo Muzio L. Liquid biopsy in head and neck squamous cell carcinoma: Prognostic significance of circulating tumor cells and circulating tumor DNA. A systematic review. *Oral Oncol* 2019; 97:7-17.
28. Libonati A, Di Taranto V, Gallusi G, Montemurro E, Campanella V. CAD/CAM customized glass fiber post and core with digital intraoral impression: a case report. *Clin Cosmet Investig Dent* 2020; 12:17-24.
29. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix- metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-16.
30. Lorenzi C, Arcuri L, Lio F, Dolci A, Arcuri C. Radiosurgery in dentistry: a review. *Clin Ter* 2019; 170(1):e48-e54.
31. Marchetti, E., Ratta, S., Mummolo, S., Tecco, S., Pecci, R., Bedini, R., Marzo, G. Evaluation of an endosseous oral implant system according to UNI en ISO 14801 fatigue test protocol *Implant Dentistry* 2014; 23 (6),665-71.

32. Marchetti, E., Ratta, S., Mummolo, S., Tecco, S., Pecci, R., Bedini, R., Marzo, G. Mechanical Reliability Evaluation of an Oral Implant-Abutment System According to UNI en ISO 14801 Fatigue Test Protocol Implant Dentistry 2016; 25 (5),613-618.
33. Marchetti E, Tecco S, Santonico M, Vernile C, Ciciarelli D, Tarantino E, Marzo G, Pennazza G. Multi-Sensor Approach for the Monitoring of Halitosis Treatment via *Lactobacillus brevis* (CD2)- Containing Lozenges--A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sensors (Basel)* 2015; 15(8):19583-96.
34. Mummolo S, Nota A, Albani F, Marchetti E, Gatto R, Marzo G, Quinzi V, Tecco S. Salivary levels of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli* and other salivary indices in patients wearing clear aligners versus fixed orthodontic appliances: An observational study. *PLoS One* 2020;15(4):e0228798.
35. Mummolo S, Sapio S, Falco A, Vittorini OL, Quinzi V. Management of pedodontic patients in moderate sedation in clinical dentistry: evaluation of behaviour before and after treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34(1 Suppl. 1):55-62.
36. Mummolo S, Severino M, Campanella V, Barlattani A Jr, Quinzi V, Marchetti E. Chlorhexidine gel used as antiseptic in periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(3 Suppl. 1):83-8.
37. Mummolo S, Severino M, Campanella V, Barlattani A, Quinzi V, Marchetti E. Periodontal disease in subjects suffering from coronary heart disease (2019) *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 33; (3),73-82.
38. Mummolo S, Tieri M, Nota A, Caruso S, Darvizeh A, Albani F, Gatto R, Marzo G, Marchetti E, Quinzi V, Tecco S. Salivary concentrations of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli* during an orthodontic treatment. An observational study comparing fixed and removable orthodontic appliances. *Clin Exp Dent Res* 2020; 6(2):181-7.
39. Ottria L, Candotto V, Cura F, Baggi L, Arcuri C, Nardone M, Gaudio RM, Gatto R, Spadari F, Carinci F. Human papilloma virus associated with oral cancer and preventive strategies: The role of vaccines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 33(2 Suppl 1):61-5.
40. Peroni D, Pasini M, Iurato C, Cappelli S, Giuca G, Giuca MR. Allergic manifestations to local anaesthetic agents for dental anaesthesia in children: a review and proposal of a new algorithm. *Eur J Paediatr Dent*. 2019; 20(1):48-52.
41. Ruggiero F, Carbone D, Mugavero, R, Palmieri A, Lauritano D, Baggi L, Nardone M, Martinelli M, Carinci F. Human polyomavirus in tonsillar microbiota of an Afghan population group. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32(2 Suppl 1):185-90.

42. Tripodi D, Martinelli D, Pasini M, Giuca MR, D'Ercole S. Black Stains: a microbiological analysis and a view on familiarity and susceptibility to tooth decay of patients in childhood. *Eur J Paediatr Dent*. 2016; 17(4):261-6.
43. Uitto V-J, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, Salonen J, López-Otin C, Saarialho-Kere U, Kahari V-M, Collagenase-3 (MMP-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* 1998; 152:1489-99.
44. Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V, et al. Serum iron and matrix metalloproteinase-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers. *Dermatol Surg* 2005; 31(6):644-49

## CAPITOLO III

### 3. IL TRATTAMENTO DELLA PERIMPLANTITE

La mucosite peri-implantare e la peri-implantite sono malattie infettive, pertanto i metodi di trattamento devono avere come scopo l'eliminazione dell'infezione per risolvere le lesioni infiammatorie nei tessuti peri-implantari. Lo scopo del trattamento di queste condizioni è ottenere la chiusura della tasca e l'assenza di sanguinamento al sondaggio (Fig.1).

<p>❖ La <b>PREVENZIONE SECONDARIA</b> della patologia <u>perimplantare</u> ha l'obiettivo di rallentare la perdita di tessuto parodontale di supporto per la <u>fixture</u>, mirando alla decontaminazione del parodonto.</p>	<p>❖ Per raggiungere questo obiettivo è fondamentale il follow up del paziente attraverso visite periodiche e soprattutto l'educazione del paziente alla corrette pratiche di igiene orale domiciliare.</p>
<p>❖ Le pratiche di igiene orale professionale hanno come <u>targhet</u> i depositi batterici duri e molli, sopra e <u>sottogengivali</u>, sulla <u>fixture</u> implantare e sulla <u>componentistica protesica</u>.</p>	<p>❖ La terapia chirurgica "a cielo aperto" e le tecnica a "cielo coperto" rappresentano i due approcci terapeutici verso la patologia <u>perimplantare conclamata</u>.</p>

**Fig. 1** Obiettivi dei trattamenti delle malattie perimplantari

Sulla base della valutazione di questi parametri diagnostici fondamentali, Mombelli consiglia di procedere all'adozione del protocollo terapeutico CIST (Cumulative Interceptive Supportive Therapy) da lui elaborato nel 1999 presso la Scuola Odontoiatrica dell'Università di Berna del Prof. Lang, per prevenire e/o bloccare lo svilupparsi di lesioni perimplantari. È un protocollo cumulativo perché composto da cinque protocolli specifici associati in sequenza con un crescente potenziale antibatterico proporzionale alla severità e all'estensione della lesione:

1. Protocollo A (detossificazione meccanica)
2. Protocollo B (terapia antisetico)
3. Protocollo C (terapia antibiotico)
4. Protocollo D (terapia chirurgica)
5. Protocollo E (espianto)

Impianti dentali privi di placca e di tartaro, con BOP negativo, senza segni di suppurazione, con un PPD non superiore a 3 mm sono considerati clinicamente stabili e non a rischio di perimplantite, perciò, il paziente verrà richiamato a controllo dopo un anno.

Il trattamento deve anche avere come risultato la prevenzione della perdita di tessuti di supporto, che si ottiene mediante un'adeguata terapia di mantenimento. Il controllo dell'infezione è fondamentale per ottenere tali obiettivi.

Tutti i soggetti che presentano segni di malattie peri-implantari devono essere informati dettagliatamente su tali disturbi e deve essere insegnato loro come effettuare da soli il controllo dell'infezione. Che si tratti di mucosite o di peri-implantite, la fase iniziale della terapia deve sempre includere procedure di controllo dell'infezione. Le procedure professionali di controllo dell'infezione comprendono la rimozione dei depositi batterici duri e molli sugli impianti e sui componenti della sovrastruttura mediante ablatori. Gli strumenti da usare non devono danneggiare le componenti dell'impianto né i tessuti circostanti. In questo contesto è fondamentale evidenziare che l'uso profondo, "alla cieca", di strumenti, come nello "sbrigliamento subgengivale" che viene solitamente eseguito intorno al dente, non è raccomandato nel trattamento non chirurgico delle malattie peri-implantari. Il motivo di tale diversa strategia è correlato alla geometria dell'impianto con la sua parte filettata e altri ostacoli che ne rendono difficile l'accesso. Bisogna inoltre sottolineare il rischio di causare danni ai tessuti infiammati quando si utilizzano strumenti alla cieca.

Il trattamento della peri-implantite richiede spesso, ma non sempre, l'intervento chirurgico. Lo scopo della terapia chirurgica è fornire un accesso per lo sbrigliamento e la decontaminazione della superficie dell'impianto. Dopo aver sollevato il lembo viene eseguita una meticolosa pulizia meccanica dell'impianto esposto. Ad oggi non esiste alcuna documentazione a supporto di una maggiore efficacia di un particolare agente antisettico da usare durante la pulizia rispetto ad altri.

Mentre le lesioni da peri-implantite sono associate a perdita ossea che provoca difetti di varia dimensione e morfologia, i trattamenti chirurgici includono anche strategie per la gestione della componente di tessuto duro. Per trattare il problema frequente della mancanza di supporto osseo sugli aspetti buccali e/o linguali dei difetti ossei associati alla peri-implantite è necessario usare procedure di resezione nelle quali si esegue una

ridefinizione del profilo osseo; in tal modo si delinea la morfologia ossea allo scopo di facilitare l'adattamento del tessuto molle e l'eliminazione della tasca.

In altre situazioni, in cui la morfologia del difetto permetta l'uso di procedure di ricostruzione, si può considerare ad esempio l'uso di innesti ossei e della rigenerazione ossea guidata, purché siano applicate adeguate misure antinfettive per ottenere la risoluzione della lesione da peri-implantite.

### **3.1 TRATTAMENTO DELLA PERIMPLANTITE: PRINCIPI DI MIGLIORAMENTO E RISOLUZIONE**

I meccanismi eziopatogenetici dell'instaurazione e dello sviluppo della perimplantite non sono ancora stati chiariti nella loro totalità, secondo la letteratura contemporanea. Tuttavia, è chiaro che la presenza di biofilm a contatto con la superficie implantare si presenta come un fattore di importanza cruciale per il mantenimento di questo quadro patologico.

Il clinico deve quindi cercare di intervenire sui fattori di rischio e cercare di contrastarli, in primis agendo sull'igiene orale e attuando varie tecniche di decontaminazione implantare.

A causa della crescente popolarità della terapia implantare come strategia di risoluzione dell'edentulismo parziale o totale, i casi di perimplantite sono aumentati nel corso degli anni, tuttavia non esiste ancora un gold standard per la terapia delle perimplantiti.

Lo scopo è sempre quello di giungere alla maggior decontaminazione possibile, preservando contemporaneamente la superficie implantare da graffi e abrasioni, ma le tecniche e i mezzi per raggiungere questo obiettivo sono molte.

Inoltre, bisogna prevenire i futuri accumuli di placca e porre il paziente nella condizione di poter effettuare una buona igiene orale domiciliare, eliminando i siti di ritenzione e garantendo una buona accessibilità alle superfici implantari.

### **3.2 APPROCCI TERAPEUTICI PER LE MALATTIE PERIMPLANTARI**

La valutazione delle diverse terapie si basa su una revisione sistematica di studi controllati pubblicata di recente con l'aggiunta di trials recentemente pubblicati. La valutazione è stata divisa in tre parti: terapia delle mucositi perimplantari; terapia non chirurgica delle perimplantiti; e terapia chirurgica delle perimplantiti. Il trattamento delle lesioni perimplantari include di solito la disgregazione meccanica del biofilm batterico e del tartaro. Questa terapia può essere messa in atto attraverso l'intervento professionale o dal paziente utilizzando tecniche di igiene orale domiciliare. Inoltre, antimicrobici aggiuntivi

come gli antisettici, gli antibiotici locali o sistemici, possono essere utilizzati in combinazione con il debridement meccanico o con il debridement meccanico e i protocolli di controllo meccanico della placca. Inoltre, è necessario sottolineare l'importanza del controllo dell'infezione da parte del soggetto, attraverso la motivazione e le corrette pratiche di igiene orale, al fine di prevenire la ricomparsa del biofilm e del tartaro perimplantari.

### **3.2.1 METODI DI DECONTAMINAZIONE DELLE SUPERFICI IMPLANTARI**

I metodi per la decontaminazione implantare possono essere:

- fisici
- chimici
- misti.

I trattamenti fisici utilizzano l'azione meccanica o quella di onde elettromagnetiche, i metodi chimici impiegano agenti antinfettivi mentre l'approccio misto comprende un uso contemporaneo o sequenziale dei due.

### **3.2.2 TERAPIA CHIRURGICA**

Nei frequenti casi in cui non sia possibile decontaminare a sufficienza i siti infetti con la terapia non chirurgica, ricorrere alla chirurgia è l'unico modo per tentare di ottenere il successo e ristabilire la salute perimplantare.

Gli obiettivi della terapia chirurgica sono quelli di decontaminare al meglio, grazie all'accesso al difetto, ristabilire un'architettura ossea fisiologica tale da consentire l'igiene domiciliare, e ottenere una nuova osteointegrazione con guadagno di CAL, oppure, quando ciò non è possibile, rimuovere tramite implantoplastica i siti di ritenzione del biofilm.

Esistono quindi varie tecniche utilizzabili in base alle esigenze del paziente, al tipo e alla gravità del difetto:

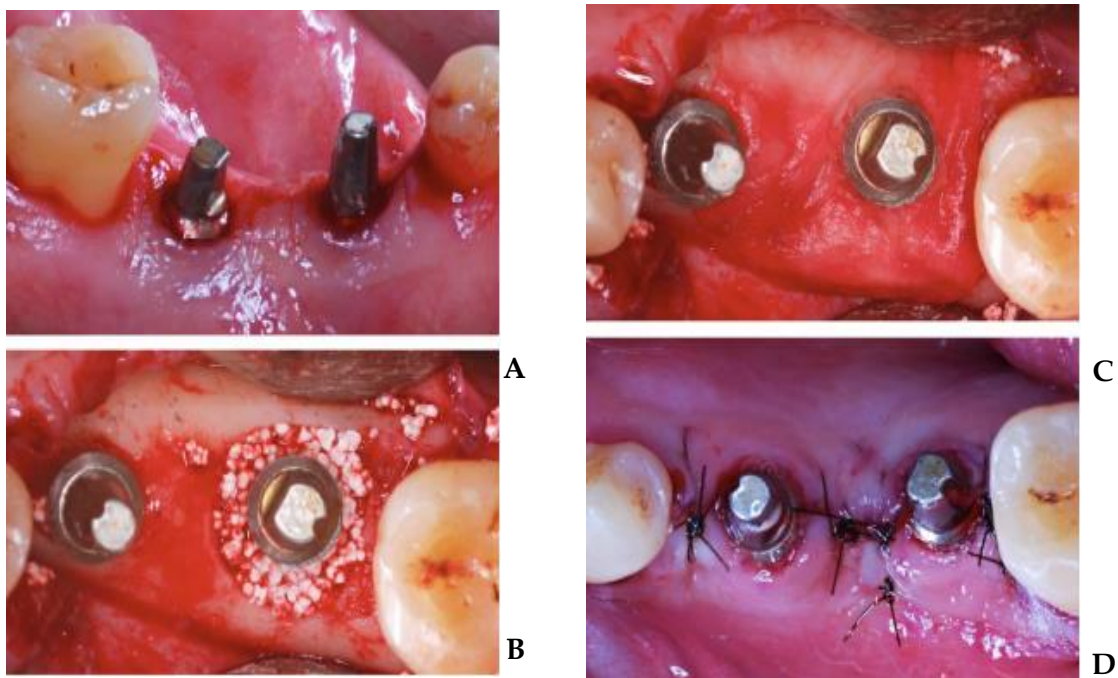
- Lembo di accesso
- Terapia rigenerativa
- Lembo riposizionato apicalmente e implantoplastica.

La tecnica del lembo di accesso, come suggerisce il nome, ha come obiettivo la sola apertura di un lembo senza cambiare in maniera significativa l'altezza dell'osso o dei tessuti molli. A causa di ciò, viene usata solo quando i difetti sono di lieve entità, e

consiste di un'incisione intrasulcolare con scollamento a spessore totale della mucosa. Il difetto viene poi degranolato e la superficie implantare decontaminata.

L'intervento si conclude con l'accostamento dei lembi e l'applicazione di suture.

La terapia rigenerativa (Fig.2), invece, trova applicazione nei casi di difetti profondi e ben contenitivi, specialmente in zone estetiche.



**Fig. 2** Intervento di chirurgia rigenerativa perimplantare; **A**, incisione intrasulcolare; **B**, riempimento del difetto con biomateriale; **C**, posizionamento della membrana riassorbibile a copertura del difetto; **D**, accostamento dei lembi e sutura.

In questo caso, l'obiettivo è quello di indurre una nuova osteointegrazione con conseguente guadagno di osso.

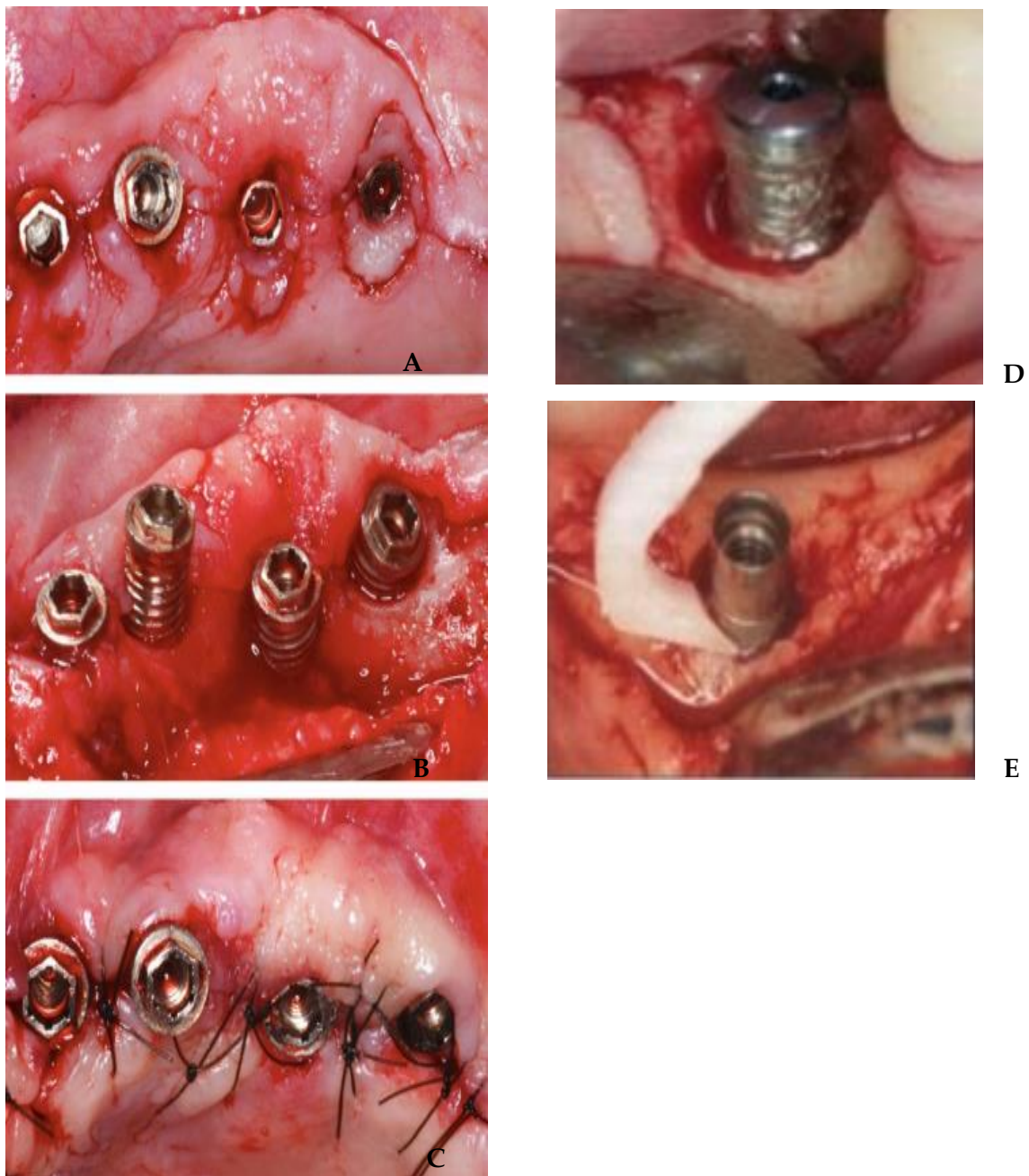
Viene effettuata l'incisione intrasulcolare e poi viene elevato il lembo a spessore totale. Si procede alla degranolazione e alla decontaminazione della superficie dell'impianto, e poi si passa all'applicazione di materiali da rigenerazione ossea nel sito, che possono essere sia autologhi che eterologhi, come ad esempio l'osso bovino deproteinizzato. Dopo aver "zeppato" il difetto, è essenziale che il complesso materiale rigenerativo-coagulo rimanga in sito e non subisca movimenti, dato che questi altererebbero il processo di guarigione. Per questo vengono usate membrane rigide o flessibili, riassorbibili o non riassorbibili, a seconda della natura del difetto.



Si prosegue poi con l'avvicinamento coronale dei lembi, con eventuale passivizzazione se necessaria, e infine si passa alla suturazione.

Nonostante l'approccio rigenerativo sembri il migliore, non è sempre attuabile per ragioni di costi e nei casi in cui il difetto sia troppo ampio o addirittura orizzontale, per mancanza di stabilità del coagulo.

In questi casi si può optare per la terapia resettiva (Fig.3) con lembo riposizionato apicalmente e implantoplastica.



**Fig. 3** Terapia resettiva; **A**, incisioni; **B**, lembo a spessore totale; **C**, suture. Implantoplastica in un differente caso clinico. Notare la rugosità e le spire in **D**, e il risultato dopo il trattamento in **E**

È preferibile seguire questo approccio in zone non estetiche, dato che nonostante si possa raggiungere il controllo dell'inflammatione, il miglioramento dei sintomi e dell'igiene domiciliare, la riduzione delle tasche, rimangono in bocca gli impianti esposti.

In questo caso si procede con delle incisioni a bisello interno atte a rimuovere il cercone di tessuto infiammato, dopodiché vengono effettuate le incisioni di rilascio del lembo (a spessore totale).

Si procede alla decontaminazione con metodologia non chirurgica, e poi viene effettuata un'osteoplastica nel caso in cui l'architettura ossea sia sfavorevole al raggiungimento degli obiettivi quotidiani di igiene orale.

Segue l'implanto-plastica, ovvero la limatura e lucidatura della superficie sovra-ossea dell'implanto, necessaria data la complessa geometria implantare, che non consentirebbe una pulizia adeguata a causa dei sottosquadri dati dalle spire. Questa procedura tende a far disperdere molte particelle di titanio, che si pensa possa interferire con i processi di guarigione; tuttavia, è un passaggio necessario per rimuovere l'agente eziologico principale della perimplantite, cioè il biofilm.

### **3.2.3 TERAPIA NON-CHIRURGICA**

A differenza di quanto avvenga nella terapia parodontale, la terapia non chirurgica delle perimplantiti spesso non è una eccellente strategia di risoluzione, principalmente a causa della maggiore fragilità del sito d'infezione, a causa dell'assenza del legamento parodontale, e per la presenza della rugosità superficiale e dei sottosquadri dell'implanto dentale, con la conseguente decontaminazione ridotta della lesione.

Viene comunque impiegata come prima terapia o come mezzo di decontaminazione in vista di un successivo intervento chirurgico risolutivo, non effettuabile in condizioni di elevata inflammatione e infezione.

Nel trattamento non chirurgico vengono impiegati mezzi di decontaminazione fisici, come curette, sabbiatura, ultrasuoni, laser, spazzolini in titanio e terapia fotodinamica, così come una vasta gamma di antisettici, tra cui clorexidina, acqua ossigenata ed acido citrico, e antibiotici come minociclina e doxiciclina.

### 3.3 TERAPIA DELLE MUCOSITI PERIMPLANTARI: INTERVENTO PROFESSIONALE

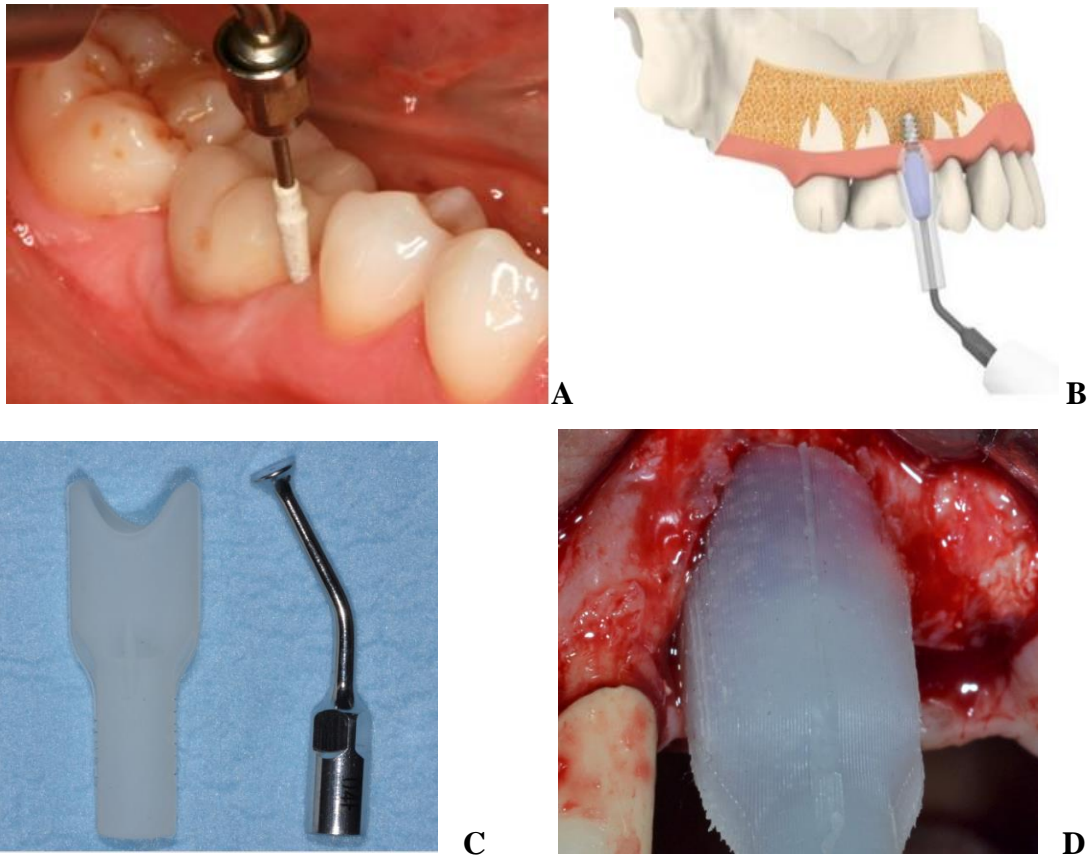
#### ☞ DEBRIDEMENT MECCANICO

Il solo debridement meccanico comprende il debridement sopra e sottogengivale della superficie implantare, del collo dell'impianto e dell'abutment. L'obiettivo principale è quello di rimuovere il biofilm e il tartaro perimplantare senza alterare la superficie dell'impianto, con il fine di ristabilire la salute della mucosa perimplantare. Sono stati valutati differenti sistemi per il debridement, normalmente in combinazione con la levigatura della superficie implantare e della componente protesica, usando punte di gomma e paste per lucidatura o utilizzando un sistema air-flow con polvere abrasiva di carbonato di sodio. Tali sistemi di debridement includono curette e dispositivi ad ultrasuoni con punte rivestite di polietere-etero-chetone (PEC).

