

פריימפלנטליטיס: אטיולוגיה, מניעה וטיפול

פרופ' קרלוס א. נמקובסקי

הקדמה

פריימפלנטליטיס (מחלות סביב שתלים) עלולות להשפיע הן על הרקמות הקשות והן על הרקמות הרכות סביב השתלים. דלקת ברקמה הרכה בלבד סביב השתל (Peri implant mucositis) הינה מצב דלקתי הפיך של הרקמות הרכות הנגרם על ידי זיהום חיידקי ומאופיין באדמומיות, נפיחות ודימום בעת בדיקת עומק כסי החניכיים. דלקת סביב השתלים (Peri-implantitis) הינה תהליך דלקתי ברקמות הרכות והקשות סביב השתלים, הקשורה לאובדן ניכר ומתקדם של התמיכה הגרמית לאחר שלב ההתארגנות אחרי העמסת השתל¹. מחלות סביב שתלים מתוארות בדרך כלל כתוצאה של חוסר איזון בין תגובת הגוף המאכסן לנטל החיידקי, אשר נתמך על ידי מיקרופלורה אנאירובית של חיידקי גראם-שליליים. דלקת ברקמות הרכות סביב השתלים עשויה שלא להוביל לפריי

אימפלנטליטיס עם אובדן העצם התומכת, אך עם זאת, ככל הנראה, לכל המקרים של פריימפלנטליטיס קדם מצב של מוקוזיטיס²⁻⁷.

סיבוכים ביולוגיים אלו סביב השתלים נפוצים מאוד, כאשר ההיארעות של מוקוזיטיס, קרי דלקת ברקמות הרכות בלבד סביב השתלים, דווחה סביב 80% וההיארעות של פריימפלנטליטיס, קרי דלקת ברקמות הרכות והקשות סביב השתלים, נעה לפי הדיווחים בין 28% ל-56%⁸. לאחר 10 שנות תפקוד, 10% עד 50% מהשתלים הדנטלים הראו סימני דלקת ברקמות הרכות והקשות סביב השתלים⁹.

מטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה דיווחה כי מוקוזיטיס נוכחת ב-43% (טווח: 32%-54%) מהמטופלים בעוד שפריימפלנטליטיס נוכחת ב-22% (טווח: 14%-30%) מהמטופלים¹⁰. ניתוח חתך ארוך-טווח אחר שפורסם לאחרונה הראה שיעור הישרדות שתלים של 91.6%, בעוד שמוקוזיטיס נמצאה ב-33% מהשתלים ו-48% מהמטופלים בריזמנית, פריימפלנטליטיס אובחנה בקרב 16% מהשתלים ו-26% מהמטופלים. ממצאים אלו מעידים כי אחרי 11 שנים, אחד

מכל ארבעה מטופלים ואחד מכל שישה שתלים יסבלו מפריימפלנטליטיס¹¹.

אטיולוגיה

למרות שזיהום חיידקי עקב מצבור רובד חיידקי ("פלאק") הינו הגורם האטיולוגי העיקרי¹⁰, זהו לא הגורם היחיד למחלה, וגורמים הקשורים למטופל, לניתוח ולתותב תורמים להתפתחותה ולחומרתה¹²⁻¹⁵.

גורמי סיכון הם גורמים סביבתיים, התנהגותיים וביולוגיים שבנוכחותם הם מגבירים באופן ישיר את ההסתברות למחלה ובהעדרם או הסרתם הסתברות זו פוחתת. ניתן לסווג גורמי סיכון כמקומיים או כלליים^{16,7}. גורמים מקומיים משפיעים על ההרכב והנטל החיידקי בעוד שגורמים כלליים קשורים למטופל עצמו ועשויים להשפיע על רגישות המטופל לזיהום.

גורמי סיכון כלליים שניתן למנות כוללים מחלות חניכיים בעבר ובהווה, היגינית פה לקויה, הידוק/חריקת שיניים (parafunction), נטייה גנטית, היסטוריה של כשל אחד או יותר של שתלים, עישון, סוכרת, דיכוי חיסוני, מחלות קרדיווסקולריות ותוכנית תחזוקה בלתי מספקת, זאת בעוד שגורמי סיכון

המחלקה לפריודונטיה והשתלות דנטליות, בית הספר לרפואת שיניים על שם מוריס וגבריאלה גולדשלגר, אוניברסיטת תל אביב. דוא"ל carlos@post.tau.ac.il

מקומיים כוללים העדר גישה להיגינת הפה, כיסי חניכיים עמוקים, מבנה על מחבר בשתלים, מאפיינים של הרקמות הרכות (רצועת רקמה מקורנת), גורמים יאטרוגנים (שאריות של צמנט, מיקום לקוי של שתלים והליך כירורגי), שטח פנים מחוספס של שתל, הליכים לבניית עצם (augmentation) ושיקומים של קשת שלמה. גורמים אלו הוכיחו את השפעתם על התפתחות המחלות סביב השתלים.

