

Terapia fotodinamica nelle perimplantiti: studio clinico comparativo

G. Bombeccari, F. Gualini, S. Gualini, F. Spadari

Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Ricostruttive e Diagnostiche

Fondazione irccs Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena – Direttore: prof. Franco Santoro
Ambulatorio di Patologia e Medicina Orale – Direttore: prof. F. Spadari

1. Introduzione

Anatomicamente, l'unità dento-gengivale e il complesso muco-implantare sono caratterizzati da un'ampiezza biologica, funzio-

nalmente attiva nella difesa antibatterica del comparto osseo sopracrestale. L'epitelio giunzionale, sede dei processi immunologici primari aspecifici, si mantiene costantemente separato dal-

l'osso alveolare mediante l'interposizione di circa 1 mm di tessuto connettivo, quest'ultimo deputato al montaggio della risposta immunologica specifica. L'elemento differenziativo rilevante

Riassunto

OBIETTIVI. Scopo del seguente studio è stata la comparazione tra gli effetti della terapia fotodinamica (PDT) associata alla terapia convenzionale (TC) e quelli della TC applicata singolarmente, riguardo ai parametri clinici e microbiologici in pazienti affetti da perimplantite attiva. **MATERIALI E METODI.** 20 pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi test (trattati con PDT + TC) e 2 gruppi controllo (trattati con TC), distinti per profondità del difetto osseo. La TC consisteva in scaling associato a irrigazione con clorexidina e, nei difetti > 2 mm, si allestiva un lembo mucoperiostale. La PDT consisteva nell'applicare blu di toluidina nel sito affetto da perimplantite e irradiare con laser a diodi per 1,5 minuti in modalità continua. Campionamenti batterici erano effettuati prima, immediatamente dopo e al sesto mese dal trattamento. **RISULTATI.** La media della conta batterica anaerobia globale risultava ridotta del 93,6% nei gruppi test vs l'83,5% nei gruppi controllo. L'analisi qualitativa delle specie patogene mostrava una riduzione media di 3 gradi log per *P. gingivalis* e *Pre-*

votella intermedia, e di 2 gradi log per *A. actinomycetemcomitans* nei gruppi test, rispetto a 2 gradi log e 1 grado log di riduzione per le stesse specie nei gruppi controllo. Il controllo microbiologico a 6 mesi mostrava una parziale ricolonizzazione batterica. **CONCLUSIONI.** La progressiva perdita di tessuto osseo perimplantare, associato al processo infiammatorio dei tessuti molli, è definita perimplantite. I risultati di questo studio suggeriscono che la PDT può essere considerata un vantaggioso strumento ausiliario alla TC nella decontaminazione dei siti affetti da perimplantite.

Parole chiave odontoconsult.it

Terapia fotodinamica
Laser a diodi
Perimplantiti
Batteri anaerobi
Impianti dentali

Abstract**Photodynamic therapy on perimplantitis: comparative clinical trial**

OBJECTIVES. The aim of this study was to compare the effects of photodynamic therapy (PDT) associated to conventional therapy (CT) and CT alone on clinical and microbiological parameters in active peri-implantitis patients. **MATERIALS AND METHODS.** Twenty patients were enrolled in the study and they were divided into four groups, two test groups (treated by PDT + CT) and two control groups (treated by CT only), according to their bone defect depth. CT consisted in scaling associated to chlorhexidine irrigation. In defects deeper than 2 mm a mucoperiosteal flap was carried out. PDT consisted in applying toluidine blue into peri-implantitis site and irradiating it with a diode laser for 1.5 minutes in continuous wave mode. Microbiological samples were obtained before, immediately after treatment and six months later. **RESULTS.** Mean global anaerobia bacterial count was reduced by 93.6% in test groups, vs 83.5% of control groups. Qualitative assay of pathogens showed a mean 3 log steps re-

duction for *P. gingivalis* e *Prevotella intermedia*, and 2 log steps for *A. actinomycetemcomitans* in test groups, vs 2 log steps and 1 log step of reduction for the same species in the control groups. Microbiological assay six months later displayed a partial bacteria re-colonization. **CONCLUSIONS.** Progressive peri-implant bone loss accompanied by inflammatory lesions of soft tissues are referred to as peri-implantitis. The findings of this study suggest that photodynamic therapy can be considered a useful method associated to conventional therapy in order to reduce micro-organism in peri-implantitis affected sites.