#### ☞ ULTRASUONI

I mezzi di decontaminazione ultrasonica utilizzano le vibrazioni emesse da un puntale a frequenze maggiori di 20.000 Hz, inserito nel solco implantare, attraverso un'azione diretta dovuta al contatto tra puntale e il biofilm, e un'azione indiretta dovuta all'effetto cavitazione. La cavitazione è un fenomeno fisico dovuto alla repentina creazione di zone di bassa pressione, nelle quali l'acqua passa dallo stato liquido allo stato gassoso generando bolle, che poi tendono a collassare su sé stesse; l'agitazione che provocano nell'ambiente circostante tende a rimuovere il biofilm.

Le punte in acciaio tendono a danneggiare la superficie implantare, per questo si preferiscono in materiale plastico (generalmente peek), teflon e fibra di carbonio (**Fig. 4**)



**Fig. 4** - **A**, puntale in peek (polietere etere chetone) convenzionale inserito nel solco perimplantare nell'ambito del trattamento ad ultrasuoni. **B**, rappresentazione schematica della metodica PIEZOCLEAN. **C**, camera di cavitazione silconica adattata alla cresta e puntale metallico. **D**, uso dell'apparecchiatura nell'ambito di una decontaminazione a cielo aperto.

Un'altra metodica, denominata PIEZOCLEAN, consente l'impiego di una punta piezo che non viene posta nel solco, a diretto contatto con l'impianto, bensì è tenuta coronalmente ad esso e all'interno di una camera di cavitazione silconica.

La camera di cavitazione viene sagomata per adattarsi al meglio alla cresta alveolare e viene riempita di irrigante.

Viene quindi sfruttata la sola azione di cavitazione, con buoni risultati di decontaminazione e con il massimo rispetto per la superficie implantare originale.

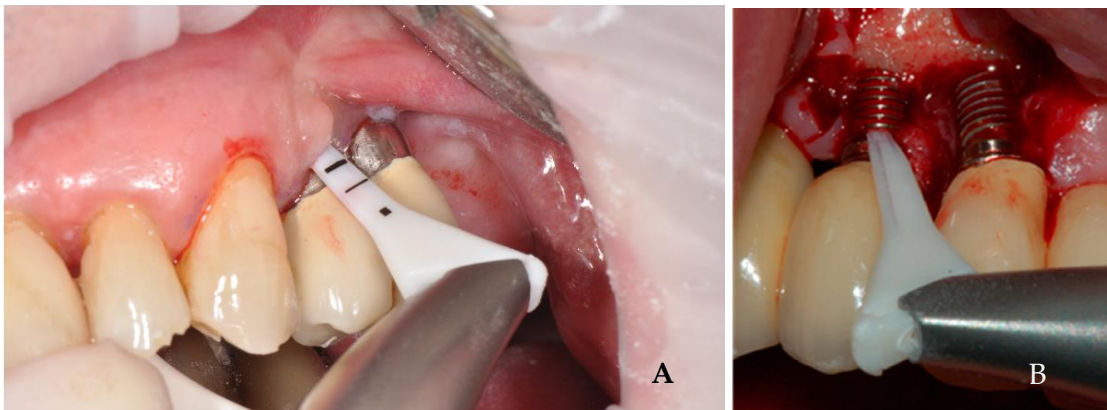
Lo scaling ultrasonico viene quindi utilizzato sia per la terapia chirurgica che non chirurgica, la metodica convenzionale tende a modificare la superficie implantare rendendola più rugosa nel caso di impianti macchinati e meno rugosa negli impianti modificati con trattamenti superficiali.

La rimozione del biofilm è buona, ma anche se l'effetto di cavitazione tende a decontaminare anche le superfici non direttamente a contatto col puntale, a volte possono rimanere tracce di biofilm residuo nei posti meno accessibili (come al di sotto delle spire implantari).

## ☞ SABBIATURA

Il processo di sabbiatura, analogamente al processo utilizzato nell'industria per la pulizia dei pezzi che hanno forme complesse, prevede l'impiego di un getto d'aria ad alta pressione a cui vengono aggiunti granuli di materiali abrasivi e biocompatibili.

Ad ogni modo, la sabbiatura si è rivelata un buon metodo di decontaminazione, capace di rimuovere fino al 100% del biofilm in alcuni casi, e può essere utilizzata sia a cielo coperto sia in terapia chirurgica (Fig.5).

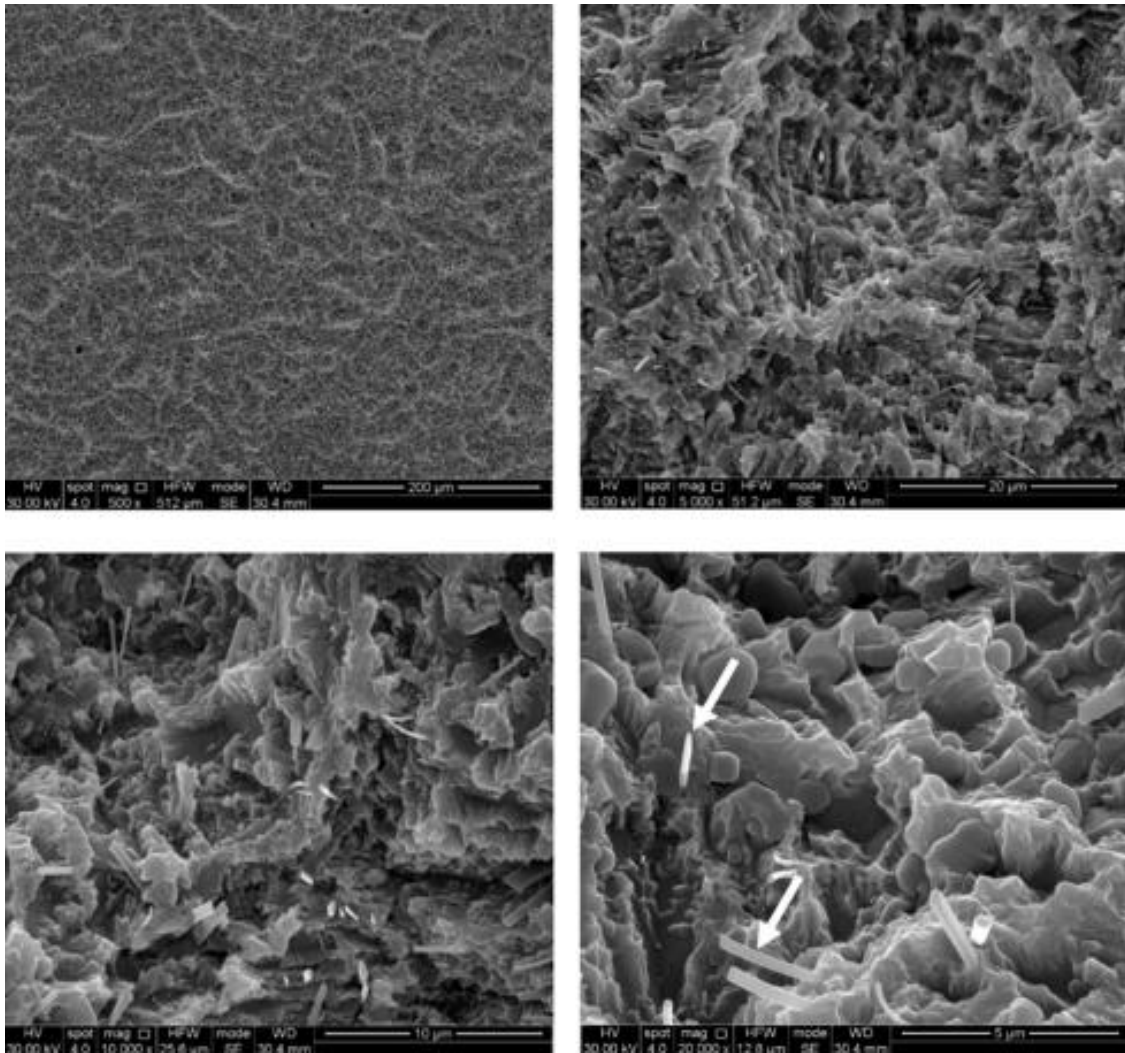


**Fig. 5** Dispositivo per la sabbiatura perimplantare. Il beccuccio si adatta al solco e permette di lavorare direttamente sopra gengiva, spesso senza rimuovere la protesi (A), oppure in terapia chirurgica con un lembo sollevato (B).

I granuli possono essere fatti di vari materiali, ognuno con durezza diversa, e avere differenti dimensioni.

Come nel caso delle curette, oltre alle capacità di rimozione del biofilm (calcificato e non), nella decontaminazione implantare la salvaguardia delle caratteristiche superficiali è fondamentale. Su questa incidono anche il tempo di utilizzo e la distanza alla quale il getto d'aria è posto.

I materiali includono bicarbonato di sodio, glicina, idrossiapatite, diossido di titanio, fosfato di calcio ed eritritolo.



**Fig. 6** - Immagini a diverso ingrandimento al SEM di un disco di titanio assimilabile ad una superficie implantare, dopo il trattamento con sabbatura con polvere di glicina. La rugosità in questo caso tende a diminuire, si assiste ad un appiattimento dei margini. Nell'immagine in basso a destra, indicate da frecce bianche, si notano residui di glicina.

Il bicarbonato di sodio è stato il primo ad essere utilizzato, anche in virtù del suo uso in parodontologia, ma la durezza dei suoi granuli ha fatto sì che si passasse a sostanze più delicate.

La glicina, fra tutte, sembra la meno aggressiva, con alterazioni a carico delle superfici implantari minime o assenti (Fig.6).

Idrossiapatite e fosfato di calcio sono materiali molto biocompatibili e che grazie alle loro capacità osteoconduttive potrebbero portare ad una migliore guarigione.

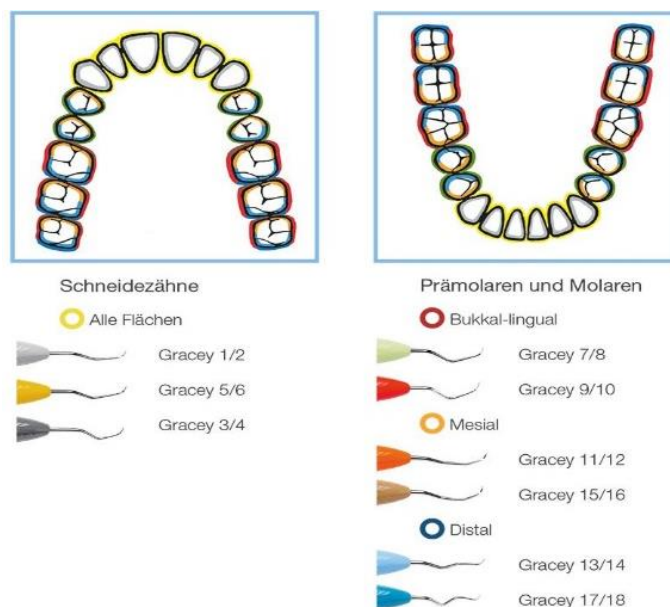
Alla pari di altri metodi di decontaminazione, le superfici implantari tendono ad aumentare la propria rugosità se si è partiti da impianti torniti, o a diminuirla se si era in presenza di impianti ruvidi, perlopiù in funzione della granulometria del materiale usato per la sabbatura.

## ☞ CURETTE

Le curette sono dispositivi manuali dalla forma tale da consentire l'inserimento nel solco implantare (**Fig.7**). Sono costituite da uno stelo e da una lama che ha una parte tagliente per venire a contatto con il biofilm calcificato e no, ed eliminarlo.



**Fig.7** Curette



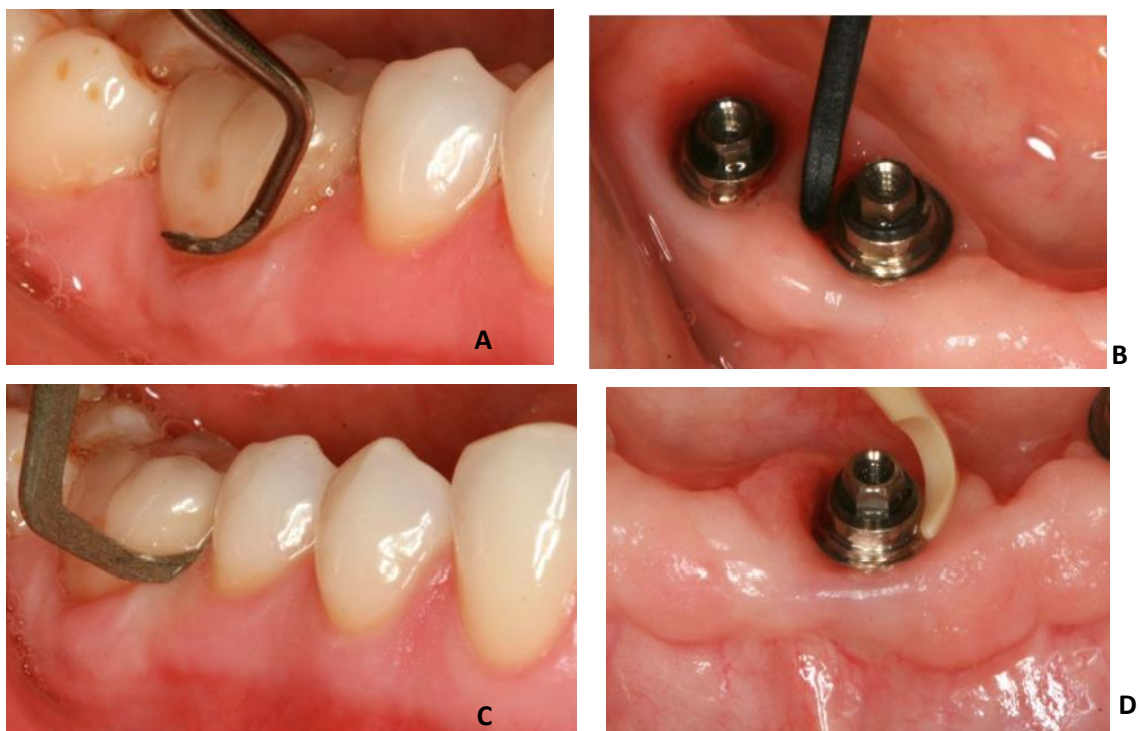
**Fig. 8** Schema di utilizzo per curette sito-specifiche

Solitamente vengono usate in terapia non chirurgica grazie alla loro peculiare forma (Fig.8) che consente di lavorare anche a cielo coperto, hanno un costo di acquisto e manutenzione basso, ma a causa della geometria degli impianti, non riescono ad infilarsi tra le spire implantari, risultando utili in una prima fase di decontaminazione ma non riuscendo a garantire la rimozione di quella parte di biofilm. Vengono anche usate a cielo

aperto nella terapia chirurgica, spesso in associazione ad una garza che viene fatta passare attorno all'impianto esposto o ad altri metodi di decontaminazione.

Sono disponibili in diversi materiali, nella fattispecie in acciaio, titanio, fibra di carbonio, teflon, plastica (Fig.9) Le curette in acciaio sono resistenti ed efficaci nella decontaminazione, ma essendo fatte di un metallo più duro del titanio, tendono a graffiare e a creare dei solchi sulla superficie degli impianti. Questo risulta in un cambiamento nella rugosità di superficie, dato che gli impianti torniti vedono la loro rugosità aumentata e gli impianti modificati (SLA, HA, TPS) la vedono ridotta a causa di un effetto "piallatura".

Per questo sono state sviluppate curette in titanio, che avendo la lama di durezza simile non graffiano molto la superficie implantare. Il loro costo è però generalmente più alto. Le curette in teflon e fibra di carbonio hanno caratteristiche simili: entrambe sono molto delicate e non danneggiano la superficie implantare, ma questo al prezzo di rotture più frequenti dovute alla minor resistenza dei materiali e ad una decontaminazione meno efficace.



**Fig. 9** Curette di vari materiali impiegate nella decontaminazione. **A**, curette in titanio; **B**, curette in fibra di carbonio; **C**, curette in teflon; **D**, curette in materiale plastico.

Le curette in materiale plastico sono le più fragili di tutte, e anche quelle dotate della minor capacità di decontaminazione; inoltre, possono lasciare pezzi di materiale plastico

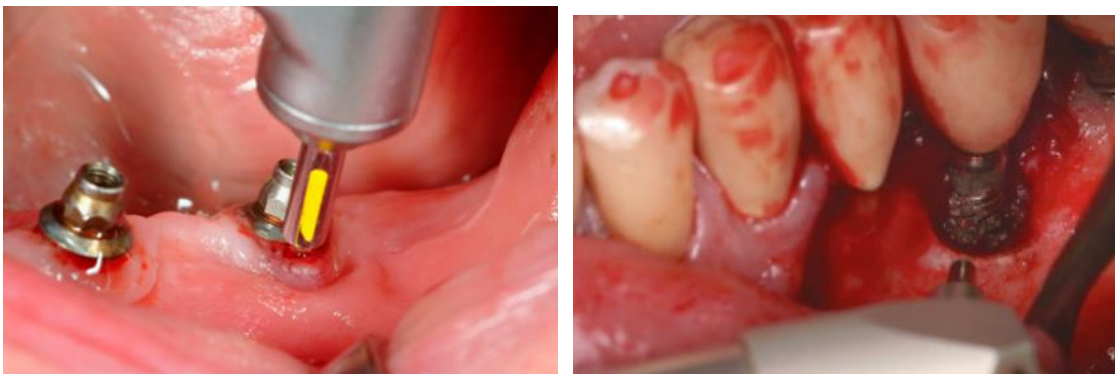


nel solco o adesio alla superficie implantare, il che potrebbe interferire con i normali processi di riparazione.

#### ☞ LASER

Da molto tempo il laser è impiegato in varie branche dell'odontoiatria, e il suo utilizzo è stato testato anche in parodontologia e nella terapia perimplantare. Sebbene diversi studi *in vitro* ne suggeriscano un'adeguata efficacia decontaminante, svariati studi *in vivo* hanno fallito nel dimostrare un sostanziale miglioramento in termini di infiammazione, sanguinamento al sondaggio e profondità di sondaggio quando comparato a metodi più classici di rimozione del biofilm.

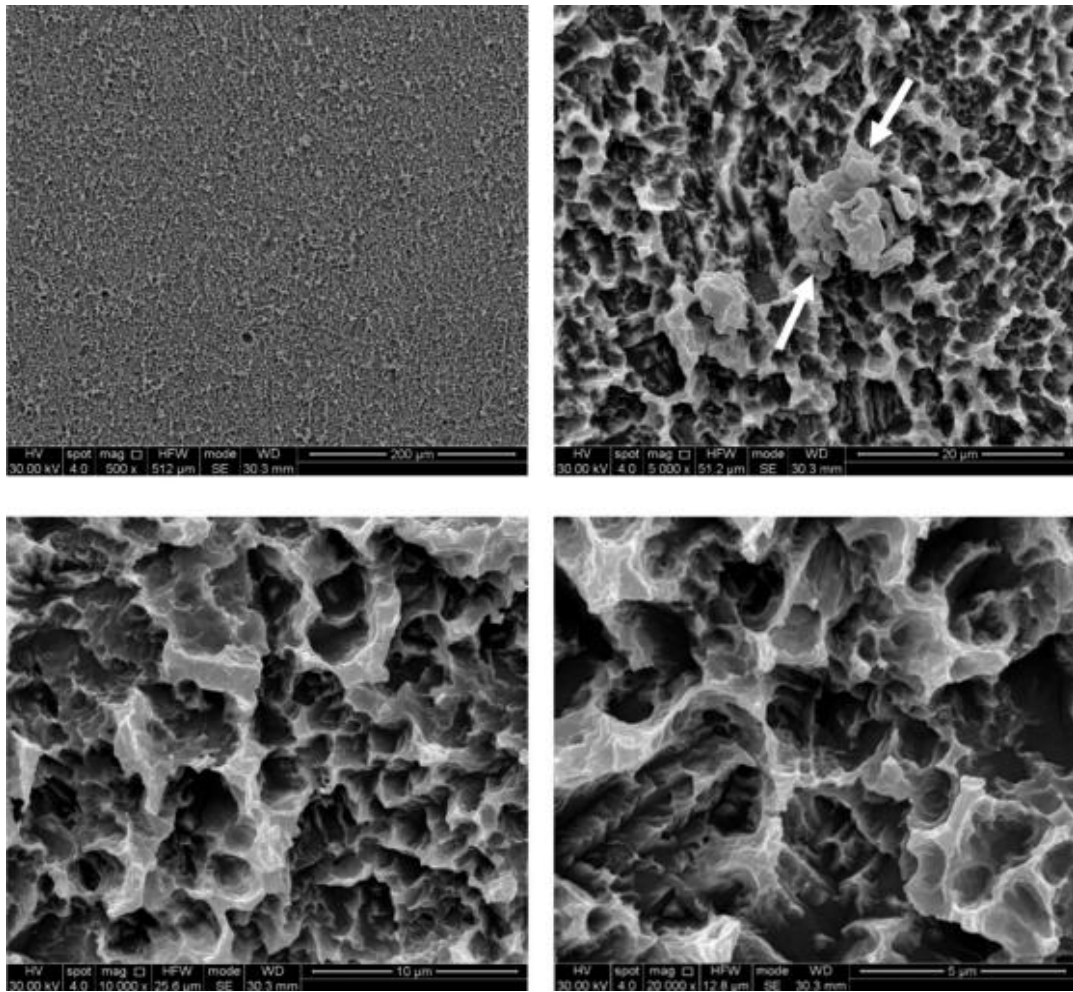
Esistono diversi tipi di laser (Fig.10), ma quelli più indagati in letteratura sono quelli Er:YAG, i laser a diodi e i laser CO<sub>2</sub>.



**Fig. 10 A**, Laser Er:YAG utilizzato dopo la rimozione della protesi in una terapia a cielo coperto; **B**, laser CO<sub>2</sub> adoperato nella decontaminazione dopo l'apertura di un lembo.

I laser funzionano emettendo un fascio coerente e collimato di onde elettromagnetiche, che concentrandosi in un punto lo scaldano e lo vaporizzano. Il tessuto esposto al fascio viene quindi raffreddato da un getto di acqua che ha anche l'azione di allontanare i detriti che si formano. Esistono anche laser raffreddati ad aria, ma è bene prestare la massima attenzione nel loro utilizzo a causa della possibilità di creare enfisemi se il getto d'aria entra all'interno dei tessuti. Per quanto riguarda l'osso alveolare, il calore che si genera dalla procedura, se non adeguatamente localizzato e rimosso dai sistemi di refrigerazione, può portare ad osteonecrosi.

Utilizzare i laser nella terapia della perimplantite espone la superficie implantare alla possibilità di microfusione e microcrack dovuti allo stress termico, ma l'entità del danno varia in base al tipo di laser utilizzato, oltre che al tempo di utilizzo, alla potenza e alla modalità (continua o alternata).



**Fig. 11** Gli effetti del laser a diodi a 4 W di potenza sulla superficie di un disco di titanio paragonabile alla superficie implantare visti al SEM. Nella figura in alto a destra, tra le frecce bianche, si nota un grumo di titanio dovuto a microfusione. A potenze più basse non si notano, invece, alterazioni delle superfici implantari

Il laser a diodi sembra essere il più conservativo nei confronti della superficie implantare (Fig.11), mentre i laser Er:YAG e CO<sub>2</sub> sembrano più aggressivi e inducono più alterazioni della superficie implantare secondo alcuni studi, ma è difficile trarre conclusioni a causa delle variabili sopra citate.

#### ☞ SPAZZOLINI IN TITANIO

Gli spazzolini in titanio sono strumenti di recente concezione, vengono montati su un manipolo a bassa velocità e agiscono rimuovendo il biofilm grazie allo strofinio sulla superficie implantare; vengono prodotti sia a forma di scovolino, con l'azione che si esplicita sulle superfici laterali, sia monociuffo, e quindi lavoranti in punta (Fig.12).

Il fatto di essere costruiti con lo stesso materiale dell'impianto dovrebbe ridurre il danno alla superficie implantare, ma comunque c'è sempre un effetto di raschiatura ed ammorbidimento dei picchi negli impianti con superficie ruvida e un effetto graffio sugli impianti macchinati.

La decontaminazione è buona e in molti casi migliore di quella ottenuta con curette.



**Fig. 12 A**, spazzolino in titanio simil-scovolino, montato sul manipo e usato nella terapia chirurgica della perimplantite. **B**, spazzolino in titanio monociufo.



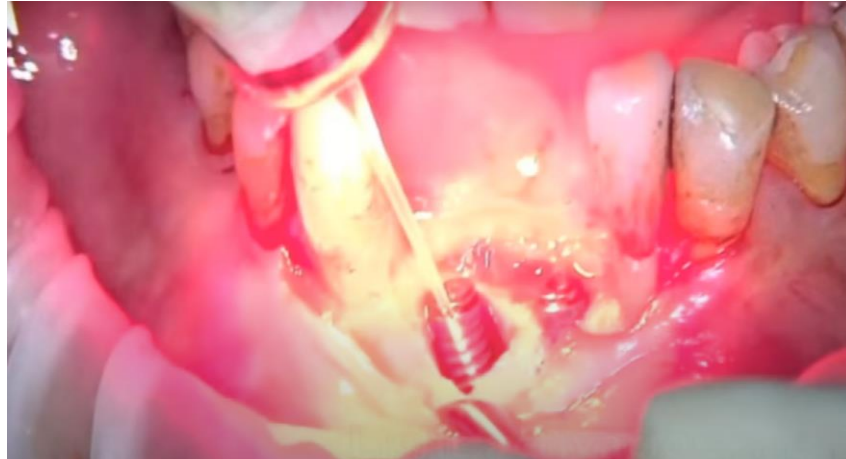
**B**

#### ☞ TERAPIA FOTODINAMICA

La terapia fotodinamica (Fig.13) prevede l'uso di una sostanza cromofora fotosensibile a determinate frequenze luminose, che reagisce alla radiazione producendo specie reattive dell'ossigeno; in ultima analisi, la terapia fotodinamica agisce grazie all'esposizione del biofilm al danno ossidativo.

Generalmente vengono adoperati blu di toluidina, blu di metilene, azulene e altre sostanze, mentre le lunghezze d'onda scelte sono vicine al rosso nella banda del visibile, ovvero circa 630 – 700 nm.

Ad oggi, i risultati dati dalla terapia fotodinamica sono buoni in vitro, ma in vivo non è stato dimostrato un netto miglioramento rispetto alla terapia convenzionale, il che la pone come valido aiuto ma non come sostituto alla terapia classica.



**Fig. 13** Emissione luminosa nell'ambito della decontaminazione implantare con terapia fotodinamica, effettuata nella terapia a cielo aperto della perimplantite.