טיפול חניכיים מוצלח טרם הנחת השתלים מפחית את הסיכון לפרייאימפלנטיטיס. שיירי כיסי חניכיים עמוקים (עומק כיס חניכיים - PPD - עמוק מחמישה מ"מ) בסוף טיפול החניכיים הפעיל מעיד על סיכון משמעותי לפרייאימפלנטיטיס וכישלון השתלים. מטופלים שחווים דלקות חניכיים חוזרות נמצאים בסיכון מוגבר אף יותר לפרייאימפלנטיטיס ואובדן השתלים.¹⁹⁻¹⁷ מספר מחקרים הציעו כי בקרב מטופלים עם מחסור חלקי בשיניים, פתוגנים הנמצאים בחניכיים עשויים לעבור משיניים עם מחלה פרודונטלית לשתלים שזה עתה הונחו, כלומר, גומחות חניכיים עשויות לשמש כמאגר להתיישבות חיידקית.²⁶⁻²⁰ דווח רבות על חשיבות הטיפול במחלה פרודונטלית טרם הנחת שתלים דנטלים.²⁸⁻²⁶

מספר הערכות קליניות מצאו קשר חיובי בין פרייאימפלנטיטיס להיסטוריה של מחלות חניכיים. למרות שמיקרואורגניזמים הם שמתחילים את התהליך הזיהומי, התפרקות הרקמות נגרמת בעיקר עקב תגובת הגוף המאכסן. אנשים עם נטייה גנטית לייצור מוגבר של ציטוקינים פרודלקטיים עשויים להפגין פירוק רקמות מוגבר. מטופלים שסבלו בעבר מדלקות פרודונטליות (בפרט פרודונטיטיס אגרסיבית) נמצאים בסיכון מוגבר לפתח פרייאימפלנטיטיס וכישלון של השתלים.^{29,17,7} דווחו שיעורים נמוכים יותר של הישרדות ארוכת טווח והצלחה

בקרב מטופלים עם היסטוריה של מחלות חניכיים, למרות היענות לטיפול התחזוקתי.¹⁹

מכיוון שרובד חיידקי הינו הגורם האטיולוגי העיקרי לפרייאימפלנטיטיס, קיים, כפי שהוכח, קשר הדוק בין אובדן עצם סביב השתלים להיגינת פה לקויה. אכן, מטופלים עם היגינת פה לקויה או ללא גישה או עם גישה מוגבלת להיגינת פה נאותה הוכחו כבעלי סיכוי הגבוה עד פי 14 לפתח פרייאימפלנטיטיס.⁸ בעוקבה של 23 מטופלים עם 109 שתלים, רק 4% מהשתלים של מטופלים עם היגינת פה מיטבית סבלו מפרייאימפלנטיטיס, בעוד ש-48% מהשתלים שאובחנו עם פרייאימפלנטיטיס היו ללא גישה ואו יכולת שמירה על היגינת פה נאותה.^{30,10}

הוכח כי תגובת מערכת החיסון ההומוראלית של מעשנים פגומה. ניקוטין עשוי לפגוע בהחלמת פצעים, בפרט כאשר מביאים בחשבון כי ריכוזי הניקוטין בנוזל חריץ החניכיים (gingival crevice) גבוהים בערך פי 300 יותר מאשר בפלסמה.

למרות שזרימת הדם והנזל בחריצי (שיניתי מ"חרכי" כדי שיתאים למונח בפסקה הקודמת) החניכיים גוברת כבר שלושה עד חמישה ימים לאחר הפסקת עישון, הרגישות המוגברת של מעשנים משתקפת בסיכון גבוה מאוד לפרייאימפלנטיטיס, אובדן עצם וכשל השתלים, בפרט בלסת העליונה.^{43-31,7} שתלים הממוקמים קרוב מדי זה לזה, עמוק מדי או במיקום בוקאלי יכולים להביא לאובדן עצם. צמנט עודף נראה כגורם סיכון חשוב, מאחר שב-81% מהשתלים עם שיירי צמנט נמצאו סימנים קליניים ורדיוגרפיים לפרייאימפלנטיטיס, בעוד שבאותם מטופלים לא נמצאו שיירי צמנט סביב השתלים הבריאים. ב-74% מהשתלים, הסרת הצמנט העודף הביא להעלמת המחלה סביב השתלים. כל השתלים שהיו עם שיירי צמנט בפייהם של מטופלים עם היסטוריה של מחלה פרודונטלית פיתחו פרייאימפלנטיטיס.^{47-44,7}

השתתפות בתוכנית תחזוקה סדירה, אשר כוללת צעדים מניעתיים נגד זיהומים, מובילה לרוב להישרדות ארוכת טווח ושיעורי הצלחה גבוהים של השתלים הדנטלים ושיקומם. טיפול במוקוזיטיס עשוי להיחשב כצעד מניעתי נגד התפתחות פרייאימפלנטיטיס.

העובדה הפשוטה של הכללת מטופלים בתוכנית תחזוקה סדירה עשויה להפחית את הסיכון לפרייאימפלנטיטיס מ-43.9% ל-18% ברמת המטופל.^{49,48} היענות המטופלים לתוכניות אלו הינה ככל הנראה גורם בסיסי למניעת פרייאימפלנטיטיס.⁵⁰

מניעה

עקב העדר יעילות בטווח הארוך והנחיות מבוססות ראיות לטיפול בפרייאימפלנטיטיס, אסטרטגיות למניעת מחלה זו חשובות עד מאוד.