Key words

Photodynamic therapy
Diode laser
Perimplantitis
Anaerobic bacteria
Dental implants

è rappresentato dalla direzionalità delle fibre collagene. Mentre il dente presenta un complesso di attacco multidirezionale, che dal cemento radicolare crea una rete di rinforzo tridimensionale dei tessuti dento-gengivali, la superficie implantare coronalmente al margine osseo corticale, priva di cemento acellulare, mostra un andamento delle fibre collagene pressoché parallelo alla stessa (1). Il tessuto connettivo perimplantare si distingue inoltre per un maggior contenuto collagenasico, una minore cellularità fibroblastica e un apporto vascolare ridotto (2). Tali requisiti rendono il tessuto perimplantare più vulnerabile del parodonto, in particolare nella fase di riparazione tissutale che segue l'acuzie del processo infiammatorio indotto da placca, a seguito di un deficit quantitativo dei fibroblasti (5% vs 16% del dente) che non risultano sufficienti ad arginare la diffusione degli effettori infiammatori (3). Il modello istologico descritto potrebbe inoltre fornire una ragio-

nevole spiegazione al coinvolgimento diretto del tessuto osseo durante le lesioni infiammatorie perimplantari progressive. Sembrerebbe fondata la tesi che individua nella malattia parodontale grave un substrato biologico predisponente allo sviluppo delle perimplantiti. Nei 10 anni seguenti all'inserimento di viti implantari, si apprezza una maggiore incidenza sia delle perimplantiti, sia della riduzione di osso marginale perimplantare nei pazienti affetti da parodontiti associate a perdita degli elementi dentari (4). La popolazione microbica nei siti affetti da perimplantiti attive è in buona parte la stessa che sostiene la patogenesi delle parodontiti (5). Ceppi di *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*) sono stati isolati dalle sedi di perimplantiti in quantità proporzionale alla profondità di sondaggio (6). La terapia delle perimplantiti non è a tutt'oggi ben codificata e non è possibile affermare che un trattamento sia in assoluto il più ef-

ficace. Una recente revisione Cochrane (7), volta a esaminare gli svariati approcci terapeutici, indica un risultato statisticamente significativo, in misura di circa 0,6 mm di guadagno nella distanza fra il margine libero della mucosa e il fondo della tasca perimplantare (PAL) e nella distanza fra giunzione impianto-abutment e fondo della tasca (PPD), quando si associano *manual debridement* e applicazione locale di molecole antibiotiche, in difetti ossei perimplantari che non abbiano compromesso più del 50% di supporto osseo perimplantare. Il trial clinico fautore dei risultati è comunque considerato dai referee ad alto rischio di bias. La revisione conclude con l'auspicio di poter fruire di risultati derivanti da trial clinici (RCT) dedicati e ben programmati. Nel settore della ricerca di base, l'attenzione si concentra sullo studio delle possibili concause o dei fattori intrinseci secondari, che riconoscono nella disregolazione delle citochine proinfiammatorie, leggi inter-

leuchina 1-beta, un potenziale cofattore immunopatogenetico nella progressione degenerativa delle perimplantiti. Ciò potrebbe giustificare come, a parità di condizioni generali dell'ecoambiente perimplantare, solo alcuni pazienti e di questi solo alcuni impianti siano affetti da perimplantiti (8,9). Il laser, tra le molteplici interazioni con i tessuti, di natura fotochimica, mostra capacità antibatteriche significative, ma che possono condurre a danneggiamento tissutale se le potenze non sono adeguatamente controllate. A tal proposito, si è da tempo analizzato, soprattutto in vitro o in modello animale, l'effetto della terapia fotodinamica (PhotoDynamic Therapy, PDT) che prevede l'utilizzo di laser a bassa potenza in associazione con molecole fotosensibilizzanti. Queste, una volta eccitate, reagiscono con il substrato (ossigeno o acqua) trasferendo energia all'ossigeno molecolare, dando vita a specie reattive come i radicali ossidrilici liberi, l'anione superossido e/o l'ossigeno singoletto, i quali causano danneggiamento o morte del microrganismo (10). A ciò si aggiunge la selettività d'azione, ovvero la capacità della molecola fotoreattiva di legare le cellule target (11). Alcune di queste molecole, corrispondenti a coloranti vitali come il blu di toluidina o il blu di metilene, sono state utilizzate in combinazione con low-power laser per studi in vivo su modello animale (12) e in vitro su colture cellulari (13), e hanno espresso un potenziale selettivo battericida su specie come *P. gingivalis*, *Aa*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*. Le stime seguenti al trattamento mostravano percentuali

variabili dal 97,5% al 100% di eliminazione batterica.