#### ☞ DECONTAMINAZIONE ELETTROLITICA

L'uso dell'elettrolisi nella decontaminazione implantare è di recente impiego.

La terapia si basa sul principio secondo il quale l'acqua, attraversata da corrente elettrica, si scinde in  $O_2$  e  $H_2$  gassosi, con generazione di bolle.

Affinché ciò avvenga, è necessario garantire il passaggio di corrente, e questo avviene grazie ad una soluzione ricca di ioni (ad esempio formiato di sodio e acqua).

L'uso di soluzione fisiologica consente il passaggio di corrente, ma l' $NaCl$  scomponendosi produce  $Cl_2$  gassoso, molecola dotata di proprietà antibatteriche ma anche tossica per inalazione.

La soluzione viene sparsa intorno alla superficie dell'impianto, in maniera da coprirne tutte le superfici, incluse spire e sottosquadri, fino a livello microscopico.

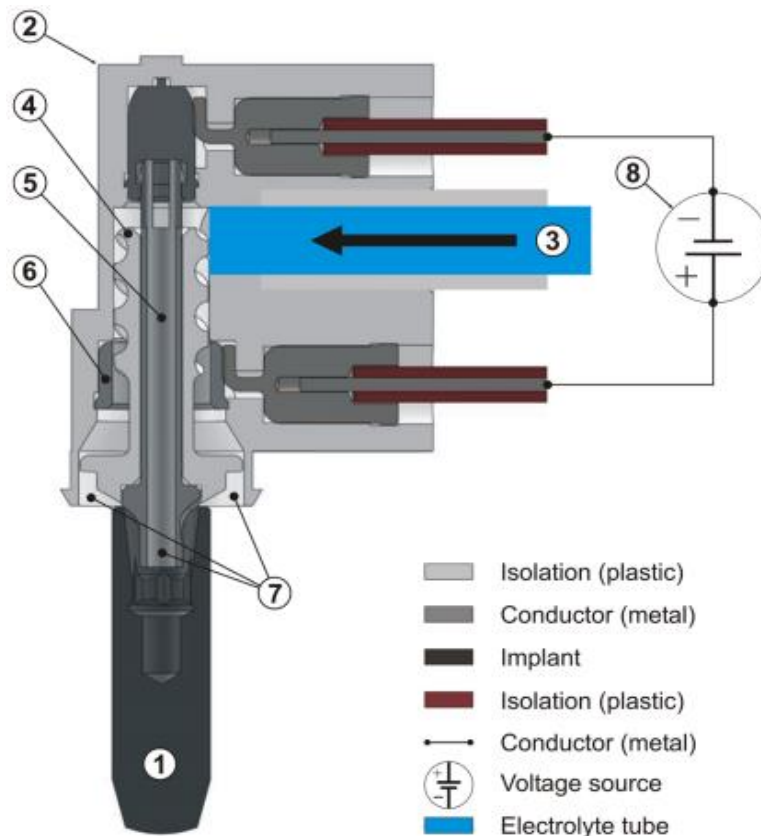
Le molecole di ossigeno e i protoni tendono ad accumularsi verso l'anodo, abbassando il pH, mentre verso il catodo l'ambiente diventa più alcalino per la presenza degli ioni idrossido.

Oltre che per la produzione di sostanze battericide, l'elettrolisi funziona anche grazie al fatto che le bolle di gas che si formano tendono a staccare il biofilm e lo "accompagnano" lontano dalle superfici implantari (Fig.14).

Si può affermare quindi che il trattamento con elettrolisi agisca sia in maniera chimica che meccanica.

Per l'utilizzo in clinica, viene adoperata una speciale testina che incorpora l'anodo (Fig.15).

Viene rimossa la protesi e viene posizionata una parte metallica della testina a contatto con la parte più coronale dell'impianto, in maniera tale che il gruppo impianto-prolungamento metallico sia separato dall'anodo da un materiale isolante. La testina è dotata di un meccanismo per convogliare la soluzione salina sulla parete implantare.



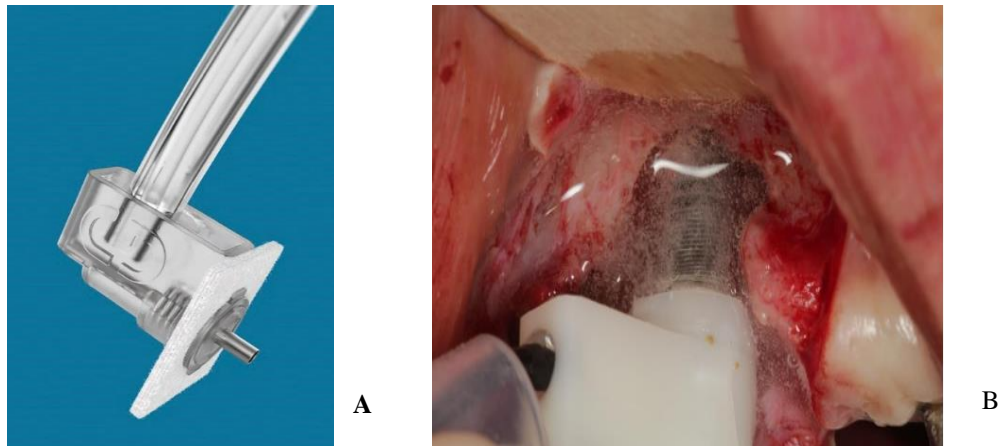
**Fig. 14** - Schema di funzionamento della testina per la decontaminazione elettrolitica. **1**, impianto; **2**, testa; **3**, tubo per l'elettrolita; **4**, isolante; **5**, prolungamento metallico; **6**, anodo; **7**, uscita per l'elettrolita; **8**, sorgente della differenza di potenziale elettrico.

Viene generata una differenza di potenziale elettrico tra anodo e impianto, che quindi agisce come catodo. Per chiudere il circuito, la corrente si trova costretta a passare da anodo a catodo attraverso la soluzione salina.

La decontaminazione elettrolitica può essere utilizzata sia nel trattamento chirurgico che nel trattamento non chirurgico.

La quantità di bolle che si generano indicano che il processo è attivo.

Gli studi sulla sua efficacia sono promettenti, ma ancora c'è troppa poca letteratura in merito per trarre conclusioni



**Fig. 15** **A**, testina dell'apparecchio GalvoSurge di Nobel Biocare. Notare la parte più prominente che è designata per il contatto con l'impianto. **B**, visione intraoperatoria

#### ☞ AGENTI ANTINFETTIVI

Gli agenti antinfettivi sono una vasta gamma di sostanze che agiscono a livello biochimico sul biofilm, e attraverso vari meccanismi conducono a morte cellulare i patogeni. Anche se con diversa intensità, gli agenti antinfettivi tendono ad avere difficoltà a penetrare nel biofilm e pertanto la loro efficacia viene ridotta da copiosi accumuli di placca.

Ciò rende il loro uso particolarmente indicato come adiuvante dopo un trattamento meccanico, ma limita fortemente il loro impiego esclusivo.

Gli agenti antinfettivi possono essere divisi in:

- Antisettici, applicati localmente con diverse modalità
- Antibiotici, applicati sia localmente che a livello sistemico, e con efficacia limitata alla parte batterica del biofilm

Tra gli antisettici più utilizzati e più frequentemente analizzati in letteratura vengono annoverati clorexidina, acido citrico e  $H_2O_2$ .

La clorexidina fa parte della famiglia dei biguanidi, ha azione battericida e agisce aumentando la permeabilità delle pareti cellulari batteriche, provocando la precipitazione di diverse proteine citoplasmatiche e infine la lisi e quindi la morte cellulare.

Ha la capacità di essere assorbita dalla mucosa orale ed essere rilasciata in 8 – 12 ore, cosa che prolunga la sua azione ed aumenta la sua efficacia.

È stata anche dimostrata la sua tossicità nei confronti degli osteoblasti, cosa che quindi lascia al clinico la scelta di prescriverla per contenere al meglio la carica batterica o

sostituirla con un altro antisettico per migliorare la guarigione dei tessuti duri, nei casi in cui questi vengano esposti chirurgicamente.

Sono stati valutate diverse formulazioni e diversi dosaggi di clorexidina:

- 20 ml di clorexidina allo 0.12% per effettuare lavaggi, una volta al giorno per 3 mesi dopo la profilassi professionale.
- Irrigazione subgingivale potenziata con 100 ml di clorexidina allo 0,06%, una volta al giorno per 3 mesi dopo la profilassi professionale.
- Spazzolamento con 1 cm di gel di clorexidina allo 0,5% attorno agli impianti, due volte al giorno per 4 mesi.
- Sciacqui con 10 ml di clorexidina allo 0,12% più spazzolamento con gel di clorexidina allo 0,12%, due volte al giorno per 10 giorni dopo il trattamento.
- Protocollo di disinfezione full-mouth, dopo il debridement con dispositivo a ultrasuoni, si effettuano: applicazione subgingivale di gel di clorexidina allo 0,1%; spazzolamento del dorso della lingua per 1 minuto con un gel di clorexidina all'1%; si spruzza ogni tonsilla quattro volte con spray di clorexidina allo 0,2%; risciacquo con clorexidina allo 0,2%, due volte, per 1 minuto. Durante i successivi 14 giorni, i pazienti hanno effettuato sciacqui una volta al giorno per 30s con clorexidina allo 0,2% e nebulizzato le tonsille una volta al giorno con spray di clorexidina allo 0,2%.

L'acido citrico è estremamente efficace nella rimozione della carica batterica sulle superfici di idrossiapatite, e viene impiegato in formulazioni al 40% e pH 1.

È però necessario soppesare i vantaggi dati dalla decontaminazione rispetto all'irritazione data ai tessuti perimplantari e al danno arrecato alla superficie implantare, dati proprio dal suo pH molto basso.

Il perossido d'idrogeno è il più semplice dei perossidi, e viene usato in formulazioni al 3% (o 10 volumi, riferendosi a quanti litri di ossigeno si sviluppano da un litro di soluzione).

Agisce per danno ossidativo nei confronti delle proteine, dopo essere stato scisso in H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>. La sua scissione è catalizzata dall'enzima catalasi e dagli ioni metallici, in particolare dal ferro; questo ne spiega la vivace effervescenza quando entra in contatto con il sangue, che è ricco di emoglobina.

L'effervescenza gioca un ruolo positivo anche nel distacco meccanico di residui vari e frammenti di biofilm dal sito di applicazione, inoltre l'agitazione della soluzione

favorisce anche l'allontanamento e la successiva rimozione da parte dell'operatore di questi residui.

Per quanto riguarda gli antibiotici, si preferiscono quelli ad azione selettiva su Gram – ed anaerobi, in quanto maggiori fautori della perimplantite.

Vengono usati perlopiù metronidazolo, tetracicline, clindamicina, macrolidi e anche penicilline ad ampio spettro.

Il metodo di somministrazione (topico o sistemico) fa cambiare radicalmente le dosi a parità di antibiotico, ma si ritiene che un antibiotico a livello sistemico possa raggiungere le parti più profonde della tasca attraverso il fluido crevicolare.

Gli antibiotici sistemici sono stati usati per aumentare l'effetto antibatterico del debridement meccanico e per prevenire la ricolonizzazione batterica della superficie implantare. Una applicazione topica di tetracicline è stata effettuata, tramite fibre monolitiche di etilene-vinil-acetato contenenti il 25% (peso/volume) di tetraciclina cloridrato, come segue: le fibre sono state avvolte intorno all'impianto in più strati concentrici fin quando lo spazio perimplantare non è stato totalmente riempito dalle fibre; una volta completato il posizionamento del sistema di fibre, è stato applicato un adesivo isobutilico-cianoacrilato sul margine della mucosa per fissare la fibra (in caso di perdita della fibra nei 7 giorni successivi al posizionamento, sono state utilizzate altre fibre); dopo dieci giorni le fibre sono state rimosse.

Gli antimicrobici sistemici sono stati somministrati al fine di raggiungere livelli antimicrobici efficaci nel liquido crevicolare perimplantare, per supportare l'effetto del debridement meccanico.

Diversi antibiotici, come l'azitromicina, 500 mg / die per 4 giorni, sono stati utilizzati a tale riguardo.

A causa dell'eterogeneità degli studi, è difficile stabilire quale combinazione di antibiotici sia più efficace, ma il loro uso può migliorare i risultati della terapia.

Tuttavia, non bisogna abusarne a causa della problematica dell'antibiotico-resistenza; il loro utilizzo dovrebbe essere quindi relegato ai casi in cui la terapia meccanica e gli antisettici si sono rivelati inefficaci.



### 3.4 TERAPIA DELLE MUCOSITI PERI-IMPLANTARI: INTERVENTI DI IGIENE ORALE DOMICILIARE

#### ➤ CONTROLLO MECCANICO DELLA PLACCA

Il controllo meccanico della placca può comportare l'uso di spazzolini manuali o motorizzati nonché di dispositivi per la pulizia degli spazi interprossimali (**Fig.16**). La sua importanza dovrebbe essere evidenziata perché il successo a lungo termine degli impianti dentali dipende da un'efficace terapia di supporto peri-implantare, in cui il controllo della placca attorno agli impianti è fondamentale sia per la prevenzione primaria della mucosite perimplantare che per la sua prevenzione secondaria una volta che questa è stata trattata.

Le seguenti raccomandazioni si trovano di solito nei protocolli per la prevenzione primaria e secondaria della mucosite perimplantare:

- spazzolino manuale a setole morbide, da usare due volte al giorno per 30s per un periodo di 6 settimane dopo la rimozione della placca dall'abutment.
- spazzolino manuale morbido e filo interdentale, o filo interdentale speciale e spazzole con ciuffo fine o spazzole inter-prossimali. Questo protocollo di terapia di supporto è stato utilizzato due volte al giorno per un periodo di 6 anni.
- spazzolino elettrico, da utilizzare due volte al giorno per 30 s per un periodo di 6 settimane dopo la rimozione professionale della placca dagli abutment implantari. Fornisce un'azione di spazzolamento tridimensionale, accoppiando la frequenza sonora e l'oscillazione ad alta velocità per fornire una pulizia dentale e perimplantare più profonda.
- spazzolino elettrico contro-rotante. Questo ha 10 ciuffi di setole distanziati che ruotano di 1,5 giri prima di invertire la rotazione per altri 1,5 giri. Questo movimento inverso ha lo scopo di aumentare l'azione di sfregamento e di forzare le setole nelle aree interprossimale e subgingivale. I ciuffi adiacenti ruotano in senso opposto l'uno rispetto all'altro, il che ha un effetto stabilizzante quando lo spazzolino viene posizionato su un determinato sito. La configurazione delle setole è progettata per raggiungere lo spazio tra i denti e la gengiva. Questo design è diverso dagli altri principali spazzolini elettrici, che utilizzano modalità di azione oscillanti, vibranti o acustiche. Questo protocollo di manutenzione è stato effettuato due volte al giorno per un periodo di 6 anni.

### ➤ CONTROLLO CHIMICO DELLA PLACCA

Il controllo chimico della placca può fornire ulteriori benefici in aggiunta agli spazzolini da denti (manuali o elettrici) e ai dispositivi di pulizia interdentale. Durante il 6° Seminario Europeo di parodontologia si è concluso che era necessario determinare se gli antimicrobici utilizzati nella terapia parodontale fossero anche efficaci nel trattamento delle malattie perimplantari e in che misura i miglioramenti iniziali sono sostenuti a lungo termine. Pertanto, sono stati studiati diversi prodotti chimici, in combinazione con tecniche meccaniche di igiene orale.

Gli esempi di questi protocolli aggiuntivi sono:

- dentifricio triclosan / copolimero. Polimero triclosan (0,3%) e metil-vinilettere-anidridemaleica (2,0%) in un dentifricio a base di silice fluoruro di sodio, utilizzato in combinazione con uno spazzolino a setole morbide per 6 mesi due volte al giorno, per 60 s ogni volta.
- dentifricio al fluoro. Un dentifricio contenente 0,243% di silice e fluoruro di sodio, usato in combinazione con una spazzola a setole morbide per 6 mesi due volte al giorno, per 60 s ogni volta.
- risciacquo con oli essenziali. Dopo una profilassi dentale, Listerine è stato utilizzato due volte al giorno per 30 secondi, dopo una procedura standard di igiene orale, per un periodo di 3 mesi.
- risciacquo con clorexidina. Risciacquare due volte al giorno con clorexidina allo 0,12%, in combinazione con lo spazzolamento usando uno spazzolino a setole morbide e un filo interdentale speciale per la pulizia perimplantare e/o gli scovolini. questa terapia di supporto è stata eseguita per 6 anni e il lavaggio con clorexidina è stato combinato con l'uso di uno spazzolino elettrico reciprocante.



**Fig. 16** Procedura di igiene orale perimplantare tramite scovolino e gel di clorexidina

### 3.5 TERAPIA DELLA MUCOSITE PERIMPLANTARE: VALUTAZIONE IN STUDI CONTROLLATI.

Sono stati pubblicati almeno sette studi clinici controllati randomizzati per la valutazione della terapia delle mucositi perimplantari. In questi studi, la dimensione dei campioni variava da 8 a 59 pazienti e il periodo medio di follow-up da 3 a 8 mesi. Tre studi hanno incluso pazienti con parodontite trattata; due studi includevano soggetti con parodonto sano; e due studi non riportavano alcuno status parodontale.

Gli studi possono essere divisi in due categorie, in base alla tipologia di intervento professionale o in base alle pratiche di igiene orale domiciliare dei pazienti, come segue:

- *debridement meccanico professionale*, con o senza l'uso aggiuntivo di sostanze antimicrobiche.
- *interventi per l'igiene orale domiciliare*. Dopo una profilassi iniziale, i pazienti sono stati istruiti ad usare un antisettico come coadiuvante delle normali tecniche di igiene per un certo periodo di tempo (3– 6 mesi).

L'efficacia del trattamento viene valutata sulla base delle modificazioni nei parametri dell'infiammazione gengivale. Il sanguinamento al sondaggio è stato considerato come la prima variabile dell'esito clinico, anche se sono stati riportati di solito anche la profondità di sondaggio e l'indice di placca. I risultati microbiologici sono stati riportati in due articoli. soltanto uno studio ha riportato il numero e la percentuale di casi di mucosite risolti (completa risoluzione del sanguinamento al sondaggio in tutti i siti studiati).

Sulla base di questi risultati clinici, sono state raggiunte le conclusioni discusse nelle sezioni seguenti per il debridement meccanico e gli interventi di igiene orale domiciliare.

#### DEBRIDEMENT MECCANICO

Quando il solo debridement meccanico è stato comparato con il debridement meccanico coadiuvato da protocolli che prevedevano l'uso di clorexidina o di tetracycline a rilascio topico, la riduzione del sanguinamento al sondaggio era significativa sia nei gruppi di test che di controllo, senza chiari benefici derivanti dall'uso della clorexidina o delle tetracicline. I risultati della profondità di sondaggio mostravano una maggiore variabilità se confrontati con il sanguinamento al sondaggio. Sebbene due studi abbiano riscontrato una simile riduzione della profondità di sondaggio in entrambi i gruppi, uno ha mostrato una maggiore riduzione nel gruppo controllo e un altro non ha mostrato alcun cambiamento nella profondità di sondaggio nei due gruppi. L'indice di placca non era

stato valutato ed i risultati degli altri studi hanno mostrato una riduzione simile dell'indice di placca in entrambi i gruppi o nessun cambiamento in nessuno dei gruppi. Per quanto riguarda gli esiti microbiologici, non è stato possibile vedere differenze tra i gruppi quando si utilizzano sonde PCR o DNA.

### 3.6 NUOVI METODI DI DECONTAMINAZIONE: L'X IMPLANT

#### Use of electrical field for biofilm implant removal

S. Bernardi, E. Qorri, **G. Botticelli**, A. Scarano, G. Marzo, R. Gatto, A.G. Lucchina, C. Mortellaro, E. Lupi, C. Rastelli, G. Falisi.

Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy Faculty of Medical Sciences, Albanian University, Tirane, Albania

Department of Innovative Technology in Medicine and Dentistry, University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy <sup>4</sup>Stomatological Diseases and Oral Surgery, Saint Camillus International University, Rome, Italy <sup>5</sup>San Salvatore Hospital, L'Aquila, Italy

**Corresponding Author:** G. Botticelli, DDS; e-mail: botticelligl@gmail.com

*S. Bernardi, G. Botticelli, A. Scarano and G. Falisi contributed equally to this work*

#### INTRODUZIONE

L'uso di impianti dentali è una pratica consolidata in odontoiatria, sia nei casi di edentulia parziale che totale quando le condizioni cliniche lo consentano, mediante l'uso di fixture in lega di titanio. Sfortunatamente, quella che ricercatori e clinici ritenevano un'opzione terapeutica risolutiva a lungo termine, soprattutto in quei casi di perdita dentale dovuta a parodontite, è diventata la fonte di una nuova malattia infiammatoria: la perimplantite. Secondo la classificazione 2017 dell'*American Academy of Periodontology* e della *European Federation of Periodontology*, lo stato di salute dei tessuti perimplantari è definito come "assenza di segni visivi di infiammazione e sanguinamento al sondaggio". Nel caso in cui l'infiammazione sia presente, vengono identificate e classificate due patologie distinte: mucosite perimplantare e perimplantite. La prima presenta come caratteristiche cliniche, oltre all'infiammazione con i suoi segni tipici (rossore, gonfiore, dolore, calore, *functio laesa*), sanguinamento al sondaggio, reversibilità se si interviene

sui fattori di rischio e *restitutio ad integrum*, ed è caratterizzato da essere placca-dipendente. La perimplantite invece, oltre ad essere placca-dipendente, mostra la perdita del tessuto osseo circostante l'impianto e l'infiammazione della mucosa perimplantare. L'ambiente orale è caratterizzato dalla presenza di biofilm che ricopre tutte le superfici (dentali, gengivali, mucose ed implantari).

Le caratteristiche del biofilm variano a seconda della superficie a cui è adeso, al nutrimento che ottiene e alle concentrazioni di O<sub>2</sub>. Pertanto, il biofilm che ricopre le superfici implantari possiede caratteristiche peculiari e una composizione microbica caratteristica. Diversi studi hanno riportato che la popolazione microbica del biofilm perimplantare comprende principalmente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola* nonostante la variabilità individuale sia molto alta e la composizione microbica possa cambiare significativamente. Il biofilm può innescare un processo infiammatorio, con sofferenza dei tessuti molli, formazione di una tasca attorno all'impianto e, infine, il riassorbimento dell'osso alveolare vicino all'impianto.

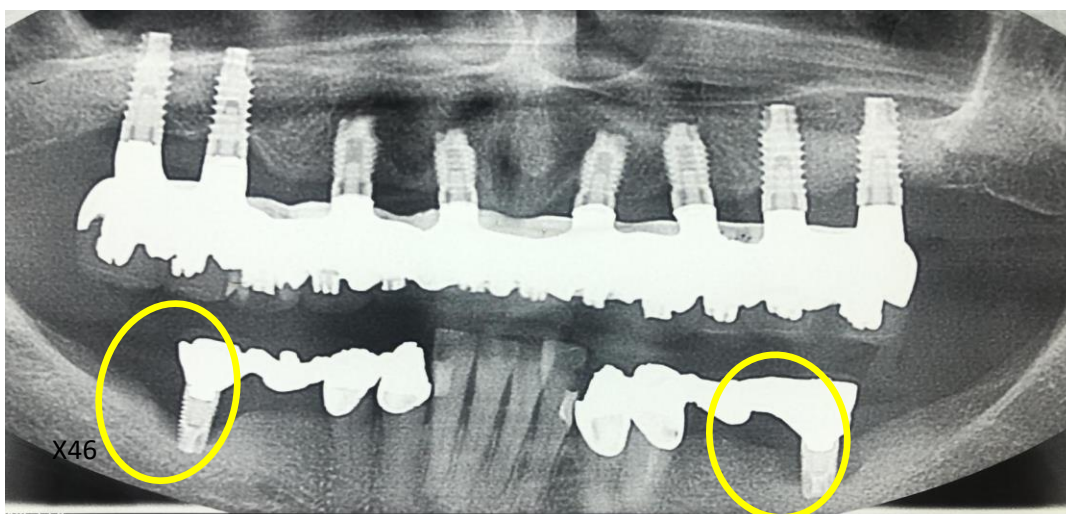
Dato il nesso causale tra presenza di biofilm e perimplantite, sono state studiate e introdotte diverse tecniche di trattamento per ridurre la carica microbica e la presenza di biofilm. Questi trattamenti includono la strumentazione meccanica (debridement manuale, debridement ultrasonico, sabbiatura ad aria) e decontaminazione laser. I limiti del trattamento meccanico emergono nei casi in cui si voglia decontaminare una porzione ruvida o difficile da raggiungere come le porzioni sottostanti le spire implantari. Quindi, combinare il trattamento meccanico e l'uso locale di antibiotici e/o antisettici è una delle strategie più promettenti per affrontare la perimplantite. Tuttavia, la somministrazione di antibiotici può portare allo sviluppo di resistenza, inoltre sia antisettici che antibiotici hanno difficoltà nel penetrare gli strati più profondi del biofilm. Per questo sono in costante sviluppo diversi metodi per la rimozione del biofilm. Un metodo innovativo sfrutta l'uso del campo elettrico e della corrente alternata a bassa intensità per rimuovere il biofilm. Infatti, la pulizia elettrolitica agisce sulle forze di adesione del biofilm sulle superfici e alcuni studi hanno mostrato risultati promettenti nella decontaminazione e nel successivo ritorno all'osteointegrazione. Lo studio effettuato ha mostrato la possibilità dell'utilizzo della corrente elettrica alternata e del campo elettrico nella rimozione del biofilm adeso alle superfici implantari.

## MATERIALI E METODI

- **Campioni, macchinario e procedure**

Per lo studio sono stati selezionati tre impianti, che è stato stabilito di estrarre in quanto colpiti in maniera severa da perimplantite. In particolare, i campioni (denominati impianto X, impianto X36 e impianto X46) presentavano tutti un difetto aperto secondo la classificazione di L. Vanden Bogaerde 2004. I campioni presentavano un biofilm di composizione microbiologica sconosciuta adesivo alle pareti implantari. Gli impianti non erano mobili, ma presentavano una perdita ossea superiore all'80%, essudato purulento e sanguinamento positivo al sondaggio, con profondità delle tasche > 6 mm.

Più nel dettaglio, X36 e X46 sono stati estratti da una paziente di 67 anni, circa 11 anni dopo il carico protesico e nel contesto di una situazione perimplantare compromessa (Fig.1).



**Fig. 1** - Ortopanoramica che illustra la situazione di vasta compromissione e riassorbimento osseo generalizzato della paziente di 67 anni da cui sono stati estratti l'impianto X36 (sulla destra nell'immagine) e X46 (sulla sinistra nell'immagine), debilitati in maniera irreversibile.

X 36

L'impianto X è stato estratto da un paziente maschio di 71 anni dopo circa 11 anni di sopravvivenza nell'arcata dentale. Lo *status* radiografico mostra anche in questo caso una situazione compromessa, con l'indicazione alla rimozione dell'impianto (Fig.2).