מניעת מחלות סביב השתלים מתחילה בהערכה מקיפה של גורמי הסיכון האינדיבידואליים, יצירת התנאים המיטביים של הרקמות הרכות והקשות, בחירה בעיצוב הנכון של השתל ולאחר מכן גישה לא טראומטית ככל האפשר להנחתו ושיקומו וביצוע בדיקות קליניות קבועות ותחזוקה.¹⁶

המטופלים מודעים רק לעתים רחוקות כי השתלים רגישים יותר למחלות הקשורות לרובד חיידקי בהשוואה לשיניים הטבעיות.^{51,18} אסור שטיפול בשתלים יוגבל להנחה ושיקום השתלים הדנטלים, אלא יורחב ליישום טיפול תחזוקתי סביב השתלים על מנת למנוע סיבוכים ביולוגיים ובכך להגביר את שיעורי הצלחה בטווח הארוך. ממוצע המרווחים בין טיפולים תחזוקתיים סביב השתלים הוכח כמשפיע על היארעות פרייאימפלנטיטיס. תכנית התחזוקה צריכה להיות מותאמת לפרופיל הסיכון של המטופל, כאשר המרווח מינימלי המומלץ בין פגישות ביקורת עומד על חמישה עד שישה חודשים.⁵² עם זאת,



לאחר ניקוי האזור עם מכשיר אולטרה-סוני ומכשירי יד, מבוצע ניקוי שטח פני השתל והמבנה הסמוך בעזרת מברשת עשויה סיבים נספגים (LABRIDA) וזאת תוך השמה תת־רירית של PERISOLV, מי חמצן יכול להוות תחליף. יש לחזור על הפעולה מספר פעמים (לפחות 3). מדובר בשלבים של הטרייה ודקונטמינציה בפרוטוקול שהוצג (Debridement & Decontamination)



סימנים קליניים לדלקת מודגשים ברירת הבוקאלית הסמוכה לשיקום ע"ג שתל באזור שן 14

3. נוכחות או העדר של תפליט מוגלתי;
 4. עומק כיסי החניכיים סביב ההשתלה;
 5. ראייה רדיוגרפית של אובדן עצם.
- הפרוטוקול מחולק לארבעה שלבים של רצף טיפולי, להלן:

- **פרוטוקול A (הטרייה מכנית):** במקרה של שתלים עם משקעים ברורים של רובד חיידקי או אבנית הסמוכים לרקמות עם רמזים קלים בלבד לפרי־אימפלנטיטיס (קיים דימום בעת בדיקת עם מחדר בכיסי החניכיים).
- **פרוטוקול B (טיפול מחטא):** מצב בו בנוסף לרובד חיידקי ודימום בבדיקת כיסי החניכיים, עומק כיסי החניכיים עולה עד לארבעה־חמישה מ"מ. ניתן להשתמש בכלורהקסידין דיגלוקונאט, כשטיפה יומית בריכוז 0.1%, 0.12% או 0.2% או בצורת ג'ל ששמים ישירות על האזור הנגוע. עם זאת, מחקרים שפורסמו לאחרונה דיווחו כי שילוב של טיפול מכני ואנטי־מיקרוביאלי עם כלורהקסידין כשטיפה או ג'ל אינם מביאים להפחתת עומק כיסי החניכיים⁵⁶⁻⁶⁰, ולכן פרוטוקולים אשר נעשה בהם שימוש קליני מנחים להשתמש בחומרים אחרים לטיפול אנטי־מיקרוביאלי. כלורהקסידין לא נמצא יעיל יותר מאינבו (placebo)

של החניכיים, עם או ללא טיפול תרופתי כלשהו נגד זיהום ודלקת. מעקב שנמשך מעל שנה הראה כי שיעור ההישנות של פרי־אימפלנטיטיס מתקרב ל־100% במקרים שטופלו בחלק מההתערבויות שנבדקו, הישנות אשר מצריכה טיפול חוזר. עדיין קיים צורך במחקרים מבוקרים ואקראיים בקנה מידה גדול, עם עיצוב מתאים ומעקב הנמשך למעלה משנה⁵⁴. פרוטוקולים שונים למניעה/טיפול הוצעו בעבר. אחר מהפרוטוקולים הראשונים שהוצעו היה "טיפול תומך, מונע ומצטבר" (Cumulative Interceptive Supportive Therapy - CIST) שתואר על ידי Lang ואחרים בשנת 2000⁵⁵. CIST הוא טיפול מצטבר מטבעו והוא כולל ארבעה שלבים שאין להשתמש בהם כהליכים בודדים, אלא כרצף של הליכים טיפוליים עם פוטנציאל אנטי־בקטריאלי עולה אשר תלוי בחומרה והיקף הבעיה. האבחון, אם כן, הוא מאפיין מפתח של תכנית טיפול תחזוקתית זו.