Sono inoltre riportati studi che indagano la possibile applicazione di tali tecniche nel trattamento delle perimplantiti, sia in modello animale sia nell'uomo. Hayek et al. (14), inducendo iperimplantite nei cani, hanno utilizzato come fotosensibilizzatore l'azulene, un idrocarburo policiclico aromatico, facendo seguire la PDT allo scaling mucoperiostale. In un gruppo controllo si operava con il solo scaling e clorexidina. Confrontando i campioni microbiologici prima e dopo il trattamento di entrambi i gruppi, si apprezzava una significativa riduzione della flora microbica patogena, pur non giungendo all'eradicazione. Dörtbudak et al. (15), dopo aver selezionato 15 pazienti con segni clinici e radiografici di perimplantite, irradiarono per 60 secondi, previa applicazione di blu di toluidina per 1 minuto, la superficie degli impianti coinvolti nel processo infettivo. La coltura di valutazione semiquantitativa mostrava una significativa riduzione dei batteri oggetto di studio (*P. gingivalis*, *Aa*, *Prevotella intermedia*), pur senza la completa eradicazione. La tecnica non risultava equiparata ad altri trattamenti antimicrobici.

Obiettivo del lavoro

Obiettivo del seguente studio preliminare è comparare il trattamento convenzionale (TC) delle perimplantiti, basato sullo scaling e sull'irrigazione con clorexidina, associato, in fase attiva, alla somministrazione di molecole antibiotiche, con la PDT con blu di toluidina, quale supporto al trattamento convenzionale (PDT + TC).

2. Materiali e metodi

Pazienti e tipologia lesionale

I pazienti (pz) eligibili per l'assegnazione randomizzata a uno dei gruppi test (PDT + TC) o a uno dei gruppi controllo (TC) erano differenziati per omogeneità dei difetti ossei perimplantari. Si sono a tal proposito distinti i difetti ossei ≤ 2 mm, che possono subire un trattamento di scaling associato a irrigazione con clorexidina e terapia antibiotica, dai difetti ossei > 2 mm, che devono essere sottoposti a interventi di correzione del difetto in senso resettivo o rigenerativo. La diagnosi si basava sulla rilevazione dei parametri clinici (presenza di placca perimplantare, sanguinamento, essudati infiammatori, profondità di sondaggio) e strumentali (entità del riassorbimento osseo all'esame radiografico). In tutti i gruppi di studio si provvedeva al campionamento batterico, prima e dopo il trattamento, cui seguiva la determinazione semiquantitativa dei batteri parodontopatogeni più significativi. I parametri clinici e radiografici, valutati al baseline, seguivano una periodicità prestabilita, comune a tutti i gruppi in esame (4, 12, 24 settimane dopo il trattamento). La superficie implantare degli elementi coinvolti era del medesimo tipo (superficie ruvida). Dal protocollo di studio erano esclusi:

- 1) pz affetti da patologie sistemiche scompensate;
- 2) forti fumatori (> 10 sigarette/die), alcolisti;
- 3) pz chemio-radioterapizzati nella regione testa-collo;
- 4) pz affetti da patologie degenerative a carico del comparto osseo, patologie mucomembranose su base immunologica a

decorso cronico (lichen planus, pemfigoide, pemfigo, lupus erimatoso sistemico, malattia del trapianto contro l'ospite);

5) pz sottoposti a terapia antibiotica e a trattamento perimplantare durante i 3 mesi precedenti al trattamento;

6) pz con impianti inseriti in siti postestrattivi;

7) pz con presenza di elementi dentari adiacenti ai siti di perimplantite affetti da patologia parodontale in fase attiva.

I pz arruolati nei gruppi di PDT erano preventivamente informati sulla tipologia del trattamento e invitati a firmare un modulo di consenso informato che riportava tutte le manovre cliniche che sarebbero state eseguite durante il trattamento stesso. A ognuno dei 4 gruppi erano assegnati 5 pz. Tutti i gruppi, per tipologia, comprendevano difetti ossei a 1, 2, 3 pareti. I gruppi 1 e 2 (test), il primo costituito da soggetti distinti da difetti ossei perimplantari ≤ 2 mm, il secondo da soggetti con difetti ossei perimplantari > 2 mm, venivano assegnati alla PDT + TC. I gruppi 3 e 4 (controllo), caratterizzati rispettivamente dai medesimi parametri biometrici di difetto osseo dei gruppi 1 e 2, venivano assegnati alla sola TC (a cielo coperto per difetti ≤ 2 mm e a lembo chirurgico per difetti > 2 mm). Tutti i

gruppi test e controllo erano uniformemente trattati con scaling, irrigazioni con clorexidina e terapia antibiotica.