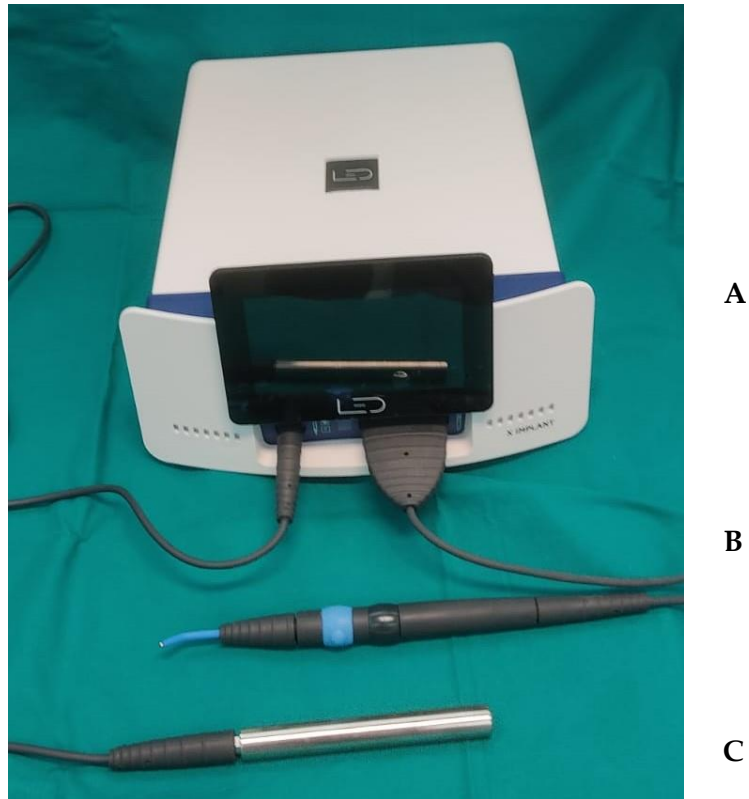
Dopo le estrazioni, si è proceduto con l'utilizzo in laboratorio della macchina denominata "X IMPLANT".



**Fig. 2** - Radiografia endorale del campione X; da notare il grado di riassorbimento osseo radiografico

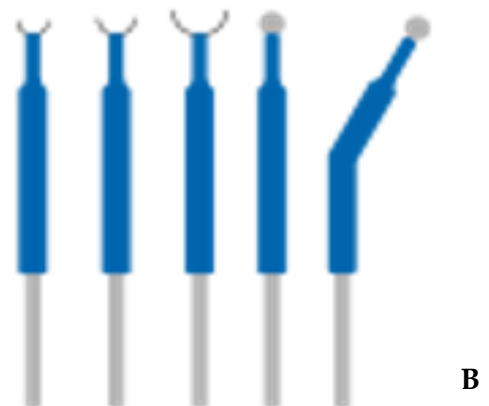
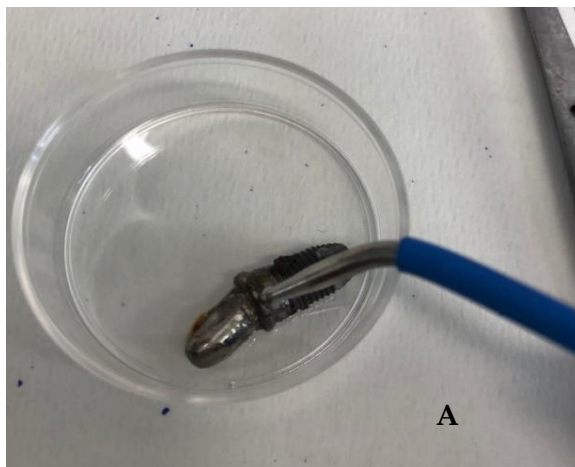
I campioni sono mantenuti in soluzione salina fisiologica e mantenuti a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Successivamente sono stati riscaldati ad una temperatura di  $37^{\circ}\text{C}$  e trattati con il protocollo “PERIMPLANTITE” della macchina X IMPLANT.

La macchina XIMPLANT (Fig.3) è composta da un elettrodo unipolare e da un elettrodo “a mazzetta”, ovvero uno *stick* elettro conduttivo che nella pratica clinica viene posto nella mano del paziente per chiudere il circuito, ma che nell’esperimento è stato posto in fisiologica per lo stesso motivo, e attraverso il quale passano gli impulsi di corrente elettrica alternata. I due elettrodi sono collegati ad una unità centrale che gestisce la potenza ed i programmi disponibili. Il protocollo “PERIMPLANTITE” prevede per ogni trattamento 4 cicli della durata di 3 secondi ciascuno intervallato da una pausa di 2 secondi. La corrente alternata (AC) scorre attraverso l’elettrodo unipolare con un’onda sinusoidale a 625 kHz, tensione picco-picco di 260 Vpp e potenza 15 W, con un amperaggio di 180 mA (dati dichiarati dal produttore).



**Fig. 3-** Macchinario X IMPLANT; si notano l'unità centrale (A), l'elettrodo unipolare con l'inserto a palla inserito (B) e l'elettrodo a mazzetta (C).

Esistono diverse forme di puntali-elettrodo, ideate per adattarsi alle forme degli impianti e ai difficili accessi che possono esserci nelle varie situazioni cliniche. Nello studio, è stata utilizzata la punta sferica (Fig.4) sulla superficie vestibolare del collo dell'impianto per rendere evidente l'area trattata.



**Fig.4 - A,** punta sferica utilizzata nell'esperimento, con l'impianto X sullo sfondo; **B,** i puntali di diversa forma utilizzabili a seconda delle necessità cliniche.



Le superfici implantari sono state successivamente osservate mediante microscopia elettronica a scansione (SEM).

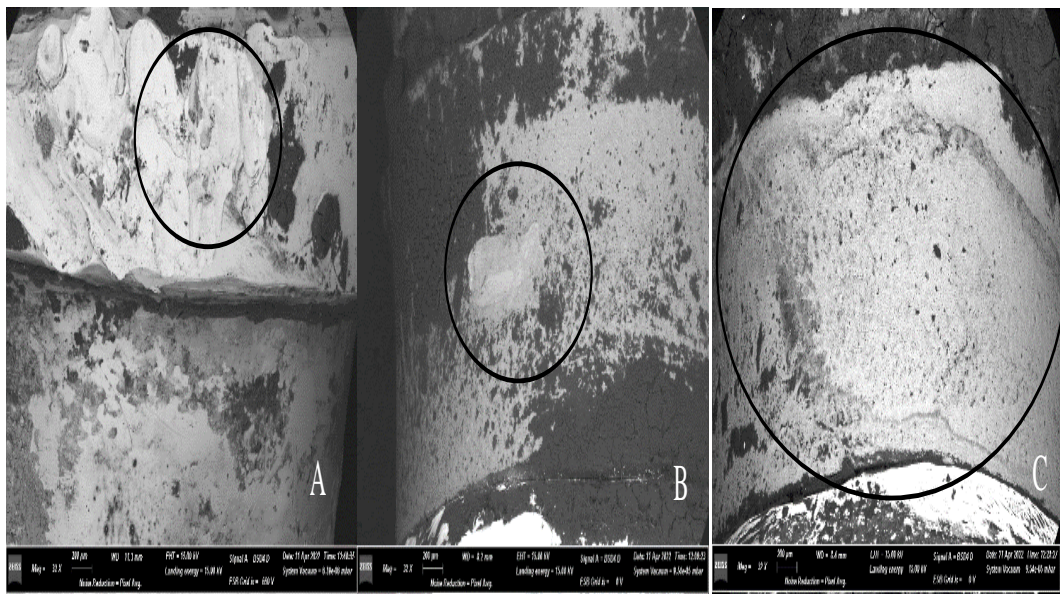
### PROTOCOLLO SEM

I campioni sono stati fissati in glutaraldeide al 2,5% per 4 ore, immersi in PBS (phosphate buffered saline) per 2 ore e disidratati su scala alcolica ascendente (50% per 20 minuti, 75% per 20 minuti, 80% per 20 minuti, 95% per 20 minuti per due volte, e 100% per 20 minuti per due volte), e lasciati asciugare a temperatura ambiente per 48 ore. Sono stati quindi posizionati sui supporti per l'osservazione al microscopio elettronico a scansione GEMINI\_SEM, Zeiss, utilizzando la sonda BSD4.

Una volta identificato il punto di applicazione utilizzando bassi ingrandimenti, sono stati osservati diversi punti a vari ingrandimenti (500x, 1000x e 2000x).

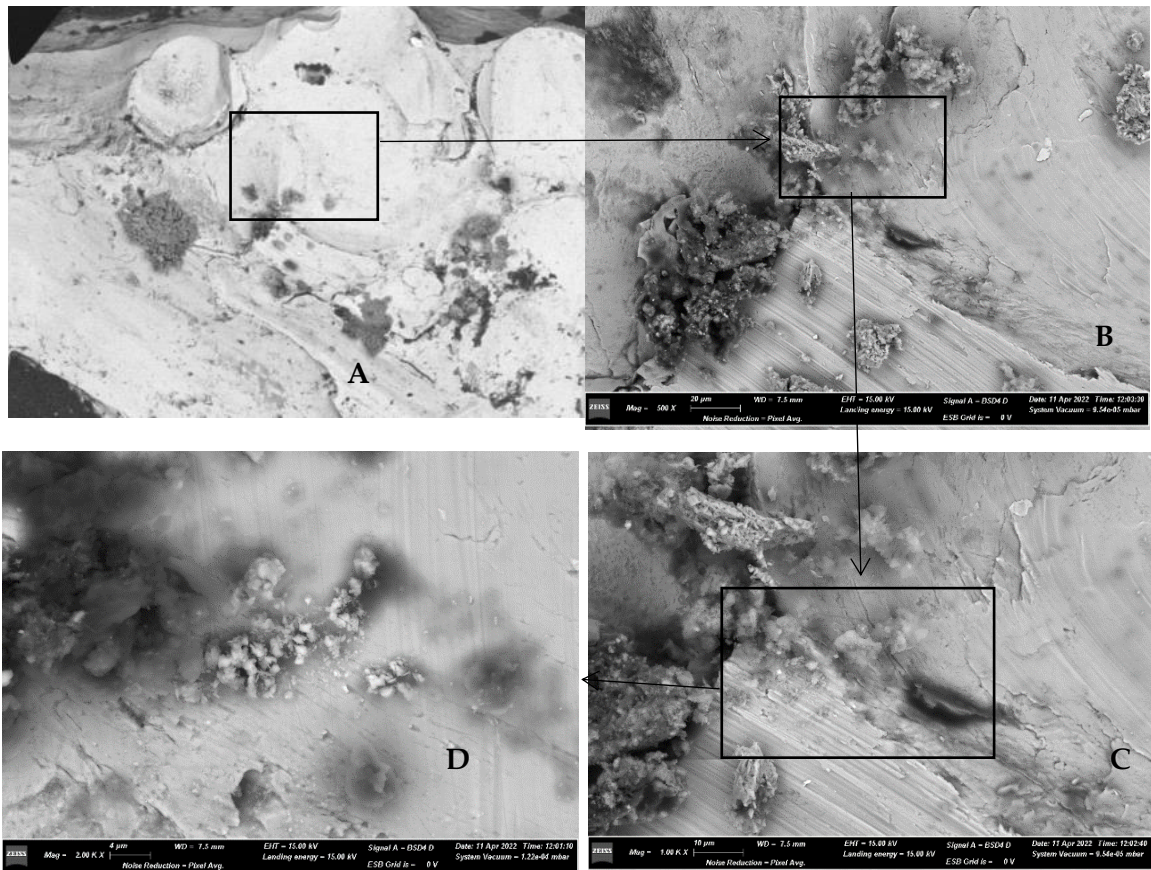
### RISULTATI

Tutti e tre i campioni hanno mostrato un'assenza di biofilm microbico nell'area di applicazione, mentre il resto della superficie osservata era ricoperta da biofilm, con una popolazione batterica molto spessa (Fig.5).



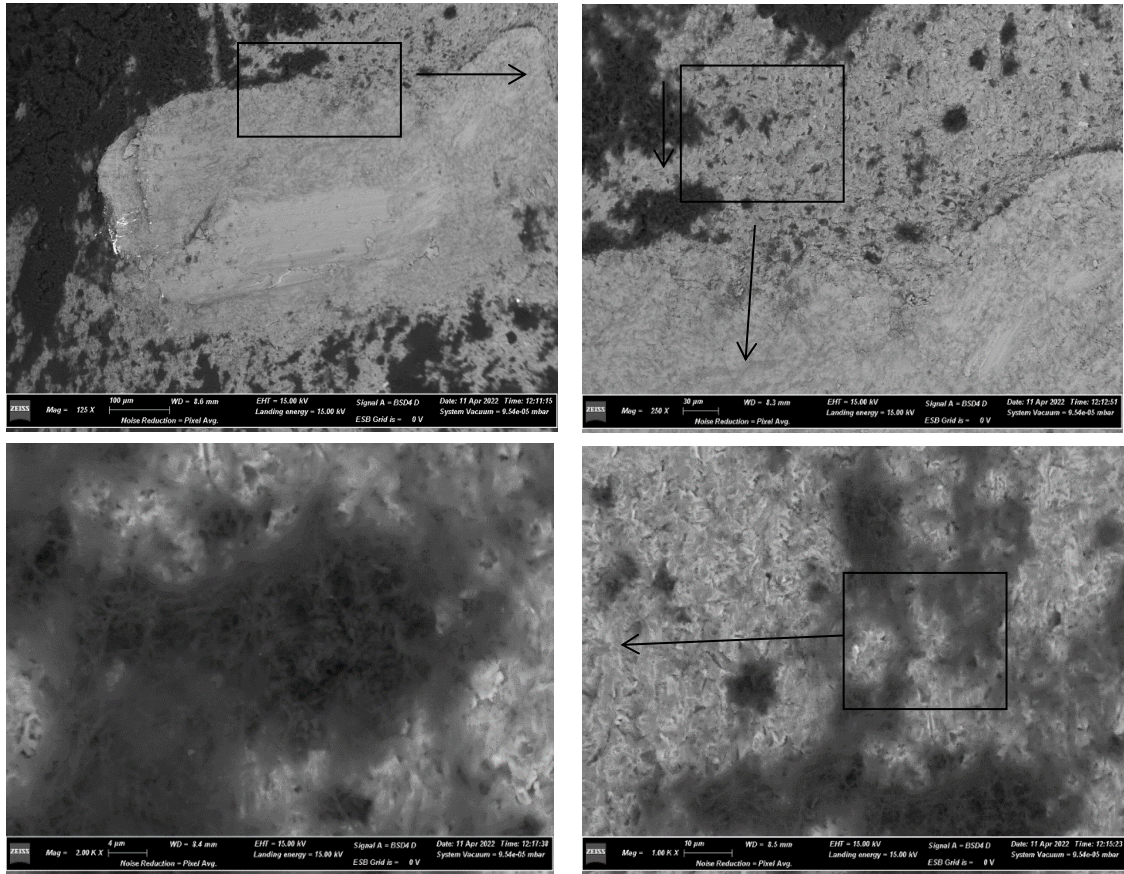
**Fig. 5** - Microfotografie al SEM a 32x che mostrano i tre campioni e le zone dove il macchinario è stato utilizzato (cerchiate); **A**, impianto X; **B**, impianto X36; **C**, impianto X46.

Il campione X è stato analizzato ad ingrandimenti 500x, 1000x e 2000x nell'area di applicazione del manipolo (Fig.6). Le aree più scure indicano la presenza di materiale organico di natura microbica, confermata ad ingrandimenti maggiori, evidenziando che nell'area in cui la punta non è stata applicata, il biofilm è rimasto adesivo alla superficie.

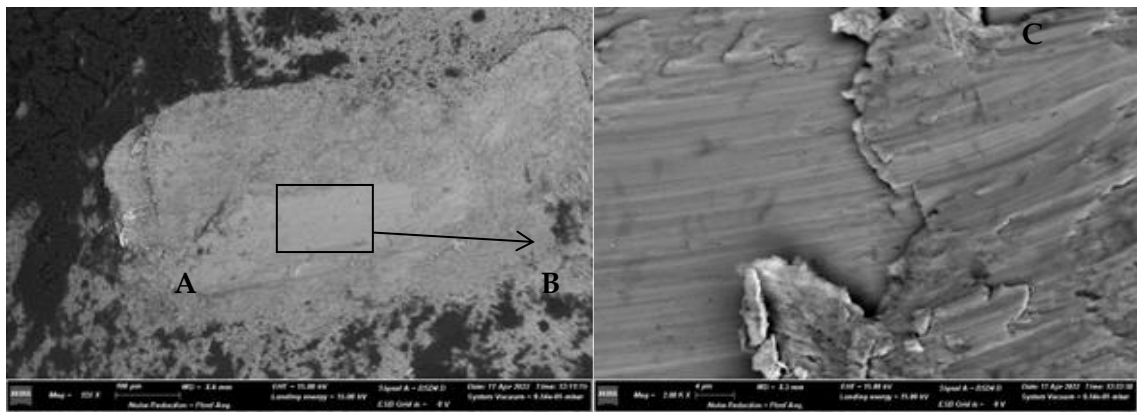


**Fig. 6-** Microfotografie al SEM del campione X nell'area dove la punta non è stata utilizzata ad ingrandimenti crescenti. Dopo una prima microfotografia per localizzare l'area (A), sono stati effettuati ingrandimenti a 500x (B), 1000x (C) e 2000x (D). Ad alti ingrandimenti si nota la persistenza di spessi ammassi di biofilm.

Per quanto riguarda l'impianto X36, le superfici indagate sono risultate ricoperte di materiale organico sulle spire e sul collo anche a basso ingrandimento (**Fig.6**). A maggiori ingrandimenti, è interessante notare che l'area di applicazione è priva di biofilm, mentre l'interfaccia con il materiale organico è tipicamente composta da biofilm e materiale microbico (Fig.7-8).

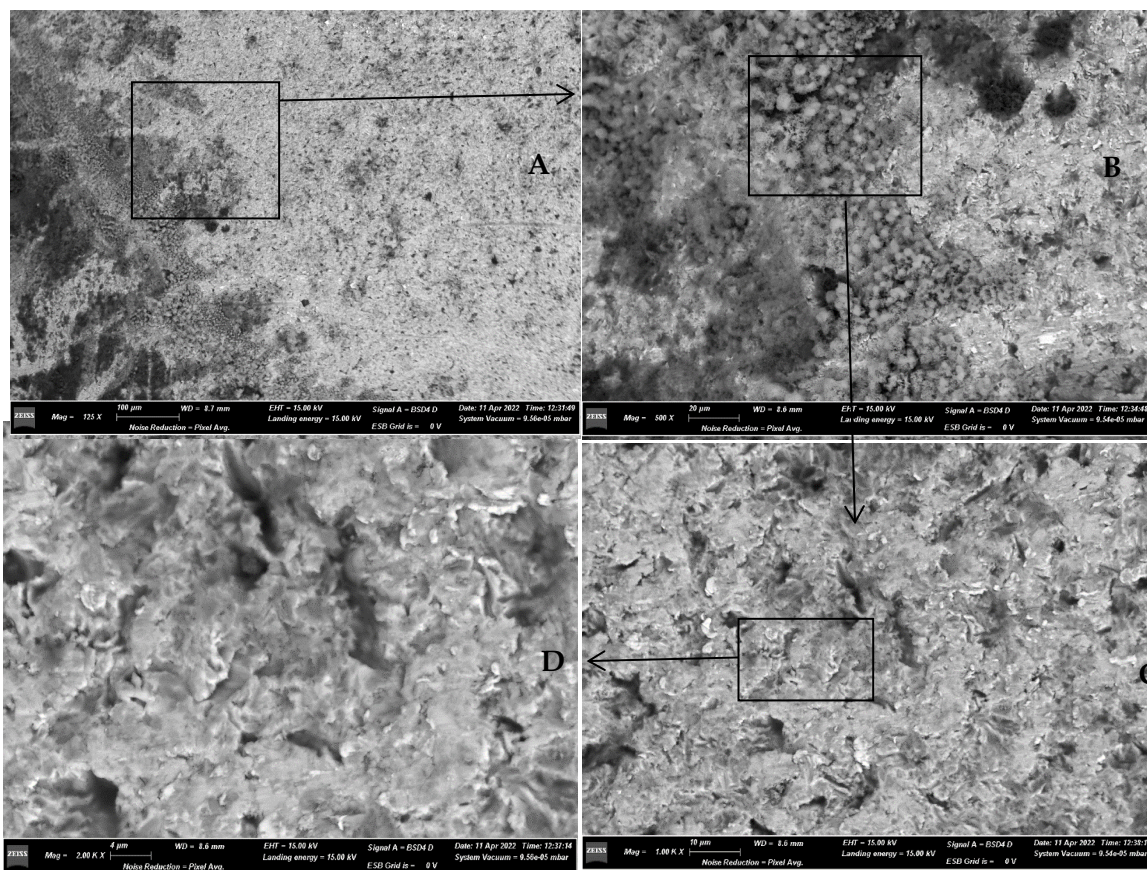


**Fig. 7** - Microfotografie al SEM dell'impianto X36. Ingrandimenti a 125x (A), 250x (B), 1000x (C) e 2000x (D). La zona inquadrata non è stata trattata direttamente, e l'accumulo di materiale microbico è visibile già a bassi ingrandimenti. Ad alti ingrandimenti si iniziano a definire cellule batteriche rotondeggianti e fusiformi disposte in maniera reticolata.



**Fig. 8**- Microfotografie al SEM dell'impianto X36. Ingrandimenti a 125x (A) e 2000x (B). Notare l'assenza di biofilm nell'area trattata in B.

L'impianto X46 era ricoperto di materiale organico sulle spire anche a basso ingrandimento (Fig.6). Elevati ingrandimenti confermano che nell'interfaccia nell'area non trattata è presente una popolazione batterica, mentre nell'area trattata la superficie implantare è priva di biofilm microbico (Fig.9).



**Fig. 9** - Microfotografie al SEM dell'impianto X46. Ingrandimenti a 125x (A), 500x (B), 1000x (C) e 2000x (D) che mostrano l'interfaccia tra la zona trattata e la zona non trattata. Si possono osservare dei batteri di forma rotondeggiante, presumibilmente degli streptococchi.

## DISCUSSIONE

Il biofilm che ricopre le superfici dei dispositivi biomedicali ha sempre rappresentato una sfida enorme in ambito ospedaliero e sanitario, come fonte di infezioni potenzialmente pericolose per la vita e per il benessere dei pazienti. Pertanto, sono state studiate e introdotte diverse opzioni per prevenire e rimuovere il biofilm.

Nell'ambito dell'implantologia, la conservazione della fixture è importante sia per la riabilitazione dell'edentulia sia per evitare che l'impianto diventi fonte di una nuova infezione. Pertanto, la manutenzione della fixture parte dalle misure preventive come la motivazione del paziente all'igiene orale e alla riduzione dei fattori di rischio, oltre che da un corretto progetto protesico. Le sessioni di igiene orale professionale, infatti, la prescrizione dei corretti collutori e l'insegnamento del corretto uso degli strumenti di igiene dentale domiciliare rappresentano poi le strategie di intervento primarie per mantenere bassa la carica microbica.

Il presente studio ha mostrato come sia possibile un approccio diverso e non convenzionale per la rimozione del biofilm.

L'equilibrio della comunità microbica che vive nel biofilm è influenzato anche dalle molecole rilasciate da quei microrganismi distrutti dalle sostanze microbicide. La formazione di EPS e la crescita del biofilm, ad esempio, possono influenzare l'espressione genetica delle proteine di resistenza e virulenza.

La rimozione e la completa rottura del biofilm dalla superficie è l'obiettivo primario del trattamento delle malattie perimplantari, sia esso attraverso l'approccio non chirurgico o chirurgico.

Come riportato da Marín-Jaramillo et al. la frequenza delle sessioni di mantenimento dell'impianto dovrebbe dipendere dal profilo di rischio del paziente. La regolare adesione alla terapia parodontale di supporto è consigliata come il modo migliore per prevenire l'insorgenza di mucosite perimplantare e perimplantite, per rimuovere il biofilm nelle fasi iniziali e agire quando la situazione sia ancora reversibile.

La terapia di supporto e preventiva comprende l'educazione del paziente all'igiene orale, un'accurata ispezione, l'uso della terapia meccanica (debridement manuale e ultrasonico, air polishing), l'eventuale uso di antisettici e antibiotici. Il macchinario X IMPLANT, agendo sulle forze elettriche di adesione di Van der Waals, può essere un utile strumento nella prevenzione e nella terapia di supporto.

Il trattamento della mucosite perimplantare e della perimplantite comprende procedure non chirurgiche e chirurgiche.

In caso di mucosite perimplantare, solitamente la procedura non chirurgica (debridement manuale e ad ultrasuoni, sabbiatura ad aria, uso di clorexidina e di antibiotici locali), eventuale uso di antisettici e antibiotici e l'alta compliance del paziente ad un programma di mantenimento regolare e quotidiano è efficace nella cura e di suddetta patologia e nella prevenzione delle perimplantiti, impedendo difatti la progressione da mucosite perimplantare a perimplantite.

I protocolli per la prevenzione e il trattamento della mucosite perimplantatare sono il primo tentativo per trattare anche la perimplantite, tuttavia Rocuzzo et al. riportano che la procedura non chirurgica dovrebbe essere utilizzata per preparare i tessuti perimplantari alla terapia chirurgica, in un'ottica di riduzione dell'inflammazione.

La procedura chirurgica della perimplantite prevede due diversi approcci: approccio resettivo e approccio rigenerativo.

Le tecniche resettive si basano sulla rimozione del tessuto infiammato e il rimodellamento osseo attraverso l'uso di strumenti meccanici, a cui può seguire l'implantoplastica per ridurre le zone di ritenzione del biofilm, il tutto coadiuvato dall'uso di antisettici o antibiotici.

L'approccio rigenerativo, invece, prevede l'uso di biomateriali come l'osso bovino demineralizzato e deproteinizzato o la fibrina ricca di piastrine (PRF) come scaffold per riempire il difetto perimplantare, lasciato dopo il debridement.

È evidente che un approccio preventivo e intercettivo della malattia perimplantare consente di mantenere l'impianto e risparmiare il tessuto osseo circostante.

L'uso dell'elettrolisi per la rimozione del biofilm è stato considerato nell'ultimo anno come metodo alternativo per il mantenimento e il debridement in caso di trattamento della perimplantite (anche in caso di terapia chirurgica).

Ratka et al. ha sperimentato in vitro l'uso dell'elettrolisi per la decontaminazione delle superfici implantari, simulando la condizione clinica orale. Lo studio ha confrontato l'elettrolisi con l'AIRFLOW, con risultati statisticamente significativi a favore dell'elettrolisi.

Questi risultati in vitro sono stati recentemente confermati da uno studio in vivo di Bosshardt et al. che hanno valutato nella loro casistica la re-osteointegrazione di impianti affetti da perimplantite grave, dopo esposizione elettrolitica e procedura rigenerativa. In questi studi il dispositivo elettrico testato non agisce direttamente sul biofilm, ma sfrutta l'attivazione di una soluzione fluida, che rompe i legami tra il biofilm e la superficie implantare, e funge da agente microbicida.