המשתנים הקליניים העיקריים כוללים הערכה של:

1. נוכחות או העדר רובד חיידקי;
2. נוכחות או העדר דימום בעת בדיקה עדינה עם מחדר פריודונטי בהריץ החניכיים;

יש לציין כי למרות הקפדה על תחזוקה מונעת סדירה, סיבוכים ביולוגיים עלולים להתרחש בכל זאת⁵⁵. הסרת רובד חיידקי באופן מכני ומקצועי, כאמצעי הטיפול המונע המקצועי היחיד, אינו מספק מאחר והדרכת המטופל ושינוי התנהגותי הם כלים הכרחיים לשיפורים קבועים במצב הבריאותי. יש לשקול שימוש בחומרים אנטי־בקטריאליים ונוגדי דלקת מקומיים להשלמת השליטה בכיפילם כתמיכה בפרוטוקולים להסרה מכנית של הרובד החיידקי במטופלים בסיכון גבוה.

טיפול

תוצאות ארוכות טווח של טיפולים בפרי־אימפלנטיטיס הן בלתי צפויות, כפי שהוכח, כאשר מצבים מתקדמים מצריכים הסרה של השתלים. זאת ועוד, רוב הפרוטוקולים של הטיפול כוללים התערבות כירורגית, אשר מובילה לנסיגת חניכיים ניכרת הגורמת לפגיעה אסתטית ותפקודית של השיקום. אין ראיות אמינות המעידות על הטיפולים היעילים ביותר בפרי־אימפלנטיטיס וסקירות שיטתיות לא מצאו ראיות לכך שטיפולים מורכבים ויקרים יותר מביאים לתוצאות טובות יותר מאשר הטיפולים שאינם כירורגיים, אשר לרוב כוללים הטרייה מכנית פשוטה



מספר שבועות לאחר הטיפול ניתן להתרשם מהפחתה ניכרת בעצמתם של הסימנים הקליניים לדלקת ברירית מלווה בנסיגה מינימאלית בגבול הרימת



לאחר השלבים שתוארו ולאחר הפסקת הדימום מתבצעת השמה תת-רירית של מיקרו גרגרי של מינוציקלין (ARESTIN) באמצעות מזרק ייעודי

שישנם שיפורים קליניים חשובים, לא ניתן לצפות להחלמה מלאה מהמחלה בעזרת אף אחד מפרוטוקולי הטיפול שנבחנו 68. זאת ועוד, לאחר טיפול כירורגי, החלמה מובילה לרוב לנסיגת חניכיים ניכרת המסכנת את תוצאות השחזור האסתטיות והתפקודיות⁶⁸.

הוצאת השתל

אם לא ניתן לשלוט בסימנים קליניים של זיהום באף אמצעי, או במידה ושתל שנקלט איבד את רוב תמיכתו הגרמית ו/או הפך לנייד מבחינה קלינית, יש צורך בהסרתו⁵⁵.

טיפול לא כירורגי

מאחר והמטרה העיקרית של הטיפול הכירורגי בפריאימפלנטטיס הינה הטרייה וחיטוי של משטח השתלים, אשר עשויים להביא לפתרון הנגע הדלקתי, ובגלל תופעות הלוואי של ההתערבות הכירורגית, קיימת העדפה לחלופות שאינן כירורגיות^{63,8}. מרבית כותבי המאמרים ממליצים על התערבות כירורגית רק כאשר הטיפולים הלא-כירורגיים נכשלו. עם זאת, על המטופל להיות מודע לחלוטין כי עקב נסיגת חניכיים, הליכים כירורגיים יסכנו את

מופחתת, אפשר לשקול גישות טיפול לשחזור תמיכת העצם בשתלים על ידי טכניקות התחדשות (regeneration) או עיצוב מחודש של הרקמות הרכות ו/או ארכיטקטורת העצם סביב השתלים. זאת על ידי טכניקות של כריתה כירורגית, עם תלות בשיקולים אסתטיים ומאפיינים מורפולוגיים של הפגמים. עם זאת, גם אם ניתן להגיע למילוי עצם בפגמים סביב השתלים על ידי עיקרון ביולוגי של שיקום רקמתי מודרך (GBR)^{65,64}, חיבור מחודש של מה שהיה משטח שתל מזוהם לעצם החדשה היא לרוב אינה התוצאה המתקבלת⁶⁶.

ניתן לטפל בפגמים היקפיים ותוך-גרמיים על ידי הטרייה, חיטוי של משטח השתלים ושחזור פגמים, בעוד שבפגמים ללא קירות עצם ברורים או בעלי אובדן תמיכה אופקי ניתן לטפל בהטרייה ומיקום אפיקלי מחודש של רירית השוליים⁶⁷. למרות שניתן למלא את הפגמים הגרמיים עם עצם חדשה או שתל עצם, כפי שתועד על ידי עלייה בצפיפות העצם הרדיוגרפית, רוב המקרים מתרחש תהליך החלמה פשוט, בעוד שהחומר הרדיואופקי הזה אינו מחובר באמת למשטח השתלים. מטרה אנליזה עדכנית הראתה כי למרות

טיפול במוקוהיטיס ולא נמצאו הבדלים עם מובהקות סטטיסטית בין קבוצת המבחן לביקורת בכל נקודת זמן⁶¹. מספר מחקרים מצאו כי לטיפול מקומי עם כלורהקסידין, כשטיפה וגל, יש השפעות אנטימיקרוביאליות מוגבלות על נגעים דלקתיים ברקמות הרכות והקשות סביב השתלים^{62,58,56}.