Procedure di trattamento

Al baseline e a 4, 12, 24 settimane i seguenti parametri clinici erano analizzati dallo stesso esaminatore: indice di placca (PI), profondità di sondaggio (PD), indice di sanguinamento al sondaggio (BOP) registrato come assente (0) o presente (1), presenza (1) o assenza (0) di essudato infiammatorio (IE).

Lo stesso esaminatore valutava l'entità dei difetti documentata negli esami radiografici al baseline e le eventuali modificazioni a 12 e 24 settimane, con l'ausilio di radiografie endorali mediante tecnica a cono lungo e centratore. Campionamenti batterici sottogengivali erano realizzati, inserendo coni di carta sterili nei siti affetti, in tutti i gruppi di pz subito dopo l'analisi clinica pretrattamento, successivamente al trattamento e a distanza di 6 mesi, per la verifica di mantenimento dei risultati. I coni venivano posizionati in un terreno di trasporto per batteri anaerobi, le analisi microbiologiche avevano inizio entro le 24 ore. I campioni venivano centrifugati per 60 secondi e diluiti in serie in acqua pepto-

nata per la valutazione quantitativa delle unità formanti colonie (CFU/mL) e ottenere colonie isolate per l'identificazione qualitativa. Le specie batteriche erano identificate per mezzo di colture anaerobiche basate sulla colorazione di Gram, l'aerotolleranza, la morfologia delle colonie, la produzione di indoli, le attività idrolasica, catalasica, glucosidasi, BANA e la nitroriduzione. La conta vitale totale e coltivabile del microbiota prelevato si otteneva basandosi sulla morfologia delle colonie e sul test di positività alla catalasi. Le specie batteriche analizzate includevano per ogni campione: *Aa*, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*.

L'approccio chirurgico riguardava i difetti > 2 mm, elevando un lembo mucoperiostale ed effettuando scaling della superficie implantare, debridement del tessuto di granulazione e irrigazione con soluzione di clorexidina allo 0,2%. Nei gruppi test, il sito affetto da perimplantite veniva cosparso di colorante vitale blu di toluidina, lasciato stazionare per 3 minuti e irradiato utilizzando un laser a diodi (Doctor Smile Diode Laser D5, Lambda Scientifica SpA) con una lunghezza d'onda di 808 nm, potenza massima di 5 W, fibra ottica di 300 μ m. Il trattamento consisteva nell'applicare l'energia con una

Tabella I Percentuale media di riduzione dei parametri clinici registrati fino alla 24^a settimana nei pazienti di ogni gruppo, distinti per terapia e tipologia lesionale

Tipologia di trattamento e di difetto	BOP (riduzione/N. pz)	PD (riduzione/N. pz)	IE (riduzione/N. pz)	Media (%)
PDT + TC < 2 mm	5	4	5	92
TC < 2 mm	5	4	4	86
PDT + TC > 2 mm	4	3	5	80
TC > 2 mm	3	4	3	70

Legenda: PDT = terapia fotodinamica; TC = terapia convenzionale; BOP = sanguinamento al sondaggio; PD = profondità di sondaggio; IE = essudato infiammatorio.

potenza in uscita di 0,7 W, in modalità continua (CW), per 1,5 minuti. Il raggio laser era focalizzato a contatto con le superfici mesiali, distali, buccali e linguali, con un limite di applicazione di 20 secondi per ogni versante. Dopo tale procedura si irrigava il perimetro implantare con soluzione salina al fine di rimuovere il fotosensibilizzatore.