Nel nostro studio, anche se l'osservazione al microscopio elettronico ha confermato la rimozione del biofilm nell'area di applicazione, il protocollo del dispositivo non prevede l'utilizzo di alcuna soluzione fluida, agendo direttamente sull'adesione del biofilm.

L'area di applicazione è risultata pulita e priva di tracce di microrganismi, che invece erano presenti alle interfacce e lungo le aree non trattate.

Il piccolo numero di campioni analizzati limita la significatività del presente studio; tuttavia, i risultati promettenti, insieme ai dati in letteratura, aprono un nuovo mondo sulle opzioni terapeutiche per la prevenzione e il trattamento delle malattie perimplantari.

Sono necessari ulteriori studi in vitro corroborati da studi modello in vivo per confermare l'efficacia dell'uso dei campi elettrici e della corrente alternata nella rimozione del biofilm.

## CONCLUSIONI

La prevenzione di mucosite perimplantare e perimplantite e i trattamenti precoci nelle fasi iniziali di queste patologie sono fondamentali per il mantenimento dell'impianto e per salvaguardare i tessuti duri e molli circostanti.

L'innovazione tecnologica sta fornendo dispositivi elettrolitici che agiscono non solo sulla popolazione microbica ma sull'adesione del biofilm alla superficie implantare nel suo insieme, ovvero anche sugli EPS che fungono da impalcatura.

I risultati sono promettenti e la corrente elettrica alternata sembra essere una valida opzione terapeutica, ma sono indispensabili altri studi *in vitro* e *in vivo* per valutare la sua efficacia rispetto agli altri trattamenti convenzionali.

A prescindere dalla tecnica di decontaminazione, l'igiene orale domiciliare e la riduzione dei fattori di rischio rimangono i pilastri fondamentali della salute orale nel lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buchter A, Meyer U, Kruse-Losler B, Joos U, Kleinheinz J. Sustained release of doxycycline for the treatment of perimplantitis: randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillo- fac Surg* 2004; 42: 439–444.
2. Ciancio SG, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M. The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *J Periodontol* 1995; 66: 962–965.
3. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 316–332.
4. Deppe H, Horch HH, Neff A. Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 79–86.
5. Duarte PM, de Mendonca AC, Maximo MB, Santos VR, Bas- tos MF, Nociti FH. Effect of anti-infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases. *J Periodontol* 2009; 80: 234–243.
6. Felo A, Shibly O, Ciancio SG, Lauciello FR, Ho A. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on peri-implant main- tenance. *Am J Dent* 1997; 10: 107–110.
7. Graziani F, Figuero E, Herrera D. Systematic review of quality of reporting, outcome measurements and methods to study efficacy of preventive and therapeutic approaches to peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2012; 39(Suppl. 12): 224–244.
8. Hallstrom H, Persson GR, Lindgren S, Olofsson M, Renvert S. Systemic antibiotics and debridement of perimplant mucositis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 574–581.
9. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic re-view. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:325-45. doi: 10.11607/jomi.2014suppl.g5.3. PMID: 24660207.
10. Heitz-Mayfield LJ, Salvi GE, Botticelli D, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Anti-infective treatment of periimplant mucositis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2011; 22: 237–241.
11. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of perimplant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001; 72: 1498–1508.



12. Kontturi-Narhi V, Markkanen S, Markkanen H. Effects of airpolishing on dental plaque removal and hard tissues as evaluated by scanning electron microscopy. *J Periodontol* 1990; 61: 334–338.
13. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl. 11): 178– 181.
14. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 282–285.
15. Lozada JL, James RA, Boskovic M, Cordova C, Emanuelli S. Surgical repair of periimplant defects. *J Oral Implantol* 1990; 16: 42–46.
16. Maximo MB, de Mendonca AC, Renata Santos V, Figueiredo LC, Feres M, Duarte PM. Short-term clinical and microbiological evaluations of periimplant diseases before and after mechanical antinfective therapies. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 99–108.
17. Mellado-Valero A, Buitrago-Vera P, Solá-Ruiz MF, Ferrer-García JC. Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: A literature review. 2013 Nov 1;18 (6):e869-76
18. Mohn D, Zehnder M, Stark WJ, Imfeld T (2011) Electrochemical Disinfection of Dental Implants – a Proof of Concept. *PLoS ONE* 6(1): e16157. doi:10.1371/ journal.pone.0016157
19. Parlar A, Bosshardt DD, Cetiner D, Schafroth D, Unsal B, Haytac C, Lang NP. Effects of decontamination and implant surface characteristics on re-osseointegration following treatment of perimplantitis. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 391–399.
20. Persson GR, Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert S. Microbiologic results after non-surgical erbium-doped: yttrium, aluminum, and garnet laser or air-abrasive treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011; 82: 1267–1278.
21. Persson GR, Samuelsson E, Lindahl C, Renvert S. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a single-blinded randomized longitudinal clinical study. II. Microbiological results. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 563– 573.
22. Petersilka GJ, Steinmann D, Haberlein I, Heinecke A, Flemmig TF. Subgingival plaque removal in buccal and lingual sites using a novel low abrasive airpolishing powder. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 328–333.

23. Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat perimplant mucositis. *J Periodontol* 2002; 73: 1118–1125.
24. Ramberg P, Lindhe J, Botticelli D, Botticelli A. The effect of a triclosan dentifrice on mucositis in subjects with dental implants: a sixmonth clinical study. *J Clin Dent* 2009; 20: 103–107.
25. Renvert S, Lessem J, Dahle´n G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of periimplantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2008; 79: 836–844.
26. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansaker AM, Persson GR. Treatment of periimplantitis using an Er: YAG laser or an air- abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodon- tol* 2011; 38: 65–73.
27. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of periimplant mucositis and peri-implantitis: a liter- ature review. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 305–315.
28. Renvert S, Samuelsson E, Lindahl C, Persson GR. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 604–609.
29. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D, Vo- gel G. Therapy of peri- implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 9–18.
30. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 179–187.
31. Sahm N, Becker J, Santel T, Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 872–878.
32. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of periimplantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 281–285.
33. Schenk G, Flemmig TF, Betz T, Reuther J, Klaiber B. Controlled local delivery of tetracycline HCl in the treatment of periimplant mucosal hyperplasia and mucositis. A controlled case series. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8: 427–433.

34. Schlee M, Rathe F, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, Zipprich H. Treatment of Peri-implantitis-Electrolytic Cleaning Versus Mechanical and Electrolytic Cleaning-A Randomized Controlled Clinical Trial-Six-Month Results. *J Clin Med*. 2019 Nov 7;8(11):1909. doi: 10.3390/jcm8111909. PMID: 31703404; PMCID: PMC6912411.
35. Schou S, Berglundh T, Lang NP. Surgical treatment of perimplantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(Suppl.): 140–149.
36. Schwarz F, John G, Mainusch S, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 789–797.
37. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 276 – 284.
38. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Kikuchi S, Oda S, Ishikawa I. Er: YAG laser therapy for peri-implant infection: a histo- logical study. *Laser Med Sci* 2007; 22: 143–157.
39. Tawse-Smith A, Duncan WJ, Payne AG, Thomson WM, Wennstroem JL. Relative effectiveness of powered and manual toothbrushes in elderly patients with implant supported mandibular overdentures. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 275–280.
40. Thone-Muhling M, Swierkot K, Nonnenmacher C, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Comparison of two full- mouth approaches in the treatment of peri-implant mucositis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 504–512.
41. Tomasi C, Wennstrom JL. Full-mouth treatment vs. the conventional staged approach for periodontal infection control. *Periodontol 2000* 2009; 51: 45–62.
42. Truhlar RS, Morris HF, Ochi S. The efficacy of a counter rotational powered toothbrush in the maintenance of endosseous dental implants. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 101– 107.
43. Yufang Bi, Guixue Xia, Chao Shi, Jianglin Wan, Longqiang Liu, Yuan Chen, Yueming Wu, Wenjing Zhang, Min Zhou, Hongyan He, Runhui Liu, Therapeutic strategies against bacterial biofilms, *Fundamental Research*, Volume 1, Issue 2, 2021, Pages 193-212, ISSN 2667-3258, <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.02.003>.

## BIBLIOGRAFIA

### **Use of electrical field for biofilm implant removal**

1. Al-Ahmad A, Muzafferiy F, Anderson AC, Wölber JP, Ratka-Krüger P, Fretwurst T, Nelson K, Vach K, Hellwig E. Affiliations expand. Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning. *J Med Microbiol.* 2018; 67: 332-340.
2. Alani A, Bishop K. Peri-implantitis. Part 2: Prevention and maintenance of peri-implant health. *Br Dent J* 2014; 217: 289-297.
3. Bianchi S, Bernardi S, Mattei A, Cristiano L, Mancini L, Torge D, Varvara G, Macchiarelli G, Marchetti E. Morphological and Biological Evaluations of Human Periodontal Ligament Fibroblasts in Contact with Different Bovine Bone Grafts Treated with Low-Temperature Deproteinisation Protocol. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 5273.
4. Bianchi S, Torge D, Rinaldi F, Piattelli M, Bernardi S, Varvara G. Platelets' Role in Dentistry: From Oral Pathology to Regenerative Potential. *Biomedicines* 2022; 10.
5. Bosshardt DD, Brodbeck UR, Rathe F, Stumpf T, Imber JC, Weigl P, Schlee M. Evidence of re-osseointegration after electrolytic cleaning and regenerative therapy of peri-implantitis in humans: a case report with four implants. *Clin Oral Investig* 2022; 26: 3735-3746.
6. Botticelli G, Calabria E, Severino M, Foffo G, Petrelli P, Galli M, Calabria E, Giudice A, Gatto R, Falisi G. Ultrashort implant in the upper jaw, an alternative therapeutic procedure after the failure of the sinus lift: a case report. *Annali di Stomatologia* 2020; XI: 28-32.
7. Carinci F, Lauritano D, Bignozzi CA, Pazzi D, Candotto V, Santos de Oliveira P, Scarano A. A New Strategy Against Peri-Implantitis: Antibacterial Internal Coating. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3897.
8. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey LB, Papapanou NP, Sanz M, Tonetti SM. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018; 20: S1-S8.
9. Darby I. Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009; 54: S86-95.

10. Di Domenico EG, Oliva A, Guembe M. The Current Knowledge on the Pathogenesis of Tissue and Medical Device-Related Biofilm Infections. *Microorganisms* 2022; 10: 1259.
11. Falisi G, Bernardi S, Rastelli C, Pietropaoli D, DE Angelis F, Frascaria M, Di Paolo C. "All on short" prosthetic-implant supported rehabilitations. *ORAL Implantol* 2017; 10: 477-487.
12. Falisi G, Di Paolo C, Rastelli C, Franceschini C, Rastelli S, Gatto R, Botticelli G. Ultrashort Implants, Alternative Prosthetic Rehabilitation in Mandibular Atrophies in Fragile Subjects: A Retrospective Study. *Healthcare* 2021; 9: 175.  
Falisi G, Foffo G, Severino M, Paolo C, Bianchi S, Bernardi S, Pietropaoli D, Rastelli S, Gatto R, Botticelli G. SEM-EDX Analysis of Metal Particles Deposition from Surgical Burs after Implant Guided Surgery Procedures. *Coatings* 2022; 12: 240.
13. Hathroubi S, Mekni MA, Domenico P, Nguyen D, Jacques M. Biofilms: Microbial Shelters Against Antibiotics. *Microb Drug Resist Larchmt N* 2017; 23: 147-156.
14. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Inchingolo AD, Dipalma G, Flace P, Girolamo F, Tarullo A, Laino L, Sabatini R, Abbinante A, Cagiano R. Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid in healing and regeneration of bone tissue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1222-1226.
15. Manicone PF, Passarelli PC, Bigagnoli S, Pastorino R, Manni A, Pasquantonio G, D'Addona A. Clinical and radiographic assessment of implant- supported rehabilitation of partial and complete edentulism: a 2 to 8 years clinical follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4045-4052.
16. Marín-Jaramillo RA, Villegas-Giraldo A, Duque- Duque A, Giraldo-Aristizabal A, Muñoz-Giraldo V. Guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de enfermedades periimplantares. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia* 2019; 31: 6-25.
17. Matys J, Botzenhart U, Gedrange T, Dominiak M. Thermodynamic effects after Diode and Er:YAG laser irradiation of grade IV and V titanium im plants placed in bone - an ex vivo study. Preliminary report. *Biomed Tech* 2016; 61: 499-507.
18. Mellado-Valero A, Buitrago-Vera P, Solá-Ruiz MF, Ferrer-García JC. Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* 2013; 18: e869-876.

19. Mummolo S, Botticelli G, Quinzi V, Giuca G, Mancini L, Marzo G. Implant-safe test in patients with peri-implantitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34: 147-153.
20. Patianna G, Valente NA, D'Addona A, Andreana S. In vitro evaluation of controlled-release 14% doxycycline gel for decontamination of machined and sandblasted acid-etched implants. *J Periodontol* 2018; 89: 325-330.
21. Ratka C, Weigl P, Henrich D, Koch F, Schlee M, Zipprich H. The Effect of In Vitro Electrolytic Cleaning on Biofilm-Contaminated Implant Surfaces. *J Clin Med* 2019; 8: 1397.
22. Rocuzzo A, Stähli A, Monje A, Sculean A, Salvi GE. Peri-Implantitis: A Clinical Update on Prevalence and Surgical Treatment Outcomes. *J Clin Med* 2021; 10: 1107.
23. Scarano A, Bernardi S, Rastelli C, Mortellaro C, Vittorini P, Falisi G. Soft tissue augmentation by means of silicon expanders prior to bone volume increase: a case series. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33: 77-84.
24. Scarano A, Lorusso F, Inchingolo F, Postiglione F, Petrini M. The Effects of Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser (Er: YAG) Irradiation on Sandblasted and Acid-Etched (SLA) Titanium, an In Vitro Study. *Mater Basel Switz* 2020; 13: E4174.
25. Scarano A, Piattelli A, Polimeni A, Di Iorio D, Carinci F. Bacterial adhesion on commercially pure titanium and anatase-coated titanium healing screws: an in vivo human study. *J Periodontol* 2010; 81: 1466-1471.
26. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2018; 45: S246-266.
27. Tarnow DP. Increasing Prevalence of Peri-implantitis: How Will We Manage? *J Dent Res* 2016; 95: 7-8.
28. Ting M, Craig J, Balkin BE, Suzuki JB. Peri-implantitis: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews. *J Oral Implantol* 2018; 44: 225-247.
29. Torrungruang K, Jitpakdeebordin S, Charatkulangkun O, Gleebua Y. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola* / *Prevotella intermedia* Co-Infection Are Associated with Severe Periodontitis in a Thai Population. *PLoS One* 2015; 10: e0136646.
30. Vanden Bogaerde L. A proposal for the classification of bony defects adjacent to dental implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24: 264- 271.

## CAPITOLO IV

### 4. IMPIANTI ULTRASHORTS NELLA RIABILITAZIONE DELLE ARCATE DENTARIE ATROFICHE

#### 4.1 IL PROCESSO DI ATROFIA DELLE OSSA MASCELLARI

L'osso delle arcate mascellari è strutturalmente costituito da due componenti ossee distinte:

- l'*osso basale*, struttura scheletrica che si forma nella vita fetale ed ospita la gran parte delle inserzioni muscolari
- l'*osso alveolare*, che si forma durante l'eruzione degli elementi dentari e fa parte del sistema paradontale.

Nell'organismo il tessuto osseo è biologicamente dinamico ed è costantemente soggetto a fenomeni di apposizione e riassorbimento, che in condizioni fisiologiche si trovano in equilibrio tra di loro.

Il processo di rimodellamento risente delle forze funzionali, ad esso applicate, con variazioni a carico della sua architettura interna e della sua configurazione esterna.

I denti trasmettono forze compressive e tensive all'osso alveolare: di conseguenza, alla perdita di un elemento dentario viene meno lo stimolo intraosseo che conserva l'osso alveolare, con rapida contrazione della dimensione vestibolo-linguale e tardiva riduzione della dimensione verticale.

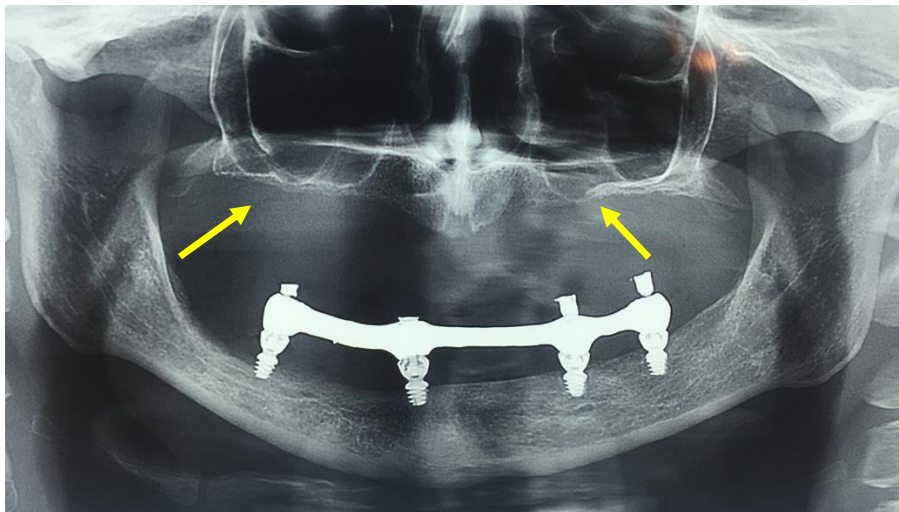
Il riassorbimento osseo alveolare procede in direzione diversa a seconda delle porzioni interessate.

La morfologia finale di una cresta ossea residua dipende da tanti fattori e, in particolare, dal tempo trascorso dalla perdita dei denti e dalle patologie locali che l'hanno determinata a perdita, come le parodontopatie. Tuttavia, il volume osseo iniziale non viene mai recuperato.

L'osso basale, al contrario di quello alveolare, non cambia in maniera sostanziale la propria morfologia a seguito della perdita degli elementi dentari poiché permangono le inserzioni muscolari a ridurre la progressione del riassorbimento osseo rappresentandone un limite anatomico importante.

#### IL MASCELLARE SUPERIORE

Il riassorbimento osseo avviene in direzione bucco-palatina; è uniforme e di tipo centripeto, con una massiva contrazione di tutta la sua struttura. In relazione al grado di atrofia, il processo alveolare può assumere una forma a “U” (grado moderato); mentre in caso di atrofia più accentuata, diviene sottile e acuto; se infine l’atrofia è grave, può scomparire completamente. Nella regione posteriore del mascellare superiore, la perdita dei denti è solitamente associata non solo a carenze ossee verticale e orizzontale, ma anche con un maggiore grado di pneumatizzazione del seno mascellare (Fig.1)



**Fig. 1** OPT di un paziente con atrofia mascellare superiore

#### IL MASCELLARE INFERIORE

Nella mandibola si assiste ad un riassorbimento prevalentemente orizzontale nella regione sinfisaria e prevalentemente verticale nella regione posteriore.

In edentulia totale si configurano delle alterazioni in senso sagittale dei rapporti intermascellari con tendenza alla pseudo-terza classe scheletrica ed eventuale aumento della distanza inter-arcata (Fig.2).





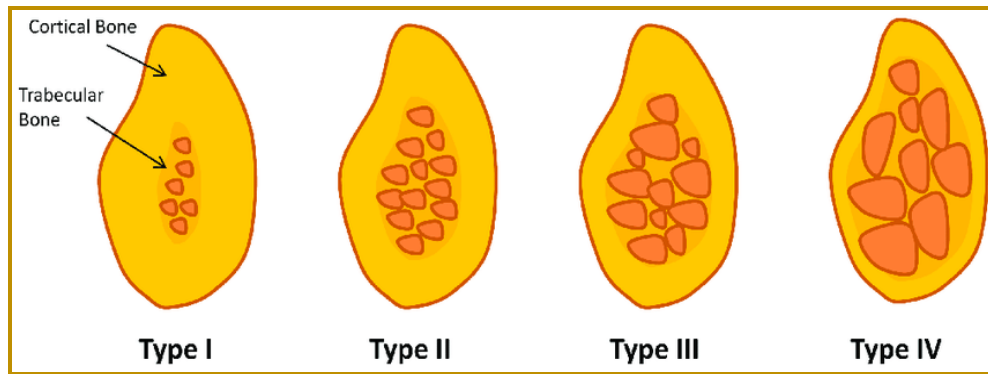
**Fig. 2** Evoluzione del processo atrofico mandibolare

#### **4.2 CLASSIFICAZIONE DELLE ATROFIE DEI MASCELLARI**

*Lekholm & Zarb* nel 1985 stilano la prima classificazione delle arcate mascellari considerando la qualità ossea su base radiografica preoperatoria e soprattutto la percezione soggettiva della resistenza ossea offerta in fase intraoperatoria.

La loro classificazione distingue:

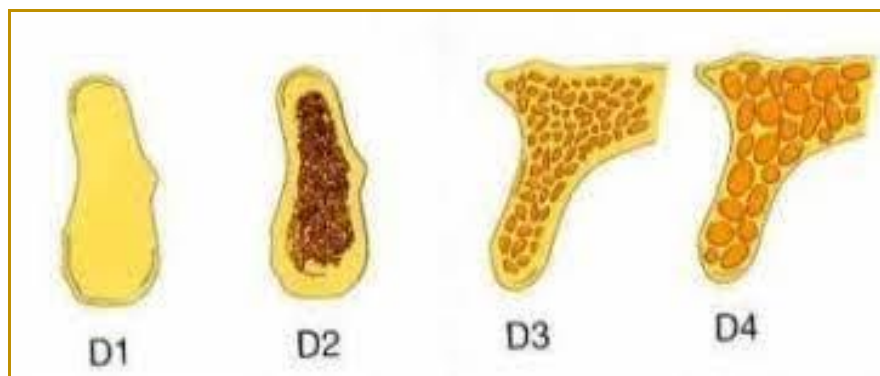
- Osso Tipo 1: osso compatto e omogeneo a componente corticale (tipico della mandibola atrofica e della sinfisi mandibolare).
- Osso Tipo 2: osso corticale compatto con porzione trabecolare densa (tipico del corpo mandibolare).
- Osso Tipo 3: osso corticale sottile con porzione trabecolare densa (tipico della pre-maxilla).
- Osso Tipo 4: osso corticale sottile con porzione trabecolare di bassa densità (tipico della tuberosità mascellare) (Fig.3).



**Fig. 3** Classificazione di *Lekholm & Zarb*

*Misch* nel 1988 ha esteso questa classificazione a tutto il distretto cranio-facciale, in relazione alle caratteristiche micro-strutturali delle componenti midollare e corticale in termini di densità ossea (Fig.4):

- Tipo D1: osso corticale denso e scarsa spongiosa (presente a livello sinfisario mandibolare)
- Tipo D2: osso con corticale spessa e spongiosa a maglie strette.
- Tipo D3: osso con corticale sottile e spongiosa a maglie strette.
- Tipo D4: osso con corticale sottile e spongiosa a maglie larghe.
- Tipo D5: osso immaturo e demineralizzato.



**Fig. 4** Classificazione di *Misch*

Entrambe le classificazioni classificano i mascellari in relazione alla densità ossea misurabile secondo l'indice Hounsfield.

Si deve a *Carl E. Misch e a K. Judy* (1985) la classificazione ossea in base alla morfologia, in relazione alle fasi temporali del riassorbimento (Fig.5).

L'osso disponibile, (OD), viene classificato in base all'altezza e allo spessore/ampiezza.

- **Altezza:** si misura dalla sommità della cresta edentula alla struttura anatomica nobile, rappresentata dal pavimento del seno mascellare o il canale mandibolare.
- **Spessore/ampiezza:** è rappresentata dalla distanza tra le due teche ossee (vestibolari e linguali/palatine), misurato a livello della cresta edentula.

Ad ogni categoria, o divisione, si associano poi, in relazione alle caratteristiche di OD tre parametri che variano di conseguenza: la larghezza del processo alveolare, l'angolo di inserimento dell'impianto rispetto al piano oclusale e il rapporto corona/impianto:

- **Larghezza** (distanza mesio-distale misurata tra denti o impianti adiacenti all'area atrofica)
- **Angolazione**
- **Rapporto corona/impianto:** quanto maggiore sarà questo rapporto tanto maggiore sarà la forza che verrà applicata all'unità osso-impianto.

Sulla base di questi parametri gli autori identificano quattro divisioni: A, B, C, D.

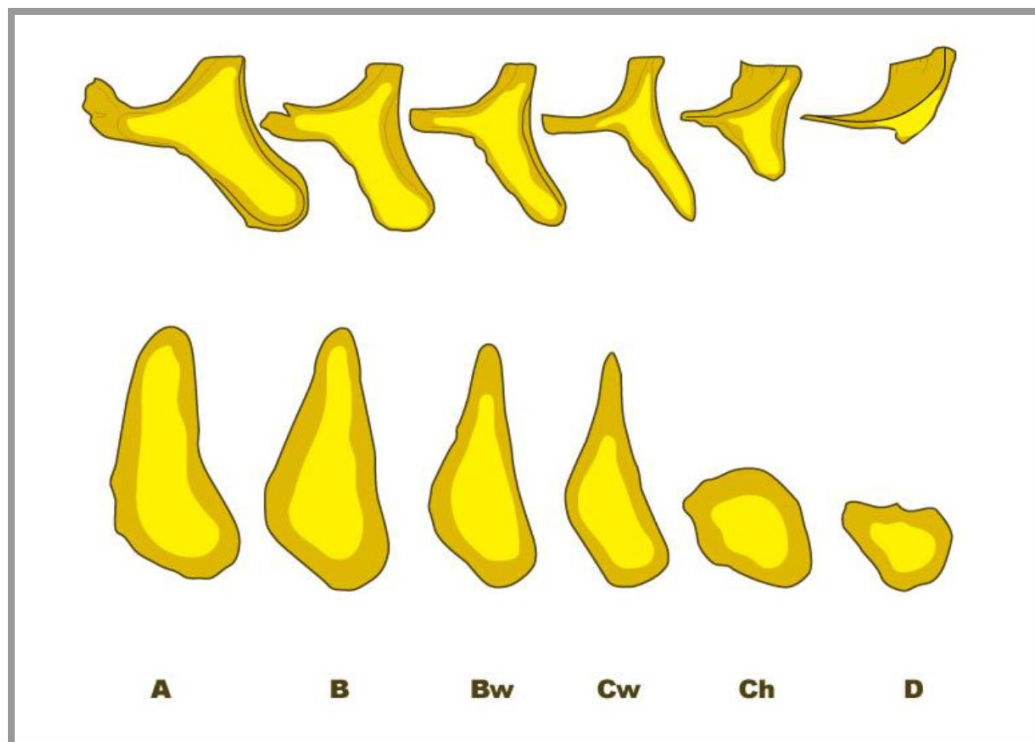
- ◇ **Divisione A:** Osso abbondante in tutte le dimensioni (altezza almeno 12 mm, spessore di almeno 5 mm, larghezza di almeno 5 mm).
- ◇ **Divisione B:** col procedere del riassorbimento osseo, l'ampiezza dell'osso in un primo momento diminuisce a spese della teca ossea vestibolare (riassorbimento in senso centripeto). In questa divisione la cresta ossea è più stretta, ma presenta ancora una quantità di OD sufficiente per l'inserimento implantare. L'altezza è di almeno 10 mm, lo spessore è compreso tra 2,5-5 mm.