• פרוטוקול C (טיפול אנטיביוטי):

כאשר עומק כיס החניכיים ככיס או בחריץ סביב השתל עולה לשישה מ"מ או יותר. בנוסף לפרוטוקולים A ו-B, יש להשתמש גם באנטיביוטיקה על מנת לחסל חיידקי גראם-שליליים אנאירוביים. עם זאת, הערכות קליניות מאוחרות יותר הציגו ראיות מוגבלות לפיהן טיפול אנטיביוטי מערכתי הינו מועיל⁶³. לפיכך, שימוש בהתקנים מקומיים לשחרור איטי של אנטיביוטיקה, אשר נותרים במקום הפעולה במשך שבעה עד עשרה ימים לפחות ומשחררים תרופה בריכוז גבוה מספיק על מנת שתחדור את הביופילם בשכבה התת-רירית, הוכח כגישת טיפול יעילה יותר.

• פרוטוקול D (טיפול מחדש או כריתה):

רק כאשר מצליחים להשתלט על זיהום בודד, בהעדף מוגלה ונפיחות

תרשים זרימה של גישת הטיפול שהוצעה עבור כל אחד מהמצבים הקליניים



סימני דלקת (+דימום בבדיקת ניסים)	אין סימני דלקת	אין סימני דלקת
סיכון נמוך או גבוה	סיכון גבוה	סיכון נמוך
שיפור היגינת הפה איתור + מניעת גורמי סיכון מקומיים הסרת רובד חיידקי + אבנית טיפול מקומי בשחרור מושהה ARESTIN	שיפור היגינת הפה הסרת רובד חיידקי + אבנית	שיפור היגינת הפה הסרת רובד חיידקי + אבנית
תחזוקה: שלושה חודשים	תחזוקה: שלושה חודשים	תחזוקה: שישה חודשים



חמור	בינוני	מוקדם
PD ≥ 8mm	PD ≥ 6mm	PD ≥ 4mm
(דימום בעת בדיקת ניסי החניכיים או העלאת מוגלה)	(דימום בעת בדיקת ניסי החניכיים או העלאת מוגלה)	(דימום בעת בדיקת ניסי החניכיים או העלאת מוגלה)
אובדן עצם מעל 50% מאורך השתל איתור + מניעת גורמי סיכון מקומיים שיפור היגינת הפה עשיפת ניסי החניכיים (מימן על-חמצני, PERISOLV)	אובדן עצם בין 25% - 50% מאורך השתל איתור + מניעת גורמי סיכון מקומיים שיפור היגינת הפה עשיפת ניסי החניכיים (מימן על-חמצני, PERISOLV)	אובדן עצם קטן מ-25% מאורך השתל איתור + מניעת גורמי סיכון מקומיים שיפור היגינת הפה עשיפת ניסי החניכיים (מימן על-חמצני, PERISOLV)
ניקוי מכני LABRIDA (אם צריך, הסרת מבנה העל) טיפול מקומי בשחרור מושהה ARESTIN לשקול הסרת השתלים.	ניקוי מכני LABRIDA (אם צריך, הסרת מבנה העל) טיפול מקומי בשחרור מושהה ARESTIN	ניקוי מכני LABRIDA (אם צריך, הסרת מבנה העל) טיפול מקומי בשחרור מושהה ARESTIN
תחזוקה: שלושה חודשים	תחזוקה: שלושה חודשים	תחזוקה: שלושה חודשים

התוצאה האסתטית של השחזור ויובילו להפרעה בתפקוד⁶⁷. בהתאם, לפי המגמה השרירה יש לנסות ולהתמודד עם נגעים מוקדמים שאינם חמורים סביב השתל בעזרת חלופות טיפול שאינן כירורגיות.

עבור טיפול בחניכיים, טיפול מקומי עם מינוציקלין מתחת לחניכיים לאחר טיפול חניכיים של הקצעת שורשים הראה תוצאות טובות הרבה יותר והשפעה ממושכת בהשוואה לטיפול השמרני בלבד (הקצעת שורשים) בהפחתת עומק כיסי חניכיים, רווח בתאחיזה קלינית, מדד החניכיים ותוכן אינטרלוקין-בטא⁶⁹, יחד עם ירידה גדולה יותר בשיעורי ומספרי חיידקי קומפלקס אדום⁷⁰.