3. Risultati

Relativamente agli indici di BOP e di PD, così come per l'IE, si è assistito, nelle settimane successive al trattamento dei pz test, a una riduzione dei valori di riferimento iniziali in una media pros-

sima all'86% dei casi. Nel 95% dei casi (19 pz) si registrava una stabilità radiografica dei difetti ossei colpiti da infezione, mentre nel restante 5% (1 pz) si osservava una progressione apicale della lesione, nonostante l'ottima igiene domiciliare del pz. Di contro, nei pz controllo i medesimi valori si attestavano intorno al 78% medio di decremento (tabella I). Il controllo alla 24^a settimana mostrava un apprezzabile vantaggio a carico dei difetti < 2 mm nel mantenimento dei parametri clinici analizzati. Il dato microbiologico significativamente rilevante riguardava l'abbattimento quantitativo della compagine batterica anaerobia nel post-trattamento dei pz trattati con PDT, in comparazione

alla sola TC. Dal punto di vista qualitativo, tra le specie anaerobiche analizzate si registrava una significativa riduzione della conta, nell'ordine di 3 gradi log, di *P. gingivalis* e *Prevotella intermedia*, e di 2 gradi log di *Aa*, nei campioni post-trattamento dei pz trattati con PDT.

L'eradicazione completa delle colonie microbiche non si registrava in nessuno dei gruppi oggetto d'indagine. I campionamenti microbiologici di controllo a 3 mesi rilevavano, di contro, un incremento proporzionale della popolazione batterica aerobia e anaerobia rispetto all'immediato post-trattamento, ancorché alla presenza di parametri clinici negativi per PI e IE. Nel

Tabella II Analisi quantitativa della microflora anaerobia rilevata con campionamenti pretrattamento, post-trattamento e alla 24^a settimana. Si noti il significativo decremento nei pazienti trattati con PDT associata a TC (media 93,6%) comparati ai pazienti trattati con la sola TC (83,5%)

Paziente, terapia, difetto	Pretrattamento UFC/mL (anaerobi)	Post-trattamento UFC/mL (anaerobi)	Controllo 24 ^a settimana UFC/mL	Eliminazione batteri anaerobi post-trattamento (%)
1. PDT/TC > 2 mm	28	3	20	89,0
2. PDT/TC > 2 mm	500	25	180	95,0
3. PDT/TC > 2 mm	230	18	90	92,0
4. PDT/TC > 2 mm	190	12	35	94,0
5. PDT/TC > 2 mm	420	26	120	94,0
6. PDT/TC < 2 mm	370	2	28	99,4
7. PDT/TC < 2 mm	28	2	18	93,0
8. PDT/TC < 2 mm	230	11	70	95,0
9. PDT/TC < 2 mm	180	9	90	95,0
10. PDT/TC < 2 mm	240	26	105	89,0
11. TC > 2 mm	350	29	120	91,5
12. TC > 2 mm	320	86	190	73,0
13. TC > 2 mm	29	10	18	65,0
14. TC > 2 mm	460	47	80	89,9
15. TC > 2 mm	200	6	85	97,0
16. TC < 2 mm	500	80	190	84,0
17. TC < 2 mm	190	22	88	88,0
18. TC < 2 mm	88	13	65	85,0
19. TC < 2 mm	130	22	78	83,0
20. TC < 2 mm	160	32	73	80,0

20% dei pz (3 pz trattati con TC e 1 pz trattato con PDT), si osservava a 6 mesi una modesta ripresa del BOP e, di questi, 2 pz (TC) mostravano IE modesto. Tali pz presentavano difetti ossei > 2 mm al reclutamento.

4. Discussione

La finalità del nostro studio è stata la valutazione comparativa in vivo, sotto l'aspetto clinico e microbiologico, dell'efficacia decontaminante della PDT come

presidio ausiliario alla TC nel trattamento delle perimplantiti. I risultati indicano che la fotosensibilizzazione batterica con blu di toluidina e l'irradiazione con laser a diodo (810 nm) per 1,5 min realizza un significativo decremento nella conta batterica anaerobia globale (media 93,6% PDT + TC vs 83,5% TC) (*tabella II*). La riduzione microbica comparativa è stata rilevata in forma più moderata, seppur presente a vantaggio della PDT, nel caso della flora microbica aerobia (media 92% PDT vs 90,5% TC). Il dato del pz che, nonostante l'ottima igiene orale, ha registrato un incremento radiografico del difetto osseo perimplantare conferma che gli indici di placca hanno valore in riferimento alla collaborazione del pz e non alla risposta soggettiva all'infezione. Così come l'indice di sanguinamento al sondaggio (BOP) di per sé non è un indicatore di rischio affidabile, in quanto la relazione tra sanguinamento, infiammazione e mucosite perimplantare non equivale all'evoluzione di una perimplantite: infatti, le caratteristiche immunoistochimiche dei quadri di mucosite perimplantare sono risultate differenti da quelle della perimplantite.