Bw (width): in cui lo spessore è compreso tra i 2,5 e 3,5 mm.

- ◇ **Divisione C:** Come abbiamo visto il meccanismo con cui l'osso si riassorbe è prima in spessore e successivamente in altezza. Così, la cresta di divisione B continua a riassorbirsi in spessore e se il processo continua l'osso si riduce poi in altezza. Questo quadro descrive una situazione atrofica da moderata ad avanzata. L'OD nella divisione C è inadeguato in un una o più dimensioni. Perciò lo spessore può essere inferiore a 2,5 mm e l'altezza inferiore a 8 mm.

Ci sono 2 sottodivisioni della divisione C:

- **Cw** (width): quando la cresta residua è inadeguata in ampiezza
  - **Ch** (height): quando è inadeguata anche in altezza. Quest'ultima categoria denota in genere un livello di riassorbimento maggiore.
- ◇ **Divisione D**: il continuo riassorbimento osseo ha condotto in questa divisione alla completa scomparsa del processo alveolare unitamente ad un'atrofia dell'osso basale. Siamo di fronte a casi di grave atrofia.



**Fig. 5** Classificazione di Misch-Judy

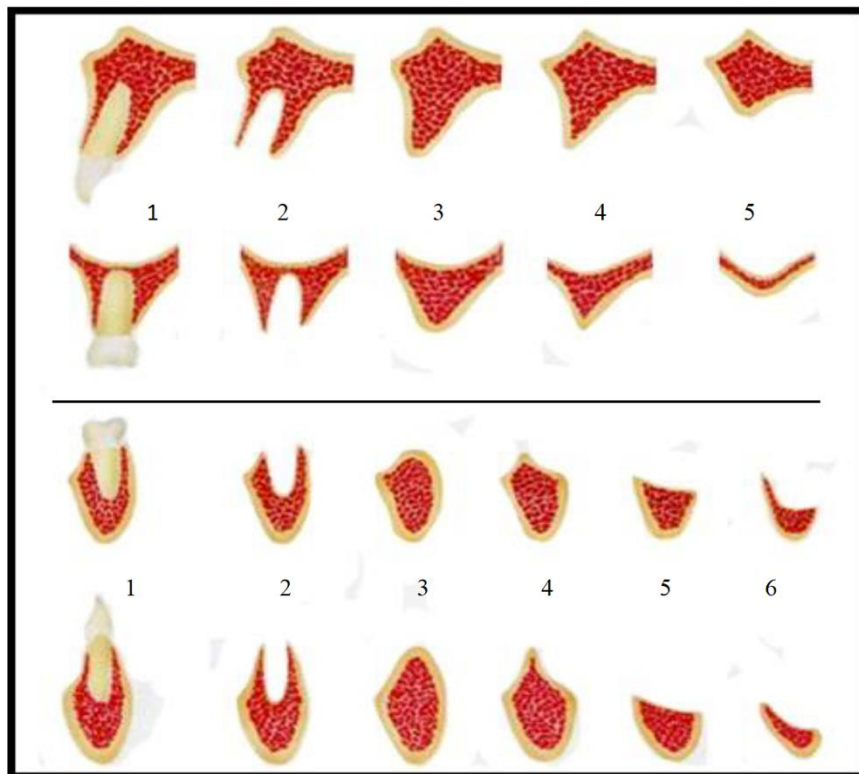
Cawood e Howell (1988) è, in letteratura, la classificazione più considerata.

Le arcate mascellari vengono suddivise in 5 classi per il mascellare superiore e 6 per la mandibola (Fig. 6):

- ☞ **Classe I**: dentatura presente;
- ☞ **Classe II**: cresta alveolare post estrattiva immediata;
- ☞ **Classe III**: cresta alveolare post-estrattiva tardiva con ri-ossificazione dell'alveolo post-estrattivo e processo alveolare arrotondato ma adeguato in altezza e spessore;
- ☞ **Classe IV**: cresta con altezza adeguata ma spessore insufficiente, definita "a lama di coltello";
- ☞ **Classe V**: cresta piatta, inadeguata sia in altezza che spessore;

- ☞ **Classe VI:** (solo per la mandibola) cresta depressa, con atrofia dello stesso osso basale.

Le varie classi si associano a morfologie ossee differenti a seconda della sede (mascellare anteriore o posteriore, mandibola anteriore o posteriore).

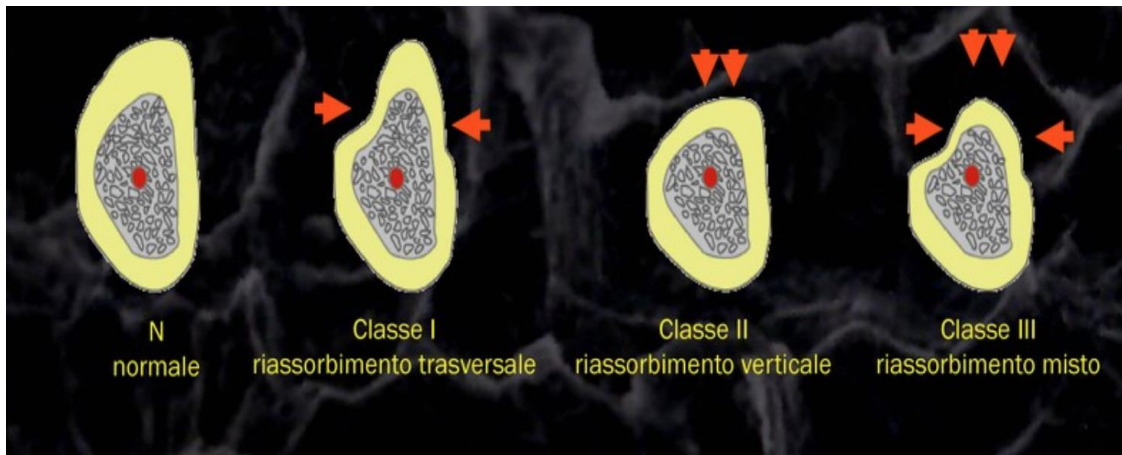


**Fig. 6** Classificazione di Cawood e Howell

La classificazione di Seibert (Fig.7), su base morfologica, rappresenta una delle classificazioni più utilizzate dai clinici nella fase di pianificazione della riabilitazione dei mascellari atrofici.

La classificazione considera la dimensione spaziale più rilevante per catalogare il difetto:

- **Classe I:** *ipo-alveolia* trasversale
- **Classe II:** *ipo-alveolia* verticale
- **Classe III:** *ipo-alveolia* mista



**Fig.7** Classificazione di Siebert

#### 4.3 CLASSIFICAZIONE DELLE ATROFIE VS TRATTAMENTI

Gli approcci clinico terapeutici ai casi di atrofia dei mascellari possono essere molteplici in relazione al tipo ed al grado di atrofia.

Nella pianificazione della riabilitazione implanto-protetica del paziente atrofico, il clinico analizza la clinica intraorale e gli esami radiografici bi-tridimensionali tenendo conto della classificazione di Siebert.

Nella **I<sup>a</sup> classe di Siebert** è presente un riassorbimento della cresta edentula in senso vestibolare/linguale o palatale (riassorbimento trasversale).

Pistilli R. e Felice P. indicano che le tecniche chirurgiche riabilitative che hanno mostrato i migliori risultati a medio-lungo termine sono:

- Splitting Crestale
- GBR (rigenerazione ossea guidata)
- Innesto osseo
- Impianti Narrow (diametro piccolo)

La **II<sup>a</sup> e III<sup>a</sup> classe di Siebert** invece, sono caratterizzate o da riassorbimento verticale o da riassorbimento misto. Nel primo caso il riassorbimento osseo porterà alla formazione di una cresta edentula con altezza di osso ridotta; di conseguenza diminuirà la distanza dalle principali strutture anatomiche nobili come il seno mascellare ed il canale mandibolare.

La terza classe di Siebert indica il quadro clinico più sfavorevole, in quanto al riassorbimento trasversale si aggiunge il riassorbimento verticale.

Per queste due classi di riassorbimento, la letteratura indica le seguenti tecniche chirurgiche come le scelte terapeutiche a prognosi migliore:

- GBR 3d (Rigenerazione Ossea 3d Con l'utilizzo di Membrana)
- Innesto Onlay
- Tecnica di Khoury
- Innesto Inlay
- Distrazione Alveolare
- Trasposizione del Nervo
- Rialzo del Seno
- **SHORT IMPLANT**

#### **4.4 SHORT IMPLANT**

Patologie orali, patologie perimplantari, lesioni indotte da traumi e fallimenti delle attuali tecniche chirurgiche rigenerative mirate all'aumento del volume osseo mascellare hanno ripercussione diretta sia sulla compagine ossea che mucosa delle ossa mascellari. La perdita degli elementi dentari, di impianti dentali osteointegrati ed innesti ossei (autologhi o eterologhi) porta ad un rimodellamento osseo in senso negativo con conseguente atrofia dei mascellari. Il riassorbimento delle creste alveolari in senso verticale inoltre determina la "superficializzazione" delle due strutture nobili rappresentate dal canale mandibolare, sede del nervo alveolare inferiore, e dal seno mascellare, con possibile sua pneumatizzazione.

La riabilitazione di un'intera arcata attraverso la creazione e funzionalizzazione di una protesi mobile ha rappresentato per anni lo standard riabilitativo. Sicuramente è una soluzione terapeutica sicura e che, in termini di tempo di realizzo, non richiede al paziente una lunga attesa.

Il principale discomfort per il paziente è rappresentato dalla progressiva diminuzione della ritenzione della protesi stessa determinata dal continuo riassorbimento delle basi ossee sulle quali poggia. Questa instabilità determina problematiche funzionali nelle fisiologiche attività come la deglutizione, la masticazione e la fonazione.

L'implantologia classica richiede un'altezza ossea minima della sede/i edentula/e di almeno 10 e 12 mm per l'inserimento di una fixture implantare. Questa particolare condizione anatomica era considerata uno dei fattori necessari al raggiungimento di osteointegrazione funzionale con prognosi lunga e favorevole.

A tal proposito, in relazione a gravi stati di atrofia (classificazione di Siebert) sono state sviluppate tecniche chirurgiche mirate all'aumento della disponibilità ossea dei mascellari, come descritto in precedenza. Le tecniche di rigenerazione ossea guidata (GBR), gli innesti ossei e le tecniche di grande rialzo del seno mascellare hanno per anni rappresentato uno standard operativo nei casi di forte atrofia: i principali svantaggi di queste tecniche sono rappresentati dalla difficoltà intrinseca dell'intervento che è operatore dipendente, da complicanze postoperatorie importanti come la contaminazione batterica della zona ossea incrementata, con conseguente fallimento dell'innesto osseo. In relazione al tempo, queste procedure chirurgiche richiedono dai 6 ai 12 mesi affinché innesto osseo ed impianto si integrino con la compagine delle ossa mascellari e successivamente si possa procedere al loro carico protesico.

Il ruolo chiave del successo della terapia implantare è la stabilità primaria della fixture nell'osso mascellare in sede operatoria in quanto svolge il ruolo chiave nel raggiungimento dell'osteointegrazione. La stabilità prima è influenzata da fattori propri del paziente, come la densità ossea della sede edentula che è valutata preventivamente tramite esami radiografici 3D. Altri fattori esterni sono rappresentati dalle proprietà della fixture implantare, come il design, le dimensioni e le caratteristiche superficiali macro-microscopiche, nonché dalla capacità operativa del clinico.

Al fine di soddisfare le sempre più crescenti richieste di riabilitazioni fisse implanto-supportate, sia di tipo immediato che di tipo a carico differito, la moderna odontoiatria ha introdotto, come alternativa agli interventi di rigenerazione ossea, l'utilizzo di impianti zigomatici ed impianti pterigoidei nel mascellare superiore e di impianti short-ultrashorts sia nel mascellare superiore che in mandibola.

#### **4.5 ULTRASHORTS IMPLANTS**

Il successo di un impianto non si valuta solamente per la sua permanenza nella compagine ossea del paziente, ma anche per la presenza o meno di complicazioni biologiche.

Quest'ultime dipendono dal mantenimento nel tempo di una morfologia gengivale congrua, con l'assenza indotti di processi infiammatori a partire dal compartimento mucoso perimplantare, che determinano riassorbimenti a livello dell'osso corticale.



Il mantenimento dell'osso crestale è diventato negli ultimi anni un criterio chiave nella valutazione del successo di una riabilitazione impianto-protetica.

La perdita di osso marginale perimplantare dipende da molteplici fattori:

- geometria e caratteristiche di superficie
- tecnica chirurgica
- connessione impianto-moncone
- tipo di riabilitazione protesica
- distribuzione dei carichi in relazione alla morfologia ossea

Quest'ultimo fattore ha assunto un aspetto fondamentale nella valutazione a lungo termine del successo di un impianto, in quanto l'osso ha la capacità di adattare la sua struttura in seguito agli stimoli meccanici durante i cicli masticatori, attraverso processi di riassorbimento e deposizione ossea. Il caso ideale sarebbe la distribuzione omogenea dei carichi lungo l'intera superficie di contatto impianto/osso.

La definizione di impianti "corti" è ancora controversa: alcuni gli autori ritengono che gli impianti corti abbiano una lunghezza variabile tra 7 e 10 mm, e altri considerano corti quegli infissi con una lunghezza intraossea di 8 mm o inferiore a 9 mm. A causa delle maggiori richieste da parte dei pazienti edentuli per una soluzione protesica fissa che riduca i rischi chirurgici, l'affidabilità degli impianti corti in alternativa è stata messa in discussione nel corso degli anni.

Gli **studi di Tada et al.** sul rapporto tra l'osso alveolare e le superfici implantari e la successiva distribuzione dello stress masticatorio hanno indirizzato la ricerca scientifica verso il miglioramento della macro e micro geometria delle superfici implantari, in relazione al diametro e alla lunghezza implantare.

L'introduzione nella pratica clinica degli impianti shorts sconfigge il paradigma dell'implantologia tradizionale incentrato sulla lunghezza della fixture implantare e sul rapporto volumetrico corona-radice (negativo per gli impianti shorts).

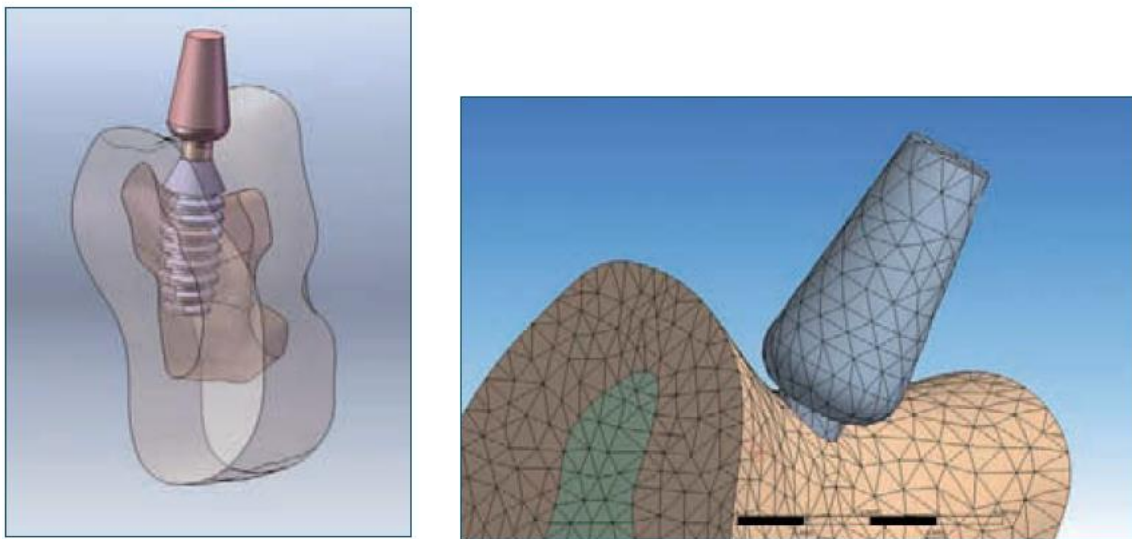
Lo **studio di Marincola et al.** sulla geometria implantare afferma che è possibile riscontrare zone di stress durante le sollecitazioni occlusali che in vivo possono portare al riassorbimento osseo marginale localizzato sul collo dell'impianto, ed inoltre carichi masticatori eccessivi possono provocare riassorbimento dell'osso marginale intorno a impianti dentali.

In virtù della maggiore superficie disponibile per il contatto osso-impianto consegue un successo implantare ancora più elevato.

Si può dunque rilevare dalla letteratura in proposito come non sia l'impianto corto in sé a rappresentare una soluzione terapeutica a più elevato rischio, ma come a rischio sia tale utilizzo qualora l'impianto non abbia una geometria adeguata o qualora sia inserito in osso di scarsa qualità, senza utilizzare protocolli chirurgici specifici.

La **ricerca di Marincola et. al.** è incentrata sull'ottimizzazione della geometria di un impianto short attraverso studi biomeccanici sulla distribuzione di forze assiali e orizzontali le quali agiscono sull'interfaccia impianto/osso (BIC).

Tale valutazione è stata ottenuta mediante costruzione al CAD 3D (Computer Aided Design) di un modello matematico di dissipazione del carico masticatorio che faccia riferimento alla geometria dell'impianto, all'osso corticale, alla spongiosa, dell'abutment e dell'eventuale mezzo di collegamento fixture-moncone (Fig. 8-9).

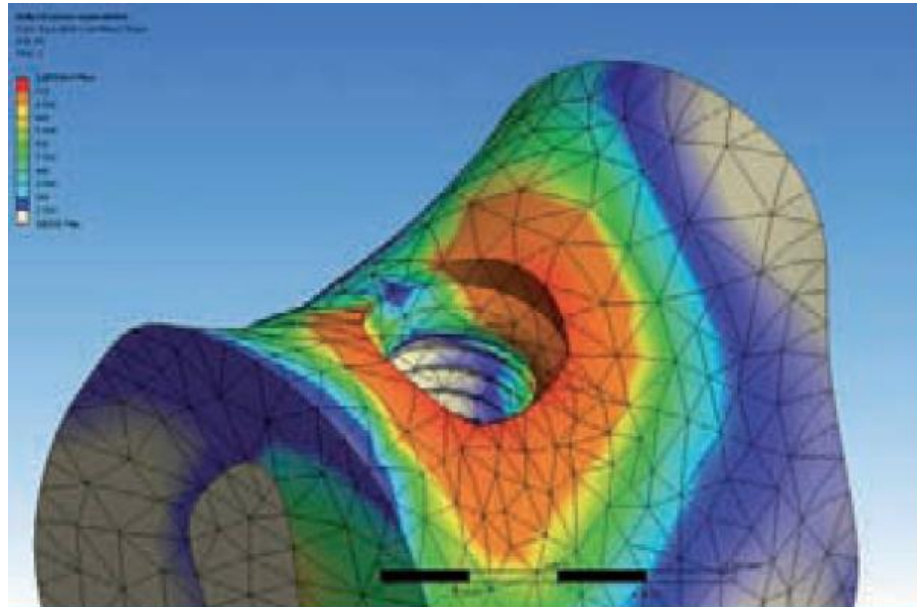


**Fig. 8 – 9** Modello CAD tridimensionale in cui è visibile l'osso, l'impianto e il moncone.

Stabilite le condizioni geometriche su cui l'analisi deve lavorare, si procede a discretizzare il sistema in elementi finiti, a inserire i vincoli e le forze e a stabilire le caratteristiche dei materiali in gioco in termini di modulo d'elasticità normale (modulo di Young).

Per materiali si intende osso corticale, osso spongioso e materiale dell'insieme fixture abutment.

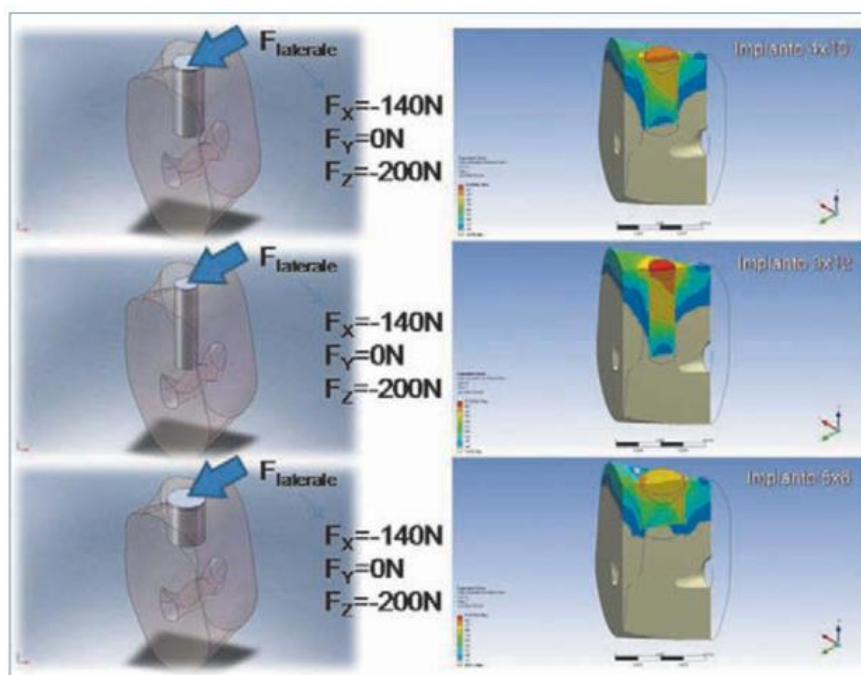
Infatti, applicando delle forze sull'abutment, la maggior concentrazione di stress si ha nella zona creatale dell'osso corticale. È per questa ragione che gran parte di perdita ossea nei primi anni di vita dell'impianto si manifesta nella porzione marginale del collo (Fig. 10).



**Fig. 10** Rappresentazione dello stress osseo di un impianto avvitato posizionato in cresta. Si nota lo stress subito dall'osso marginale al collo dell'impianto.

Proprio perché la tipologia ossea e le forze masticatorie sono dei parametri individuali proprio di ogni singolo paziente, l'ottimizzazione del design implantare mirato alla ricerca di una più omogenea distribuzione dei carichi masticatori con conseguente riduzione degli stress sull'interfaccia osso-impianto (BIC).

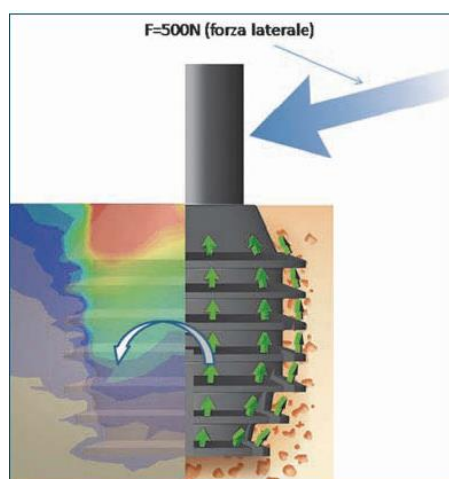
A fronte di ciò, un impianto con ampio diametro e ridotta lunghezza causa meno stress all'osso rispetto a un impianto molto lungo e di piccolo diametro (Fig. 11).



**Fig. 11** Comportamento biomeccanico dell'implanto short ad una forza laterale. Un implanto short stressa in maniera ridotta il tessuto osseo. Gli impianti corti e larghi hanno un comportamento biomeccanico migliore rispetto ad impianti lunghi e di piccolo diametro.

Altra condizione importante ai fini di un corretto trasferimento di carico tra impianto e osso è la forma geometrica del profilo della fixture.

Impianti con ampi plateau hanno un comportamento biomeccanico, in termini di carico osseo, migliore rispetto a impianti con gambi a profilo geometrico poco ampio.



**Fig. 12** Applicazione di una forza laterale su implanto short con morfologia delle spire a terrazza. Le sollecitazioni laterali generano flessioni nell'osso in modo costante e uniforme e lo stress, dato dalla singola terrazza, stimola la crescita ossea.

Gli impianti corti sono da considerarsi indispensabili nell'ambito della chirurgia minimamente invasiva, che mira alla riduzione dei disagi per il paziente. Oltre a essere utilizzati nei settori posteriori, per evitare procedure chirurgiche invasive come il rialzo del seno, la trasposizione del nervo mandibolare o innesti ossei, gli impianti corti possono essere utilizzati in tutti i settori del mascellare e/o mandibolare. In tal modo viene conservato il tessuto osseo del paziente con conseguente riduzione del trauma chirurgico.

Tale utilizzo di impianti corti è comunque direttamente dipendente dalla geometria implantare che trasmette all'impianto la sua capacità biomeccanica e, di conseguenza, la sua resistenza nel tempo alle forze masticatorie che si scaricano a livello dell'interfaccia osso-impianto.

I criteri base per il successo degli impianti corti sono:

- ♦ la geometria favorevole del corpo implantare o fixture è data dalle alette o plateau estese in senso orizzontale che permettono l'accumularsi del coagulo sanguigno con conseguente cicatrizzazione accelerata e formazione di osso corticale resistente alle sollecitazioni biomeccaniche durante i cicli masticatori.
- ♦ il collo implantare convergente in senso crestale (Sloping Shoulder) assicura la stabilità dell'osso crestale sovrastante l'impianto e il mantenimento del tessuto gengivale circostante la porzione protesica.
- ♦ la connessione conometrica (Locking Taper) elimina il rischio di perdita ossea circostante l'impianto, annullando i micro movimenti tra impianto-moncone e le microinfiltrazioni batteriche grazie a un sigillo batterico.

## 4.6 CONTRIBUTO SPERIMENTALE

### **Ultrashort Implants, Alternative Prosthetic Rehabilitation in Mandibular Atrophies in Fragile Subjects: A Retrospective Study**

Giovanni Falisi, Carlo Di Paolo, Claudio Rastelli, Carlo Franceschini, Sofia Rastelli, Roberto Gatto and Gianluca Botticelli\*.

Healthcare 2021, 9, 175. <https://doi.org/10.3390/healthcare9020175>

Department of Life Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy;

[giovanni.falisi@univaq.it](mailto:giovanni.falisi@univaq.it) (G.F.); [claudio.rastelli@univaq.it](mailto:claudio.rastelli@univaq.it) (C.R.);

[sofiarastelli3@gmail.com](mailto:sofiarastelli3@gmail.com) (S.R.);

[roberto.gatto@univaq.it](mailto:roberto.gatto@univaq.it) (R.G.)

Department of Oral and Maxillo-Facial Sciences, "Sapienza" University of Rome, 00185 Rome, Italy;

[carlo.dipaolo@uniroma1.it](mailto:carlo.dipaolo@uniroma1.it) (C.D.P.); [franceschinicarlo93@gmail.com](mailto:franceschinicarlo93@gmail.com) (C.F.)