הטרייה תת-חניכית יחד עם שימוש בתרופות אנטיביוטיות הוכחו גם כשילוב יעיל לטיפול בפרי-אימפלנטיס⁷¹. בוצעה הערכה של התוצאות הקליניות לאחר יישום מקומי של מינוציקלין בנוסף לטיפול מכני בזיהומים התחלתיים בפרי-אימפלנטיס, בהשוואה לטיפול משלים עם 1% כלורהקסידין ג'ל. הטיפול המכני/אנטימיקרוביאלי המשולב לקבוצת הכלורהקסידין לא הביא לירידה כלשהי בעומק כיסי החניכיים אלא לירידה מוגבלת בממד הדימום. לעומת זאת, יישום מקומי של כדורים זעירים של מינוציקלין (ARESTIN®) הביא לשיפורים הן בעומק כיסי החניכיים והן ממד הדימום^{73,72,58,57}.

מבין הטיפולים שאינם כירורגיים שהוערכו, בפרט לטיפול בפרי-אימפלנטיס, הטרייה יחד עם שימוש מקומי של מינוציקלין בהתקן לשחרור איטי (ARESTIN®) השיגו את ההפחתה הגדולה ביותר בעומק כיסי החניכיים, מספר נקודות הדימום באתרים שנמצאו חיוביים בבדיקות כיסי חניכיים וספירות Porphyromonas gingivalis ו-Tannerella forsythia^{73,72,59,58}. מלבד ההשפעה האנטיביוטית, למינוציקלין (ARESTIN®) יש גם פעילות

REFERENCES

- Canullo L, Schlee M, Wagner W, Covani U; Montegrotto Group for the Study of Peri-implant Disease. International Brainstorming Meeting on Etiologic and Risk Factors of Peri-implantitis, Montegrotto (Padua, Italy), August 2014. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015 Sep-Oct;30(5):1093-104
- Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Mar;3(1):9-16.
- Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Sep;3(3):99-103.
- Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikström M, Dahlén G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 1993 Sep;4(3):113-20.
- Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 1994 Dec;5(4):254-9.
- Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Feb;23(2):182-90. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x. Epub 2011 Aug 2.
- Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Sep;26 Suppl 11:15-44. doi: 10.1111/clr.12636.
- Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35:282-285
- Roos-Jansäker A-M, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:625-632
- Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E, Giovannoli JL, Goldstein M, Lambert F, Ortiz-Vigón A, Polyzois I, Salvi GE, Schwarz F, Serino G, Tomasi C, Zitzmann NU. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42 Suppl 16:S152-7. doi: 10.1111/jcpe.12369.
- Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol*. 2015 Mar;86(3):337-47. doi: 10.1902/jop.2014.140438. Epub 2014 Nov 21.
- Albrektsson T, Buser D, Chen ST, Cochran D, DeBruyn H, Jemt T, Koka S, Nevins M, Sennerby L, Simion M, Taylor TD, Wennerberg A. Statements from the Estepona consensus meeting on peri-implantitis, February 2-4, 2012. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Dec;14(6):781-2. doi: 10.1111/cid.12017.
- Albrektsson T, Buser D, Sennerby L. Crestal bone loss and oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Dec;14(6):783-91. doi: 10.1111/cid.12013. Epub 2012 Nov 30.
- Konstantinidis IK, Kotsakis GA, Gerdes S, Walter MH. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol*. 2015 Spring;8(1):75-88.
- Carcuac O, Berglundh T. 2014. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*. 93(11): 1083-1088.
- Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammäcker C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis—a review. *Head Face Med*. 2014 Sep 3;10:34;
- Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, Retzepi M, Moles DR, Tonetti MS, Donos N. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*. 2008 May;35(5):438-62. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01207.x.
- Pjetursson BE, Helbling C, Weber H-P, Matulienė G, Salvi GE, Brägger U, Schmidlin K, Zwahlen M, Lang NP. Periimplantitis susceptibility as it relates to periodontal therapy and supportive care. *Clin. Oral Impl. Res*. 23, 2012; 888-894.
- Salvi GE, Zitzmann NU. The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:292-307. doi: 10.11607/jomi.2014suppl.g5.1.
- Brägger U, Bürgin WB, Hämmerle CH, Lang NP. Associations between clinical parameters assessed around implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Oct;8(5):412-21.
- Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontol Res*. 1989 Mar;24(2):96-105.

אנטי־דלקתית חשובה. השימוש בו מפחית את רמות הציטוקינים המקומיים (כגון אינטרלוקין 1b) ובשילוב עם הטרייה הם מביאים לירידות ברמות הכולסטרול, חלבון מגיב (CRP) ואינטרלוקין 1c עם זאת, ההשפעה של טיפול משלים פוחתת עם הזמן, וכך ההשפעה החיובית ביותר מופיעה לאחר חודש או חודשיים. מסיבה זו, הסיכון להישנות הזיהום מצריך שימוש חוזר במתקן לשחרור איטי באזורים סביב השתלים, כלומר, יש לחזור אחת לכמה זמן על הטיפול האנטי־זיהומי/אנטי־דלקתי.^{75,74,69}

יש לזכור כי מניעה היא תמיד חלופת הטיפול הטובה ביותר. בהתבסס על הערכת הסיכון האינדיבידואלית לכל מטופל, נוכחות סימנים קליניים של דלקת ואובדן העצם התומכת בשתלים תומכים בהפעלת פרוטוקול טיפול ותחזוקה על בסיס שלוש פעולות משולבות: הטרייה, חיטוי וטיפול אנטי־זיהומי/אנטי־דלקתי (Debridement, Decontamination, Anti-infective/Anti-inflammatory therapy - DDA).