I tessuti affetti da perimplantite mostrerebbero un significativo incremento dell'infiltrato linfocitario B (CD19+), al centro del quale è stato rilevato un consistente addensamento cellulare elastasi-positivo (16). L'assenza di sanguinamento nelle stesse posizioni, rilevata nei richiami, segnala invece che non è in atto alcuna progressione (17). La presenza di BOP in alcuni pz con difetti > 2 mm al sesto mese post-trattamento, in assenza di IE, è ascrivibile in prevalenza alle condizioni locali anatomo-

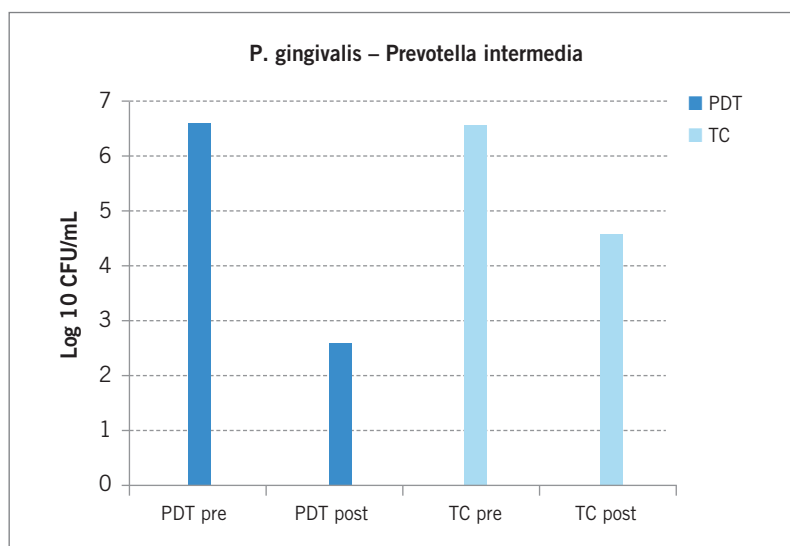


Fig. 1 Analisi quali-quantitativa delle specie anaerobie pigmentate di nero. Il valore denota la conta batterica media dei campioni pre e post-trattamento: la riduzione è stimata in 3 gradi log circa per la PDT, 2 gradi log per la TC, in diluizioni da 100 μ L

Legenda: PDT = terapia fotodinamica; TC = terapia convenzionale.

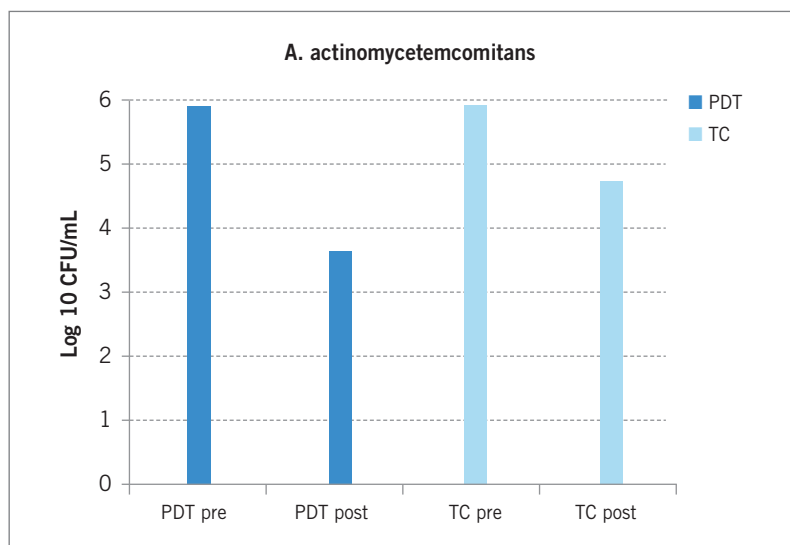


Fig. 2 Analisi quali-quantitativa di Aa: la conta batterica media rileva un decremento prossimo a 2 gradi log per la PDT e circa 1 grado log per la TC, in diluizioni da 100 μ L

Legenda: PDT = terapia fotodinamica; TC = terapia convenzionale.

strutturali. In tali soggetti, infatti, l'esito del trattamento comporta una migrazione apicale dei tessuti proporzionale all'entità dimensionale del difetto, con esposizione di una maggior quota di superficie implantare spiraleiforme. Se a ciò si associano una ridotta o assente banda di tessuto cheratinizzato e/o la presenza di frenuli traenti, la possibilità per il pz di operare una toilette igienica ottimale si riduce ulteriormente.