\* Correspondence: [gianluca.botticelli@graduate.univaq.it](mailto:gianluca.botticelli@graduate.univaq.it)

Lo scopo dello studio è valutare retrospettivamente il tasso di sopravvivenza della riabilitazione protesica full-arch a carico immediato su impianti ultrashorts in pazienti fragili (lunghezza 4 mm, 4 mm di diametro in zona premolare e canina e 4,5 mm di diametro nella zona molare, con torque di inserimento di 60 Nw e carico immediato).

Il successo della riabilitazione di un'edentulia si basa sulla stabilità primaria della fixture impiantare e sulla corretta progettazione della protesi, che dovrebbe seguire la masticazione dinamica del paziente, specialmente nella riabilitazione full-arch.

Pertanto, la costruzione di overdenture dovrebbe essere eseguita nel rispetto dello stato fisiologico del paziente, noto come la zona neutra, in modo che le forze masticatorie in occlusione ed in lateralità non inficino la stabilità degli impianti.

Diciannove pazienti sono stati valutati clinicamente e radiograficamente per 3 anni.

La maggioranza significativa dei pazienti al follow-up a 3 anni (T4) presentava una stabilità e protesi funzionale supportata da impianto, e il tasso di sopravvivenza degli impianti è stato dell'85%, con una perdita di 16 impianti su 114 impianti.

## MATERIALI E METODI

### Caratteristiche del paziente

Tra il 2015 e il 2017 presso il Dipartimento di Odontostomatologia dell'Università degli Studi dell'Aquila sono stati visitati circa 150 pazienti che necessitavano di una riabilitazione totale dell'arcata inferiore mediante una protesi implanto-supportata.

Al fine di ottenere una riabilitazione di successo, tutti i pazienti sono stati studiati attraverso il nostro nuovo protocollo clinico, che includeva come primo esame l'analisi gnatologica tramite RC-TMD (Research Criteria- Temporomandibular Disorders) per valutare lo stato funzionale stomatognatico.

### *Selezione del gruppo di studio*

#### Criteria di esclusione:

- pazienti che fumano più di 12 sigarette al giorno
- pazienti con fattori di rischio elevati
- pazienti in terapia con bifosfonati
- pazienti sottoposti a radioterapia della regione testa/collo nei 12 mesi precedenti
- pazienti con disfunzioni temporo-mandibolare e/o parafunzionali
- gravidanza
- scarsa igiene orale
- impossibilità di sottoporsi al protocollo di follow-up.

#### Criteria di inclusione:

- pazienti di età superiore ai 18 anni
- pazienti con edentulia totale inferiore
- pazienti da rendere edentuli a causa della grave compromissione degli elementi presenti
- atrofia mandibolare (cresta residua di 5 mm dal tetto del canale mandibolare)

Dal risultato della scheda anamnestica e dalla visita clinica tenuta, degli iniziali 150 potenziali candidati per il percorso riabilitativo, sono stati scelti 19 pazienti.

Dei 19 candidati, 11 erano di sesso maschile con età compresa tra i 62 ei 77 anni ed età media di 69,5; mentre 8 erano di sesso femminile con età compresa tra 61 e 71 anni ed un'età media di 66anni. Secondo l'ordinamento italiano n. 127 del 1996, questi pazienti sono definiti soggetti “fragili”, per la loro età, la loro condizione socio-economica e le loro condizioni di salute.

L' Internal Review Board ha approvato lo studio (n. 55/2018.19), e tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato.

Il campione è stato sottoposto ad esami anamnestici preventivi e successivamente ad imaging radiografico per la pianificazione della riabilitazione.

#### CARATTERISTICHE DELL'IMPIANTO

Impianti ultrashort Twinkon4, TEKKA, Global D (Fig. 1):

- lega di titanio di grado 5 (TiAl6V4)
- superficie sabbiata e trattata con doppia mordenzatura
- rugosità superficiale di 1–2 micron
  
- Lunghezza 4 mm
- Diametro 4 mm (zona premolare e canina)
- Diametro 4,5 mm (zona molare)
- Coppia di inserimento di 60 Nw).





**Fig. 1** Impianto Twinkon4, TEKKA, Global D

## PROGETTO PROTESICO

- Rilevamento impronte analogiche alginato delle arcate dentarie (Kromopan Lascod s.p.a)
- Creazione della base di articolazione con rilevazione dello spazio neutro e della dimensione verticale.

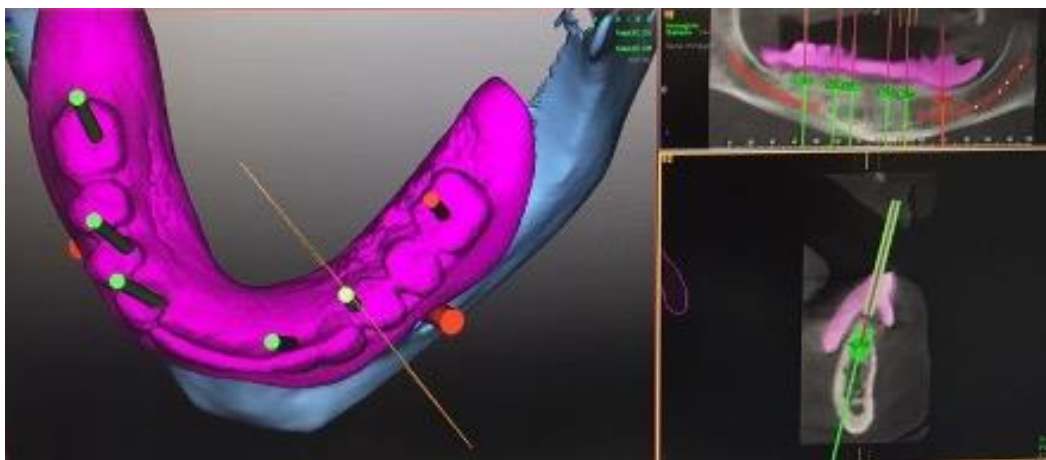
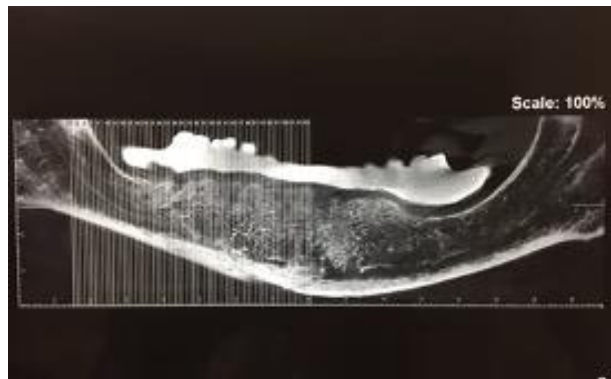
La metodica utilizzata ha previsto l'utilizzo della stimolazione TENS - Trans Cutaneous Electrical Nerve Stimulation (J5 Myomonitor® TENS - Myotronics-Noromed, Inc., Tukwila, WA, USA) con elettrodi (Myotrode SG Electrodes®, Myotronics-Noromed, Inc., Tukwila, WA, USA). È stata utilizzata la resina Myoprint (Sapphire Resin, Myoprint) per la rilevazione intraorale dei parametri di occlusione (Fig. 2).



**Fig. 2** Stimolazione TENS e rilevazione spazio neutro con resina Myoprint

Successivamente è stata realizzata una protesi convenzionale ed un suo duplicato in resina baritata per eseguire il cone beam 3D.

È stato effettuato lo studio dei file DICOM attraverso il software di progettazione 3shape Implant Studio per pianificare il posizionamento di ogni singolo impianto e creare successivamente creare una guida chirurgica posizionale (Fig. 3).



**Fig. 3** Protesi baritata per l'esecuzione della Cone Beam e successiva pianificazione digale

La posizione di ogni singolo impianto è stata guidata da una valutazione gnatologica funzionale del paziente in relazione a fattori prettamente protesici come la distribuzione del carico oclusale e lo spazio neutro (è lo spazio in cui si trova la risultante della forza dei muscoli masticatori, lingua, e guance è uguale a zero).

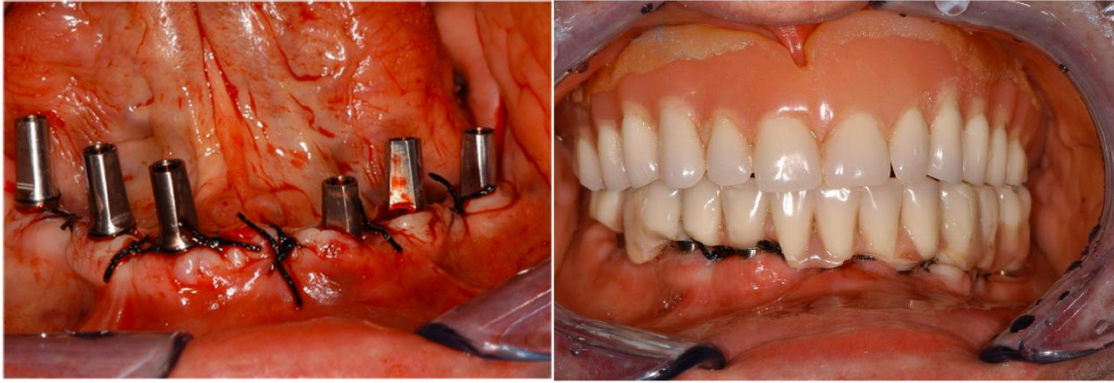
## PROTOCOLLO CHIRURGICO

- Terapia antibiotica (2 g di amoxicillina 1 h prima l'intervento e poi 1 g ogni 12 h per 5 giorni)
  - Disinfezione della superficie periorale preintervento con iodio povidone (10% Betadine),
  - Sciacquo intraorale con clorexidina allo 0,2% per 60 s.
  - L'anestesia loco-regionale con articaina al 4% epinefrina 1:100.000 (CITOCARTIN "100" Molteni Dental).
- 
- Posizionamento di una guida chirurgica posizionale (Fig. 4)
  - Incisione con bisturi punch in mucosa crestale
  - Incisione crestale a tutto spessore per scheletrizzare l'osso mandibolare
  - Preparazione del sito implantare con frese chirurgiche dedicate a diametro crescente
  - Inserimento impianti ultrashort
  - Sutura mucosa con punti staccati a X

A tutti i pazienti è stata applicata una protesi provvisoria a carico immediato, realizzando spazi perimplantari che consentissero al paziente facili procedure di igiene orale domiciliare (Fig. 5)



**Fig. 4** Guida chirurgica posizionale per il posizionamento implantare

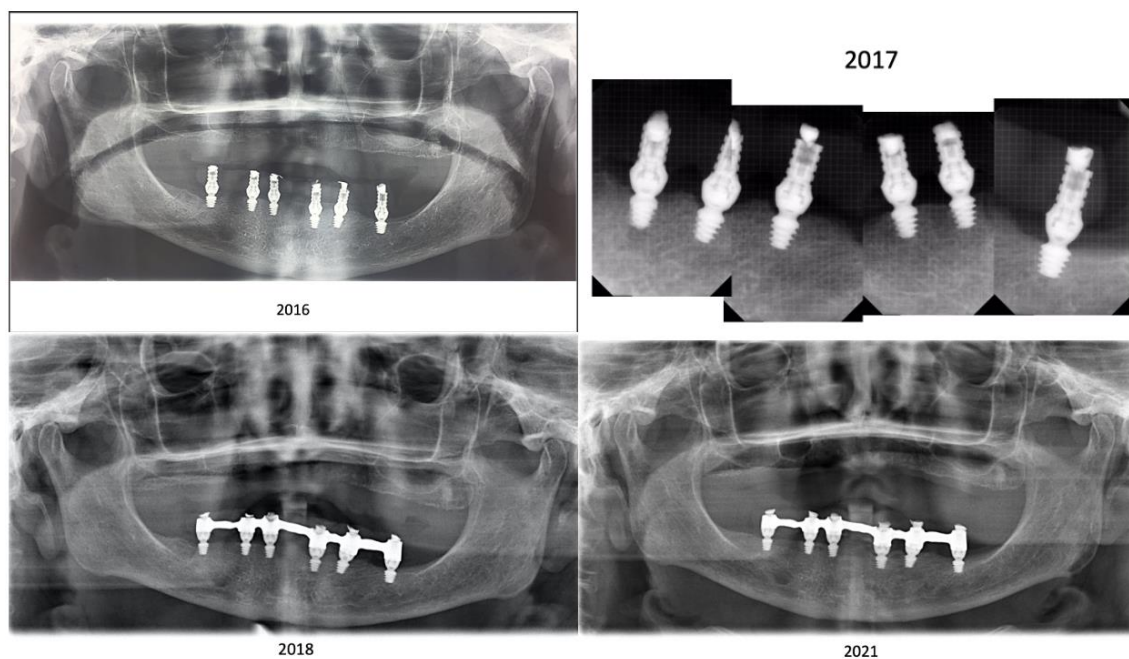


**Fig. 5** Protesi full arch provvisoria dell'arcata inferiore avvitata su abutment provvisori

## PROTESI DEFINITIVA E FOLLOW UP RADIOGRAFICO



**Fig. 6** Protesi definitiva arcata inferiore



**Fig. 7** Follow up radiografici

#### ANALISI STATISTICA

L'esito primario era il numero di pazienti che, al follow-up di 3 anni, avevano una protesi stabile supportata da almeno quattro impianti, valutata mediante test chi-quadrato.

L'outcome secondario era la sopravvivenza dell'impianto a T1, T2 e T3, valutata statisticamente utilizzando il test esatto di Fisher, e l'endpoint era il tasso di sopravvivenza degli impianti a T4.

Eventuali differenze statisticamente significative sono state considerate significative con un valore  $p < 0,05$ .

#### RISULTATI

- 114 impianti TwinKon 4 posizionati
- 38 impianti TwinKon 4, di diametro di 4,5 mm, posizionati nella zona molare 3.6 e 4.6
- 76 impianti TwinKon 4, di diametro 4 mm, posizionati nella zona del premolare-canino

19 pazienti sono stati inclusi nello studio retrospettivo, 11 maschi e 8 femmine, con un'età compresa tra 64 e 77 anni.

Gli impianti sono stati per lo più persi 1 settimana dopo il carico e al quarto mese di follow-up.

#### RISULTATI DEI RISULTATI PRIMARI

Diciotto pazienti al T4 presentavano una protesi stabile supportata da impianti. COME mostrato nella Tabella 1, il test chi-quadrato ha mostrato una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Primary Outcome: Success of the Prosthesis			
Prosthesis Outcome	Frequency (N)	Percentage (%)	p-Value
Successful prosthesis	18	5.26	<0.05
Unsuccessful prosthesis	1	94.73	

**Tabella 1** La maggioranza significativa dei pazienti al follow-up di 3 anni presentava un tasso stabile e protesi funzionale supportata da impianto. Il test del chi-quadrato ha mostrato il significativo successo del protocollo proposto.

#### RISULTATI DEGLI ESITI SECONDARI

Il test esatto di Fisher applicato per determinare l'occorrenza della perdita dell'impianto nel punto considerato i periodi di follow-up (T1, T2, T3) hanno mostrato una differenza statisticamente significativa (**Tabella 2**).

Implant Loss Occurrence	T1 (1 Week)	T2 (4 Months)	T3 (12 Months)
Loss	3 (15.79%)	7 (36.84%)	0 (0)
No Loss	16 (84.21%)	12 (83.16%)	19 (100%)

**Tabella 2** Il test di Fisher è risultato significativo con un p-value  $< 0,05$  per quanto riguarda il tempo di occorrenza della perdita dell'impianto.

#### CONCLUSIONE FINALE

Al T4, il tasso di sopravvivenza degli impianti era dell'85%, con una perdita di 16 impianti da a totale di 114 impianti.

Il follow-up retrospettivo dei pazienti sottoposti a riabilitazione full-arch con gli impianti ultrashort ha mostrato come gli intervalli temporali critici della riabilitazione siano la prima settimana ed i 4 mesi successivi all'inserimento dell'impianto e il relativo carico protesico, come riportato anche da dati in letteratura.

Nel complesso, l'insuccesso della riabilitazione non è stato frequente, e sostanzialmente solo uno paziente non ha potuto fare affidamento su questo tipo di riabilitazione protesica. La riabilitazione full arch richiede un'attenta pianificazione ed un approccio multidisciplinare in campo odontoiatrico, proprio perché il cavo orale, nelle sue componenti dure e molli, è coinvolto non solo in funzioni statiche ma anche dinamiche nel tempo e nello spazio, come i processi di masticazione, fonazione, respirazione. La perdita della dimensione verticale modifica la funzionalità dell'organo masticatorio, ed individuare la zona neutra potrebbe essere difficile.

Entro i limiti del presente studio, per quanto riguarda la dimensione del campione e l'osservazione natura dello studio, la riabilitazione full-arch a carico immediato su ultrashort ha mostrato buoni risultati con poche complicanze postoperatorie e relative basse costo biologico.

Futuri studi prospettici e studi clinici randomizzati con un campione più ampio sono necessari per valutare il tasso di sopravvivenza della riabilitazione full-arch su impianti short e ultrashort a carico immediato.

## CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio suggeriscono l'adeguata prestazione clinica degli impianti corti dopo 3 anni di carico immediato. Pertanto, gli impianti ultrashort da 4 mm con un diametro di 4 e 4,5 mm potrebbero rappresentare una buona alternativa per riabilitare mascelle edentule atrofiche o ganasce con elementi residui che non possono essere utilizzati come fonte di ancoraggio.



#### **4.7 ULTRASHORT IMPLANT IN THE UPPER JAW, AN ALTERNATIVE THERAPEUTIC PROCEDURE AFTER THE FAILURE OF THE SINUS LIFT: A CASE REPORT**

Botticelli G, Calabria E, Severino M, Foffo G, Petrelli P, Galli M, Calabria E, Giudice A, Gatto R, Falisi G.

Annali di Stomatologia 2020; XI (1-4): 28-32

Department of Life Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, 67100, L'Aquila, Italy

Department of Neuroscience, Reproductive Sciences and Dentistry, University of Naples Federico II, Naples, Italy

Department of Innovative Technologies in Medicine & Dentistry, University of Chieti—Pescara 'Gabriele D'Annunzio', 66100 Chieti, Italy

Department of Oral and Maxillofacial Sciences, University of Rome La Sapienza, Rome, Italy

Department of Health Sciences, School of Dentistry, University of Catanzaro "Magna Grecia", Catanzaro, Italy

La riabilitazione implanto-protetica dei settori posteriori del mascellare superiore, in condizioni di atrofia ossea, può rappresentare per il clinico una procedura molto complessa non solo a causa della esigua quantità di osso alveolare ma anche a causa della pneumatizzazione del seno mascellare, che riduce ancora di più la quantità di osso disponibile.

Le tecniche chirurgiche di rigenerazione ossea, il grande rialzo di seno mascellare o il posizionamento di impianti zigomatici/pteroidei, che permetterebbero l'inserimento di impianti "standard", sicuramente rappresentano valide alternative terapeutiche ma hanno il principale svantaggio di essere tecniche invasive e per alcune di esse con prognosi non predicibile.

Secondo Misch, nel caso di una riabilitazione implantare del mascellare posteriore atrofico, con larghezza ossea < 5 mm e categoria SA4, la procedura chirurgica consigliata è l'aumento del volume osseo disponibile tramite grande rialzo di seno mascellare con approccio laterale seguito dal posizionamento di fixture implantari standard, ad avvenuta integrazione dell'innesto.

Le complicazioni della suddetta procedura sono:

- perforazione della membrana di Schneider (25,7%)
- rino-sinusite (4,2%-8,4%)
- esposizione dell'innesto osseo (3,1%)
- perdita dell'innesto (1,6%)

Un altro approccio nel caso dell'atrofia mascellare sta usando impianti zigomatici.

Tuttavia, gli studi in letteratura sugli zigomatici hanno evidenziato un numero maggiore di complicazioni rispetto al tradizionale rialzo di seno mascellare.

Il fallimento delle suddette procedure può impedire una successiva riabilitazione implanto-supportata.

In questo scenario clinico, l'utilizzo di impianti shorts (5-8 mm) ed ultrashorts (< 5mm) rappresenta una soluzione terapeutica molto valida caratterizzata da un numero di accessi chirurgici ridotto rispetto alle tecniche tradizionali e soprattutto minore invasività e disagi post operatori.

#### CASO CLINICO

**La paziente si presenta alla nostra osservazione con una marcata atrofia del settore posteriore del mascellare sinistro, esito dell'estrazione dell'elemento dentale 2.6 e di un successivo fallimento di un grande rialzo di seno mascellare con approccio laterale. La paziente è stata riabilitata con un impianto ultrashort da 3mm associato a piccolo rialzo di seno per via crestale, con un follow up di 36 mesi.**

- Paziente di sesso femminile con EDENTULIA SINGOLA SUPERIORE SINISTRA ZONA 2.6
- 47 anni
- fumatrice

## STORIA CLINICA

L'OPT della paziente mostra l'elemento 2.6, sottoposto precedentemente a terapia endodontica, con una frattura verticale e che quindi deve essere estratto (Fig. 1).



**Fig. 1** OPT mostra l'elemento 2.6, sottoposto a terapia endodontica, con una frattura verticale

La paziente ha riferito che circa quattro mesi dopo l'estrazione del dente, si è sottoposta a un intervento di grande rialzo del seno mascellare sx, ad approccio laterale ed inserimento di biomateriale, per aumentare la disponibilità ossea al fine di inserire un impianto "standard".

Tuttavia, a due settimane dell'intervento la paziente ha sviluppato una sinusite acuta del seno mascella sx come complicanza dell'atto chirurgico. Tutto questo ha richiesto la rimozione del materiale da innesto precedentemente inserito nel seno mascellare.

Dopo 18 mesi, la situazione clinica mostra un grado di atrofia marcata (< 5 mm - categoria SA4), (Fig. 2).



**Fig. 2** OPT mostra severa atrofia mascellare post fallimento rialzo di seno mascellare

La paziente, alla quale era stato proposto un secondo intervento di grande rialzo di seno mascellare, ha cercato un'alternativa terapeutica meno invasiva.

Poiché l'altezza residua dell'osso mascellare misurava 3 mm, abbiamo suggerito di posizionare un impianto ultrashorts in associazione al piccolo rialzo del seno mascellare sx per via crestale.

Nella procedura chirurgica abbiamo utilizzando lo stesso impianto nella fase di compattazione dell'osso residuo senza innestare biomateriale.

### PROTOCOLLO CHIRURGICO

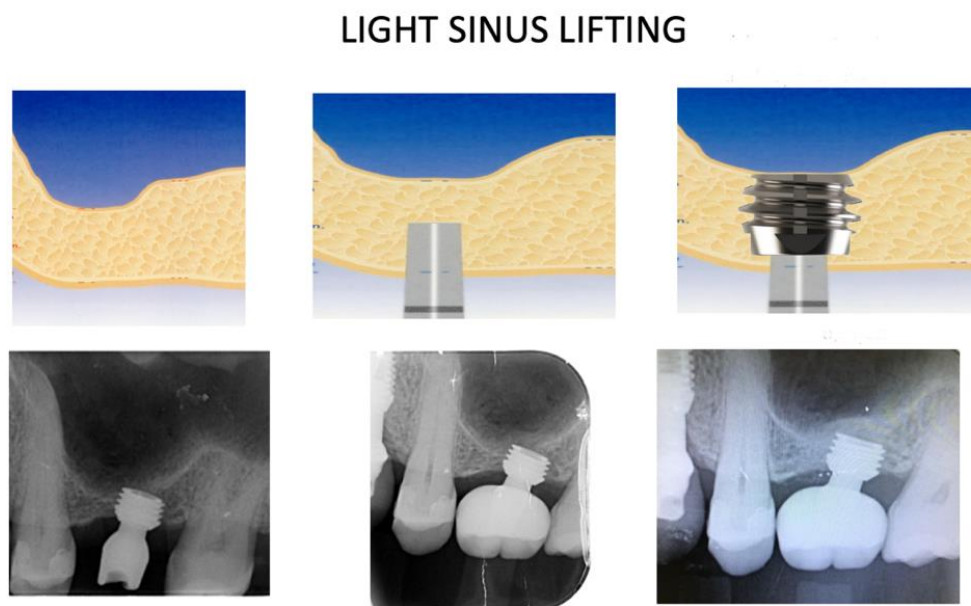
Per riabilitare la sede atrofica mascellare abbiamo scelto un impianto ultrashorts di 3 mm di lunghezza e 5,1 mm di diametro. L'impianto è stato realizzato in titanio grado 4, con superficie sabbiata e sottoposta a mordensatura acidata. L'impianto è caratterizzato da una connessione conometrica di 4° grado, a sezione tubolare completa, cavo all'interno (IM Maco, Maco International).

Questo impianto è caratterizzato da un piatto, autofilettante e la porzione apicale con plateau.

La piattaforma coronale è inclinata ed ha sezione trapezoidale per aumentare la superficie di contatto con l'osso alveolare. L'impianto-moncone presenta un aspetto transmucoso lunghezza di 3mm.

- Profilassi antibiotica 2 gr/die di amoxicillina per 5 gg totali

- Disinfezione orale preoperatoria con clorexidina (soluzione allo 0,2% per un minuto)
  - Anestesia locale plessica (OPTOCaIN®, 20 mg/m con adrenalina 1:80.000. Molteni Dental— Italia)
1. Lembo mucoperiosteo a spessore totale
  2. Fresa lanceolata, mantenendo intatta la corticale del pavimento del seno mascellare
  3. Sequenza di frese chirurgiche fino a diametro corretto ma sito sottopreparato in lunghezza
  4. Inserimento di un pellet di collagene equino (Congress - Smith&Nephew)
  5. Posizionamento ed avvitaamento dell'impianto nel sito edentulo determinando la frattura a legno verde del pavimento del seno mascellare (Fig. 3)
  6. Sutura VICRYL TM - Ethicon (calibro: 4/0, colore: viola, forma: cilindrica, lunghezza ago: 17,4 mm, finezza: 21).