הטרייה מבוצעת בדרך כלל עם מכשיר אולטרסוני לסילוק אבנית ומכשיר גרידה ידני, בעוד שהפעולה הטיפולית היא לרוב ניקוי ושטיפת אזור התת־רירית ומתן גישה למתקני החיטוי. ברוב המקרים, אבנית אינה נצמדת בעוצמה למשטחי טיטניום, לכן מומלץ על מגע קל בלבד של מכשירי הטרייה למבנה ו/או השתל. ניתן לבצע חיטוי בשילוב של נתון תת־כלורי בג'ל עם נשא משפיע (PERISOLV®)^{78,77} וניקוי של אזור התת־רירית עם מברשת עשויה חומר נספג בשם Chitosan (LABRIDA®). שטיפה וחיטוי עם מימן על־חמצני (מי חמצן) 3% מביא גם כן לתוצאות קליניות טובות^{80,79}. ברגע שהדימום נפסק, השלב השלישי הוא הנחת מינוציקלין (ARESTIN®) לטיפול אנטי־זיהומי/אנטי־דלקתי בתת־רירית.

- disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1388-92. doi: 10.1902/jop.2009.090115.
45. Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Nov;24(11):1179-84. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02570.x. Epub 2012 Aug 8.
 46. Linkevicius T, Vindasiute E, Puisys A, Linkeviciene L, Maslova N, Puriene A. The influence of the cementation margin position on the amount of undetected cement. A prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Jan;24(1):71-6. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02453.x. Epub 2012 Apr 8.
 47. Korsch M, Robra BP, Walther W. Cement-associated signs of inflammation: retrospective analysis of the effect of excess cement on peri-implant tissue. *Int J Prosthodont.* 2015 Jan-Feb;28(1):11-8. doi: 10.11607/ijp.4043.
 48. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. 2012. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 39(2):173-181.
 49. Aguirre-Zorzano LA, Estefanía-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Nov;26(11):1338-44. doi: 10.1111/clr.12462. Epub 2014 Aug 12.
 50. Frisch E, Ziebolz D, Vach K, Ratka-Krüger P. Supportive post-implant therapy: patient compliance rates and impacting factors: 3-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 1007-1014
 51. Fardal Ø, Grytten J. A comparison of teeth and implants during maintenance therapy in terms of the number of disease-free years and costs--an in vivo internal control study. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 645-651
 52. Tonetti MS, Chapple ILC, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases--Introduction to, and objectives of the 11th European workshop on periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl. 16): S1-S4.
 53. Monje, L. Aranda, K.T. Diaz, M.A. Alarcón, R.A. Bagramian, H.L. Wang, and A. Catena. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res.* 2015 Dec 23. pii: 0022034515622432. [Epub ahead of print]
 - in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):76-87.
 34. Tanur E, McQuade MJ, McPherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol.* 2000 May;71(5):717-22.
 35. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol.* 2002 Aug;29(8):763-70.
 36. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2004 Apr;31(4):267-72.
 37. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol.* 2004 Jul;31(7):562-8.
 38. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Sep;32(9):973-83.
 39. César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontol Res.* 2006 Apr;41(2):118-23.
 40. Tran DT, Gay IC, Diaz-Rodriguez J, Parthasarathy K, Weltman R, Friedman L. Survival of Dental Implants Placed in Grafted and Nongrafted Bone: A Retrospective Study in a University Setting. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016 Mar-Apr;31(2):310-7. doi: 10.11607/jomi.4681.
 41. Rokn A, Aslroosta H, Akbari S, Najafi H, Zayeri F, Hashemi K. Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb 26. doi: 10.1111/clr.12800. [Epub ahead of print]
 42. Veitz-Keenan A. Marginal bone loss and dental implant failure may be increased in smokers. *Evid Based Dent.* 2016 Mar;17(1):6-7. doi: 10.1038/sj.ebd.6401145.
 43. Keenan JR, Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants. *Evid Based Dent.* 2016 Mar;17(1):4-5. doi: 10.1038/sj.ebd.6401144.
 44. Wilson TG Jr. The positive relationship between excess cement and peri-implant
 22. Quirynen M, Listgarten MA. Distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Brånemark. *Clin Oral Implants Res.* 1990 Dec;1(1):8-12.
 23. Leonhardt A, Berglundh T, Ericsson I, Dahlén G. Putative periodontal pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Sep;3(3):112-9.
 24. Kohavi D. Complications in the tissue integrated prostheses components: clinical and mechanical evaluation. *J Oral Rehabil.* 1993 Jul;20(4):413-22.
 25. Koka S, Razzoog ME, Bloem TJ, Syed S. Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects. *J Prosthet Dent.* 1993 Aug;70(2):141-4.
 26. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1995 Feb;22(2):124-30.
 27. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987 Dec;2(4):145-51.
 28. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 2010 Jun;53:167-81. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00348.x.
 29. Safii SH, Palmer RM, Wilson RF. Risk of implant failure and marginal bone loss in subjects with a history of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010 Sep;12(3):165-74. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00162.x. Epub 2009 May 7.
 30. Serino G, Ström C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Feb;20(2):169-74. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01627.x. Epub 2008 Dec 1.
 31. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1995 Dec;66(12):1056-64.
 32. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, Hamada M, Hyun W. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontol Res.* 1998 Aug;33(6):359-68.
 33. Ryder MI, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by

- ti MS. Short term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*. 2005 Mar;84(3):269-73.
75. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Aug;17(4):386-93.
 76. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol*. 2005 Aug;76(8):1227-36.
 77. Roos-Jansåker AM, Almhöjd US, Jansson H. Treatment of peri-implantitis: clinical outcome of chloramine as an adjunctive to non-surgical therapy, a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2015 May 26. doi: 10.1111/clr.12612. [Epub ahead of print]
 78. Jurczyk K, Nietzsche S, Ender C, Sculean A, Eick S. In-vitro activity of sodium-hypochlorite gel on bacteria associated with periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2016 Jan 12. [Epub ahead of print]
 79. Jepsen K, Jepsen S, Laine ML, Anssari Moin D, Pilloni A, Zeza B, Sanz M, Ortiz-Vigon A, Roos-Jansåker AM, Renvert S. Reconstruction of Peri-implant Osseous Defects: A Multicenter Randomized Trial. *J Dent Res*. 2016 Jan;95(1):58-66. doi: 10.1177/0022034515610056. Epub 2015 Oct 8.
 80. Suarez F, Monje A, Galindo-Moreno P, Wang HL. Implant surface detoxification: a comprehensive review. *Implant Dent*. 2013 Oct;22(5):465-73. doi: 10.1097/ID.0b013e-3182a2b8f4.
 81. Port of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
 64. Hämmerle CH, Fourmouzis I, Winkler JR, Weigel C, Brägger U, Lang NP. Successful bone fill in late peri-implant defects using guided tissue regeneration. A short communication. *J Periodontol*. 1995 Apr;66(4):303-8.
 65. Persson LG, Ericsson I, Berglundh T, Lindhe J. Guided bone regeneration in the treatment of periimplantitis. *Clin Oral Implants Res*. 1996 Dec;7(4):366-72.
 66. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hämmerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 1999 Apr;10(2):111-9.
 67. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 2014 Oct;66(1):255-73. doi: 10.1111/prd.12049.
 68. Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42 Suppl 16:S202-13. doi: 10.1111/jcpe.12349.
 69. Lu HK, Chei CJ. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol Res*. 2005 Feb;40(1):20-7.
 70. Bland PS, Goodson JM, Gunsolley JC, Grosi SG, Otomo-Corgel J, Doherty F, Comiskey JL. Association of antimicrobial and clinical efficacy: periodontitis therapy with minocycline microspheres. *J Int Acad Periodontol*. 2010 Jan;12(1):11-9.
 71. Faggion CM Jr, Schmitter M. Using the best available evidence to support clinical decisions in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010 Sep-Oct;25(5):960-9.
 72. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Jun;18(3):281-5. Epub 2007 Mar 12.
 73. Bassetti M, Schär D, Wicki B, Eick S, Ramseier CA, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Mar;25(3):279-87. doi: 10.1111/clr.12155. Epub 2013 Apr 8.
 74. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*. 2005 Mar;84(3):269-73.
 54. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5 Suppl:S21-41.
 55. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11 (Suppl.): 146-155.
 56. Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1118-25.
 57. Renvert S, Lessem J, Lindahl C, Svensson M. Treatment of incipient peri-implant infections using topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement. *J Int Acad Periodontol*. 2004 Oct;6(4 Suppl):154-9.
 58. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2006 May;33(5):362-9.
 59. Schär D, Ramseier CA, Eick S, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Jan;24(1):104-10. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x. Epub 2012 May 9.
 60. Faggion CM Jr, Chambrone L, Listl S, Tu YK. Network meta-analysis for evaluating interventions in implant dentistry: the case of peri-implantitis treatment. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 Aug;15(4):576-88. doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00384.x. Epub 2011 Aug 11.
 61. Menezes KM, Fernandes-Costa AN, Neto RD, Calderon PS, Gurgel BC. Efficacy of 0.12% Chlorhexidine Gluconate for Non-Surgical Treatment of Peri-Implant Mucositis. *J Periodontol*. 2016 Jul 8:1-15. [Epub ahead of print]
 62. Carcuac O, Abrahamsson I, Charalampakis G, Berglundh T. The effect of the local use of chlorhexidine in surgical treatment of experimental peri-implantitis in dogs. *J Clin Periodontol*. 2015 Feb;42(2):196-203. doi: 10.1111/jcpe.12332. Epub 2015 Jan 20.
 63. Lindhe J, Meyle J, Berglundh T, Claffey N, De Bruyn H, Heitz-Mayfield N, Karousis I, Könönen E, Mombelli A, Renvert S, van Winkelhoff A, Winkel E, Zitzmann N. Peri-implant diseases: Consensus Re-