**Fig. 3** rappresentazione grafica e radiografica dell'intervento di light sinus lifting ed inserimento contestuale di impianto ultrashorts (3 mm X 5,1 mm)

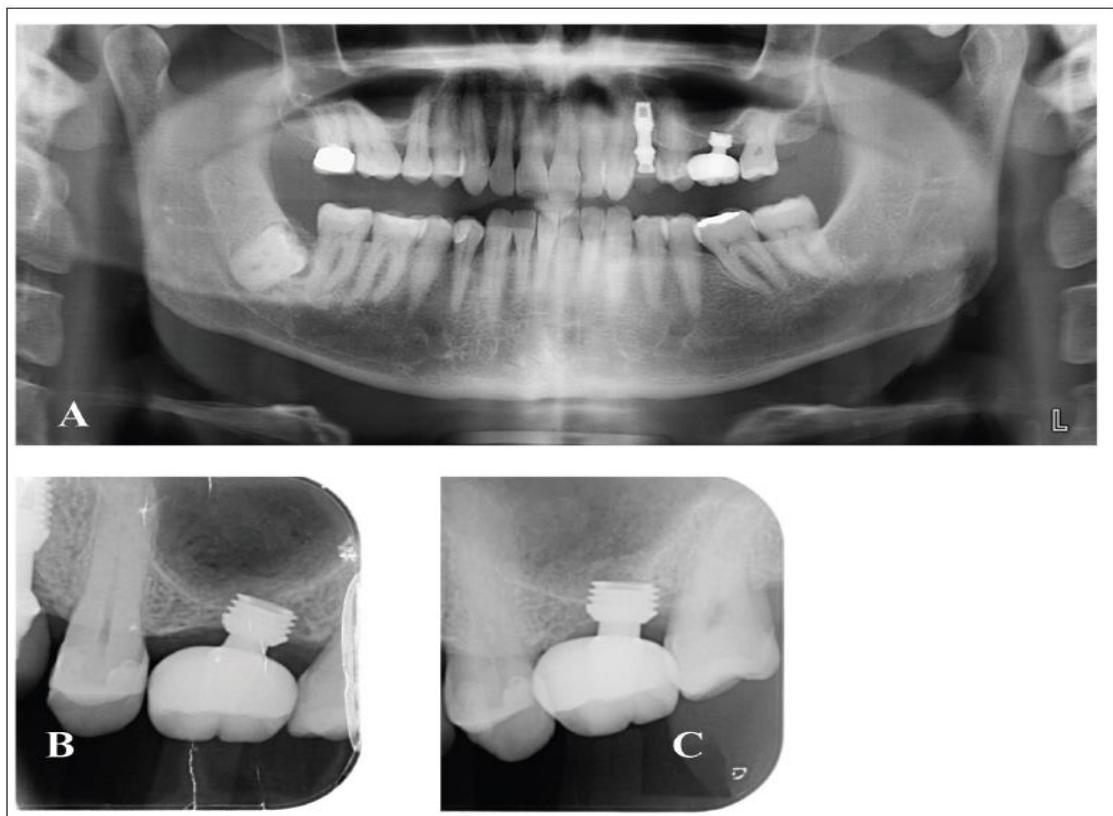
Le indicazioni postoperatorie per paziente comprendevano la terapia antibiotica come indicato, l'uso farmaci antinfiammatori non steroidei al bisogno e soprattutto l'assunzione di una dieta liquida per tre giorni. Inoltre alla paziente era stato consigliato l'uso di

clorexidina spray 0,2% per quattro giorni, detersione con perossido di idrogeno al 10% utilizzando a garza idrofila sterile da passare sulle suture.

Dopo circa quattro mesi dalla prima operazione, la seconda procedura chirurgica è stata eseguita per esporre la testa dell'impianto e rimuovere la vite di guarigione. Contestualmente è stato applicato sulla fixture un moncone protesico di grado 5 e una corona provvisoria in resina acrilica.

Dopo due mesi abbiamo consegnato la corona definitiva in zirconio stratificato in modalità "cementata".

Il paziente ha partecipato a un follow-up clinico due volte l'anno come parte del suo programma di igiene orale professionale di routine. Il follow-up radiografico a 12 e 36 mesi dalla funzionalizzazione dell'impianto mostra una buona osteointegrazione della fixture (Fig. 4).



**Fig. 4** OPT finale e RX endorali follow up 12 e 36 mesi

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Al-Hashedi AA, Taiyeb Ali TB, Yunus N. Short dental implants: an emerging concept in implant treatment. *Quintessence Int.* 2014;45:499–514.
2. Annibali S, Cristalli MP, Dell’Aquila D, Bignozzi I, La Monaca G, Pilloni A. Short dental implants: a systematic review. *J Dent Res.* 2012;91:25–32.
3. Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Kerstin E, Feldmann H. AstraTech and Brånemark system implants: A 5-year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:413–420.
4. Barboza EP, Caula AL, Carvalho WR. Crestal bone loss around submerged and exposed unloaded dental implants: A radiographic and microbiological descriptive study. *Implant Dent* 2002;11:162–169.
5. Bernard J e Coll. Intérêt de l’utilisation d’implants ITI de faible longueur dans les secteurs postérieurs: résultats d’une étude clinique à 3 ans. *Médecine Buccale, Chirurgie Buccale.* (1995) 11–18.
6. Bernardi S, Bianchi S, Botticelli G, et al. Scanning electron microscopy and microbiological approaches for the evaluation of salivary microorganisms behaviour on anatase titanium surfaces: in vitro study. *Morphologie.* 2018;102(336):1–6.
7. Brägger U, Karoussis I, Persson R, Pjetursson B, Salvi G, Lang N. Technical and biological complications/failures with single crowns and fixed partial dentures on implants: a 10-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2005. Cawood JI, Howell RA. Reconstructive pre-prosthetic surgery I. Anatomical considerations. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 20: 75-82.
8. Bratu E, Chan H-L, Mihali S, et al. Implant survival rate and marginal bone loss of 6-mm short implants: a 2-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29:1425–1428.
9. Callan DP, O’Mahony A, Cobb CM. Loss of crestal bone around dental implants: A retrospective study. *Implant Dent* 1998;7:258–266.
10. Carr AB, Beals DW, Larsen PE. Reverse-torque failure of screwshaped implants in baboons after 6 months of healing. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:598–603.
11. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988 Aug; 17(4):232-6.
12. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24 (Suppl): 237-259.
13. Chiapasco M. *Manuale illustrato di chirurgia orale.* Masson 2002

14. Clementini M, Morlupi A, Agrestini C, Barlattani A. Immediate versus delayed positioning of dental implants in guided bone regeneration or onlay graft regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2013; 42:643-650.
15. Das Neves FD, Fones D, Bernardes SR, do Prado CJ, Fernandes Neto AJ. Short implants: an analysis of longitudinal studies. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21:86–93.
16. Del Fabbro M, Wallace SS, Testori T. Long-term implant survival in the grafted maxillary sinus: a systematic review. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33(6): 773-83.
17. Deporter DA e Coll. Managing the posterior mandible of partially edentulous patients with short,porous-surfaced dental implants: early data from a clinical trial.*International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* (2001) 16: 653-658.
18. Deporter DA e Coll. Simplifying management of the posterior maxilla using short, porous-sufaced dental implants and simultaneous indirect sinus elevation.*International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry.* (2000) 20:477–485.
19. Der G, Everitt B. *Essential Statistics Using SAS University Edition.* 1<sup>st</sup> ed. Cary, NC: SAS Institute Inc; 2015.
20. D’Ercole S, Tripodi D, Marzo G, et al. Microleakage of bacteria in different implant-abutment assemblies: an in vitro study. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2015;13:e174–e180.
21. Di Angelo L, Di Stefano P, Bernardi S, Continenza MA. A new computational method for automatic dental measurement: the case of maxillary central incisor. *Comput Biol Med.* 2016;70:202–209.
22. Draenert FG, Kammerer PW, Berthold M, Neff A. Complications with allogeneic, cancellous bone blocks in vertical alveolar ridge augmentation: prospective clinical case study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:e31–e43.
23. Duyck J, Naert IE, Van Oosterwyck H, e Coll. Biomechanics of oral implants: A review of the literature.*Technol Health Care* 1997;5:253–273.
24. Esposito M, Barausse C, Pistilli R, Sammartino G, Grandi G, Felice P. Short implants versus bone augmentation for placing longer implants in atrophic maxillae: one-year post-loading results of a pilot randomized controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2015;8:257–268.
25. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental



- implants: a Cochrane systematic review. In: Evidence- Based Practice: Toward Optimizing Clinical Outcomes. New York, NY: Springer; 2010:195–218.
26. Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): 1-26.
  27. Esposito M, Pistilli R, Barausse C, Felice P. Three-year results from a randomised controlled trial comparing prostheses supported by 5-mm long implants or by longer implants in augmented bone in posterior atrophic edentulous jaws. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7:383–395.
  28. Fantozzi G, Leuter C, Bernardi S, Nardi GM, Continenza MA. Analysis of the root morphology of European anterior teeth. *Ital J Anat Embryol.* 2013; 118:78–91.
  29. Felice P, Cannizzaro G, Barausse C, Pistilli R, Esposito M, Cannizzaro G. Short implants versus longer implants in vertically augmented posterior mandibles: a randomised controlled trial with 5-year after loading follow-up. *Eur J Oral Implant.* 2014;7:359–369.
  30. Felice P, Cannizzaro G, Checchi V, et al. Vertical bone augmentation versus 7-mm-long implants in posterior atrophic mandibles: results of a randomised controlled clinical trial of up to 4 months after loading. *Eur J Oral Implantol.* 2009;2:7–20.
  31. Felice P, Piana L, Checchi L, Corvino V, Nannmark U, Piattelli M. Vertical ridge augmentation of an atrophic posterior mandible with an inlay technique and cancellous equine bone block: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33:159–166.
  32. Friberg B e Coll. Long-term follow-up severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Branemark implants. *Clinical Implant Dentistry & Related Research* (2000) 2:184–189.
  33. Fugazzotto PA et al Success and failure rates of 9 mm or shorter implants in the replacement of missing maxillary molars when restored with individual crown: preliminary results 0 to 84 months in function.A retrospective study. *Journal of Periodontology* (2004) 75:327–332.
  34. Gabriel AC. Some anatomical features of the mandible. *J Anat.* 1958 Oct;92(4):580-6.
  35. Gherlone E, Paracchini L. Distribuzione degli sforzi in impianti dentali. *Il Dentista Moderno* 1999;9.

36. Goené R e Coll. Performance of short implants in partial restorations: 3-year follow-up of Osseotite implants. *Implants Dentistry* (2005) 14:274–280.
37. Grant B-T N, Pancko FX, Kraut RA. Outcomes of placing short dental implants in the posterior mandible: A retrospective study of 124 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 713-717.
38. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964;68:7–13.
39. Griffin T.J e Coll. The use of short, wide implants in posterior areas with reduced bone height: a retrospective investigation. *Journal of Prosthetic Dentistry* (2004) 92:139 – 144.
40. Harris D, Horner K, Groö ndahl K, et al. E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry 2011. A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration at the Medical University of Warsaw. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:1243–1253.
41. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Cochran DL. Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 2000;71:1412–1424.
42. Isidor F. Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:1–9.
43. Isidor F. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:143–152.
44. Laino L, Iezzi G, Piattelli A, Lo Muzio L, Ciccio` M. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with sandwich technique: bone block from the chin area versus corticocancellous bone block allograft—clinical and histological prospective randomized controlled study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:982104.
45. Lambrecht JT, Filippi A, Kunzel AR, Schiel HJ. Long-term evaluation of submerged and nonsubmerged ITI solidscrew titanium implants: A 10-year life table analysis of 468 implants. *J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:826–834.
46. Lambrecht JT. Intraoral piezo-surgery [in French, German]. *Schweizer Monatsschr Zahnmed.* 2004;114:28–36.
47. Lang, P. Wilson N, Corbet TG. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2000.
48. Lee S-A, Lee C-T, Fu MM, Elmisalati W, Chuang S-K. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for the management of limited vertical height

- in the posterior region: short implants (5 to 8mm) vs longer implants (.8 mm) in vertically augmented sites. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29:1085–1097.
49. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. editors. *Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Quintessence , Chicago 1985;199-209.
  50. Malchiodi L. Le atrofie mascellari : tecniche chirurgiche in implantologia Misch CE, Judy KW. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implantol*.1987; 4(2):7-13.
  51. Mills EJ, Chan A-W, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials*. 2009;10:27.
  52. Misch CE. Bone classification, training keys to implant success. *Dent Today*.1989 May; 8(4):39-44.
  53. Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry*, Mosby 2008.
  54. Nedir R e Coll. A 7-year life table analysis from a prospective study on ITI implants with special emphasis on the use of short implants. Result from a private practice.*Clinical Oral Implant Researches* (2004) 15:150–157.
  55. Nikolovska J, Petrovski D, Petricevic N, Kapusevska B, Korunoska- Stevkovska V. Overdentures on implants for better quality of life among the fully edentulous patients—case reports. *Pril (Makedonska Akad na Nauki Umet Oddelenie za Med Nauk)*. 2015;36:225–234.
  56. Nisand D, Picard N, Rocchietta I. Short implants compared to implants in vertically augmented bone: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26:170–179.
  57. Perelli M, Abundo R, Corrente G, Saccone C. Short (5 and 7 mm long) porous implant in the posterior atrophic mandibole: a 5-year report of a prospective study. *Eur J Oral Implantol* 2011; 4(4): 363-8.
  58. Pistilli R., Felice P. *Anatomia e chirurgia del cavo orale*. Editore: EditaliaMedica 2020.
  59. Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D. Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Brånemark system. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:104–111.
  60. Rutar, Lang A, Buser NP, Burgin D, Mombelli W. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue condition. *Clin Oral Implants Res*,2001

61. Schettler D, Holtermann W. Clinical and experimental results of a sandwich-technique for mandibular alveolar ridge augmentation. *J Maxillofac Surg.* 1977;5:199–202.
62. Seibert JS. Treatment of moderate localized alveolar ridge defects. Preventive and reconstructive concepts in therapy. *Dent Clin North Am.* 1993 Apr; 37(2):265-80.
63. Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation: a retrospective study on 123 implants with 1-5 year followup. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:35–45.
64. Srinivasan M, Vazquez L, Rieder P, Moraguez O, Bernard JP, Belser UC. Survival rates of short (6 mm) micro-rough surface implants: a review of literature and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25:539–545.
65. Stellingsma C e Coll. Use of short endosseous implants and an overdenture in the extremely resorbed mandible: a five-year retrospective study. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* (2000) 58:382–387.
66. Tawill G e Coll. Clinical evaluation of short, machined-surface implants followed for 12 to 92 months. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* (2003)18: 894 – 901.
67. Ten Bruggenkate CM e Coll. Short (6mm) nonsubmerged dental implants: results of a multicenter clinical control trial of 1 to 7 years. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* (1998) 13:791–798.
68. Texeira ER e Coll. Clinical application of short hydroxylapatite- coated dental implants to the posterior mandible: a five-year survival study. *Journal of Prosthetic Dentistry* (1997) 78:166–171.

## BIBLIOGRAFIA

### **Ultrashort Implants, Alternative Prosthetic Rehabilitation in Mandibular Atrophies in Fragile Subjects: A Retrospective Study**

1. AlZarea, B.K. Oral health related quality-of-life outcomes of partially edentulous patients treated with implant-supported single crowns or fixed partial dentures. *J. Clin. Exp. Dent.* 2017, 9, e666–e671. [CrossRef] [PubMed]
2. Barndt, P.; Zhang, H.; Liu, F. Immediate loading: From biology to biomechanics. Report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the American Academy of Fixed Prosthodontics. *J. Prosthet. Dent.* 2015, 113, 96–107. [CrossRef]
3. Bernardi, S.; Gatto, R.; Severino, M.; Botticelli, G.; Caruso, S.; Rastelli, C.; Lupi, E.; Roias, A.Q.; Iacomino, E.; Falisi, G.; Short Versus Longer Implants in Mandibular Alveolar Ridge Augmented Using Osteogenic Distraction: One-Year Follow-up of a Randomized Split-Mouth Trial. *J. Oral Implant.* 2018, 44, 184–191. [CrossRef] [PubMed]
4. Bernardi, S.; Mummolo, S.; Ciavarelli, L.M.; Vigni, M.L.; Continenza, M.A.; Marzo, G. Cone beam computed tomography investigation about the antral artery anastomosis in a center of Italy population. *Folia Morphol.* 2016, 75, 149–153. [CrossRef]
5. Bolle, C.; Felice, P.; Barausse, C.; Pistilli, V.; Trullenque-Eriksson, A.; Esposito, M. 4 mm long vs longer implants in augmented bone in posterior atrophic jaws: 1-year post-loading results from a multicentre randomised controlled trial. *Eur. J. Oral Implantol.* 2018, 11, 31-47.
6. Cicconetti, A.; Passaretti, A.; Rastelli, C.; Rastelli, E.; Falisi, G. Innovations in oral and maxillofacial surgery: Biomimetics meets physiology. *J. Biol. Regul. Homeost Agents* 2019, 33, 1609–1613. [PubMed]
7. Elias, D.; Valerio, C.; De Oliveira, D.; Manzi, F.; Zenóbio, E.; Seraidarian, P. Evaluation of Different Heights of Prosthetic Crowns Supported by an Ultra-Short Implant Using Three-Dimensional Finite Element Analysis. *Int. J. Prosthodont.* 2020, 33, 81–90. [CrossRef]
8. Esposito, M.; Barausse, C.; Pistilli, R.; Checchi, V.; Diazzi, M.; Gatto, M.R.; Felice, P. Posterior jaws rehabilitated with partial prostheses supported by 4.0 x 4.0 mm or

- by longer implants: Four-month post-loading data from a randomised controlled trial. *Eur. J. Oral Implant.* 2015, 8, 221–230.
9. Ewers, R. The incisal foramen as a means of insertion for one of three ultra-short implants to support a prosthesis for a severely atrophic maxilla—A short-term report. *Heliyon* 2018, 4, e01034. [CrossRef] [PubMed]
  10. Falisi, G.; Bernardi, S.; Rastelli, C.; Pietropaoli, D.; De Angelis, F.; Frascaria, M.; Di Paolo, C. “All on short” prosthetic-implant supported rehabilitations. *Oral Implantol.* 2017, 10, 477–487. [CrossRef] [PubMed]
  11. Falisi, G.; Severino, M.; Rastelli, C.; Bernardi, S.; Caruso, S.; Galli, M.; Lamazza, L.; Di Paolo, C. The effects of surgical preparation techniques and implant macro-geometry on primary stability: An in vitro study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2017, 22, e201–e206. [CrossRef]
  12. Felice, P.; Karaban, M.; Pistilli, R.; Bellini, P.; Bonifazi, L.; Barausse, C. Minimally invasive rehabilitation of a severely atrophic and fully edentulous maxilla using 4-mm-ultrashort implants: A case report with 1-year follow-up. *Oral Maxillofac. Surg. Cases* 2020,6, 100176. [CrossRef]
  13. Felice, P.; Barausse, C.; Pistilli, V.; Piattelli, M.; Ippolito, D.R.; Esposito, M. Posterior atrophic jaws rehabilitated with prostheses supported by 6 mm long 4 mm wide implants or by longer implants in augmented bone. 3-year post-loading results from a randomised controlled trial. *Eur. J. Oral Implant.* 2018, 11, 175–187. *Healthcare* 2021, 9, 175 9 of 9.
  14. Frascaria, M.; Pietropaoli, D.; Casinelli, M.; Cattaneo, R.; Ortu, E.; Monaco, A. Neutral zone recording in computer-guided implant prosthesis: A new digital neuromuscular approach. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2019, 5, 670–676. [CrossRef]
  15. Jung, R.E.; Al-Nawas, B.; Araujo, M.; Avila-Ortiz, G.; Barter, S.; Brodala, N.; Chappuis, V.; Chen, B.; De Souza, A.; Almeida, R.F.; et al. Group 1 ITI Consensus Report: The influence of implant length and design and medications on clinical and patient-reported outcomes. *Clin. Oral Implant. Res.* 2018, 29, 69–77. [CrossRef] [PubMed]
  16. Lollobrigida, M.; Maritato, M.; Bozzuto, G.; Formisano, G.; Molinari, A.; De Biase, A. Biomimetic Implant Surface Functionalization with Liquid L-PRF Products: In Vitro Study. *Biomed. Res. Int.* 2018, 8, 9031435. [CrossRef]

17. Perelli, M.; Abundo, R.; Corrente, G.; Saccone, C. Short (5 and 7 mm long) porous implants in the posterior atrophic maxilla: A 5-year report of a prospective single-cohort study. *Eur. J. Oral Implant.* 2012, 5, 265–272.
18. Pistilli, R.; Barausse, C.; Gasparro, R.; Berti, C.; Felice, P. Minimally Invasive Fixed Rehabilitation of a Totally Edentulous Severely Atrophic Mandible with 4-mm Ultrashort Immediately Loaded Implants: A Case Report. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* 2020, 40, 549–559. [CrossRef] [PubMed]
19. Porwal, A.; Sasaki, K. Current status of the neutral zone: A literature review. *J. Prosthet. Dent.* 2013, 109, 129–134. [CrossRef]
20. Rossi, F.; Botticelli, D.; Cesaretti, G.; De Santis, E.; Storelli, S.; Lang, N.P. Use of short implants (6 mm) in a single-tooth replacement: A 5-year follow-up prospective randomized controlled multicenter clinical study. *Clin. Oral Implant. Res.* 2016, 27, 458–464.
21. Sgolastra, F.; Petrucci, A.; Severino, M.; Gatto, R.; Monaco, A. Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Implant. Res.* 2015, 26, e62–e67. [CrossRef] [PubMed]
22. Sierra-Sánchez, J.-L.; García-Sala-Bonmatí, F.; Martínez-González, A.; García-Dalmau, C.; Mañes-Ferrer, J.-F.; Brotons-Oliver, A. Predictability of short implants (<10 mm) as a treatment option for the rehabilitation of atrophic maxillae. A systematic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2016, 21, e392–e402. [CrossRef]
23. Srinivasan, M.; Vazquez, L.; Rieder, P.; Moraguez, O.; Bernard, J.-P.; Belser, U.C. Survival rates of short (6 mm) micro-rough surface implants: A review of literature and meta-analysis. *Clin. Oral Implant. Res.* 2013, 25, 539–545. [CrossRef] [PubMed]
24. Tettamanti, L.; Andrisani, C.; Bassi, M.A.; Vinci, R.; Silvestre-Rangil, J.; Tagliabue, A. Immediate loading implants: Review of the critical aspects. *Oral Implantol.* 2017, 10, 129–139. [CrossRef]
25. Weerapong, K.; Sirimongkolwattana, S.; Sastraruji, T.; Khongkhunthian, P. Comparative Study of Immediate Loading on ShortDental Implants and Conventional Dental Implants in the Posterior Mandible: A Randomized Clinical Trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 2019, 34, 141–149. [CrossRef] [PubMed]
26. Yalçın, M.; Can, S.; Akbaş, M.; Dergin, G.; Garip, H.; Aydil, B.; Varol, A. Retrospective Analysis of Zygomatic Implants for Maxillary Prosthetic Rehabilitation. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 2020, 35, 750–756.

## BIBLIOGRAFIA

### **Ultrashort implant in the upper jaw, an alternative therapeutic procedure after the failure of the sinus lift: a case report**

1. Balaji SM, Balaji P. Comparative evaluation of direct sinus lift with bone graft and zygoma implant for atrophic maxilla. *Indian J Dent Res.* 2020; 31(3):389-395.
2. Berg H, Carlsson GE, Helkimo M. Changes in shape of posterior parts of upper jaws after extraction of teeth and prosthetic treatment. *J Prosthet Dent.* 1975; 34(3) :262-268.
3. Bernardi S, Gatto R, Severino M, et al. Short Versus Longer Implants in Mandibular Alveolar Ridge Augmented Using Osteogenic Distraction: One-Year Follow-up of a Randomized Split-Mouth Trial. *J Oral Implantol.* 2018; 44(3):184- 191.
4. Calabria E. Short Implant di Ultima Generazione, Nuove Prospettive. Edizione Martina 2021
5. Chanavaz M. Maxillary sinus: Anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology: Eleven years of surgical experience, *J Oral Implantol* 1990; 16(3):199–209.
6. das Neves FD, Fones D, Bernardes SR, do Prado CJ, Neto AJ. Short implants--an analysis of longitudinal studies. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006; 21(1):86-93.
7. Falisi, G., Bernardi, S., Rastelli, C., et al. “All on short” prosthetic-implant supported rehabilitations. *ORAL and Implantology*, 2017; 10 (4): 477-487.
8. Hall HD. Bone graft of the maxillary sinus floor for Branemark implants, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1991; 3(4):869–875.
9. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):119-130.
10. Kayabasoglu G, Nacar A, Altundag A, Cayonu M, Muhtarogullari M, Cingi C. A retrospective analysis of the relationship between rhinosinusitis and sinus lift dental implantation. *Head Face Med.* 2014;10:53.
11. Misch CE. Maxillary posterior treatment plans for implant dentistry. *Implantodontie.* 1995; 19(4):7-24.
12. Misch CE, Perel ML, Wang HL, et al. Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent* 2008; 17(1):5–15.



13. Misch CE. Treatment plans for implant dentistry. *Dent Today*. 1993; 12(12): 56-61.
14. Moreno Vazquez JC, Gonzalez de Rivera AS, Gil HS, Mifsut RS. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: guidelines for prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(5):892-901.
15. Perelli M, Abundo R, Corrente G, Saccone C. Short (5 and 7 mm long) porous implants in the posterior atrophic maxilla:a 5-year report of a prospective single-cohort study. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5(3):265-272.
16. Pieri F, Caselli E, Forlivesi C, Corinaldesi G. Rehabilitation of the Atrophic Posterior Maxilla Using Splinted Short Implants or Sinus Augmentation with Standard-Length Implants: A Retrospective Cohort Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(5):1179-88.
17. Raghoobar GM, Onclin P, Boven GC, Vissink A, Meijer HJA. Long-term effectiveness of maxillary sinus floor augmentation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019;46 (Suppl 21):307-318.
18. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers. A mixed longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent*. 1972; 27 (2):120- 132.
19. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstruction, *Dent Clin North Am* 1986; 30(2) :207–229.
20. Tomasi C, Wennström JL, Berglundh T. Longevity of teeth and implants: a systematic review. *J Oral Rehabil* 2008; 35 (Suppl 1):23–32.

## CONCLUSIONI

Nell'ambito della terapia implanto-protetica, una delle sfide che i clinici devono affrontare è quella di garantire la stabilità a lungo termine della riabilitazione. Se nel breve periodo la stabilità primaria e l'osteointegrazione sono protagoniste per un successo immediato, dopo i primi mesi/anni la perimplantite risulta essere la principale causa di fallimento implantare.

L'obiettivo del clinico dovrebbe essere in primis educare il paziente ad adottare un corretto stile di vita eliminando al minimo i fattori di rischio che potrebbero esporre l'impianto al suo fallimento.

In ottica della prevenzione primaria della patologia è importante sottoporre il paziente a visite periodiche nelle quali rintracciare preventivamente segni e sintomi dell'esordio della patologia perimplantare. A questo scopo il test Implant Safe può rappresentare un valido mezzo di screening per individuare precocemente la sofferenza dei tessuti perimplantari di supporto, prima che la classica metodologia di indagine parodontale registri parametri patologici.

A patologia conclamata invece, l'obiettivo del clinico è cercare di decontaminare la zona perimplantare infetta, compresa la fixture, attraverso protocolli terapeutici meccanici e non. In questo l'utilizzo della corrente elettrica alternata, attraverso il macchinario X Implant, può rappresentare una valida risorsa per la decontaminazione del sito affetto dalla patologia.

Infine, possiamo affermare che l'integrazione e la sopravvivenza degli impianti ultrashort, dopo la loro funzionalizzazione, può essere paragonabile a quella degli impianti "standard", rappresentando quindi una valida soluzione terapeutica in casi di grave atrofia dei mascellari a seguito di precedenti episodi della malattia perimplantare o di fallimenti nelle procedure di rigenerazione ossea.