Dai nostri dati emerge, quindi, che la profondità della lesione nei difetti > 2 mm costituisce un fattore aggravante nel mantenimento del risultato a medio-lungo termine, laddove la colonizzazione batterica incontri condizioni anatomo-immunologiche favorevoli. A ciò va aggiunto che le cosiddette procedure rigenerative, volte al reintegro della quota di tessuto osseo compromesso dal processo infettivo-infiammatorio, non sembrano rappresentare un valore aggiunto ai fini dei risultati del trattamento (18).

L'analisi microbiologica qualitativa sembra registrare, in vivo, una maggiore sensibilità alla PDT da parte degli anaerobi pigmentati di nero (*Prevotella intermedia* e *P. gingivalis*), con una riduzione di 3 gradi log in 7 campioni, e di 2 gradi log in 3 campioni per ognuna delle due specie batteriche (fig. 1), rispetto all'*Aa*, riguardo al quale si sono osservate riduzioni di 2 gradi log in 8 campioni e di 1 grado di log in 2 campioni (fig. 2). Tali risultati sono solo parzialmente conformi ai dati presenti in letteratura riguardanti studi in vitro, nei quali tutti i batteri patogeni parodontali venivano eliminati dalle superfici implantari mediante PDT (19), mentre appaiono essere in linea con quanto ri-

portato dallo studio clinico in vivo, non comparativo, di Dörthbudak et al. (15).

Verosimilmente, la difformità dei nostri dati in vivo rispetto a quanto riportato negli studi in vitro è ascrivibile a fattori locali limitanti l'applicazione del fotosensibilizzatore, quali l'anatomia del difetto osseo (stretto e profondo), il variabile spessore della pellicola microbica sulla superficie implantare e/o fattori biologici, come la diversa affinità di legame al colorante vitale delle varie membrane batteriche. Si presume, infatti, che il meccanismo di soppressione microbica sia indotto dai danni di membrana derivante dai radicali liberi generati dalla fotoattivazione del colorante vitale (20).

5. Conclusioni

Lo studio comparativo in vivo, condotto su gruppi di pz distinti per tipologia di difetto osseo perimplantare, indica che la PDT con laser a diodi e blu di toluidina, come presidio ausiliario alla TC, può favorire una detossificazione batterica anaerobia significativamente maggiore rispetto alla sola TC. Il vantaggio decontaminante, emerso in termini quantitativi assoluti, registra, nello specifico, una diversa sensibilità batterica in termini qualitativi, ovvero fra le tre specie batteriche patogene analizzate.

Va inoltre osservato che la completa eliminazione della flora microbica anaerobia non è stata raggiunta in nessuno dei pz sottoposti a PDT nelle condizioni in vivo del nostro studio.

Infine, il mantenimento dei risultati a medio-lungo termine non si è riscontrato nei gruppi di pz indagati, benché nella maggior parte di loro si manifestassero

condizioni cliniche di remissione.

Tali aspetti, di rilevante importanza prognostica, pongono le basi per l'elaborazione di futuri studi clinici su gruppi più ampi di pz e per l'attenta valutazione dei fattori ecoambientali limitanti l'efficacia della PDT. L'analisi delle variabili locali, endogene ed esogene, consentirà in tal modo di ottimizzare l'azione fotochimica battericida del laser a diodi già emersa dagli studi in vitro, con l'obiettivo di trasferire tale efficacia applicativa alle condizioni in vivo.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, et al. The soft tissue barrier at implants and teeth. Clin Oral Implants Res 1991;2(2):81-90.
2. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. J Clin Periodontol 1994;21(3):189-93.
3. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. J Clin Periodontol 1996;23(10):971-3.
4. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. Clin Oral Implants Res 2006;17 Suppl 2:104-23.
5. Mombelli A. Prevention and therapy of peri-implantitis infections. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J (eds). Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology: Implant Dentistry. Berlin: Quintessence Publishing, 1999:281-303.
6. Rutar A, Lang NP, Buser D, Bürgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. Clin Oral Implants Res 2001;12(3):189-95.
7. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of

- perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004970.
8. Boch JA, Wara-aswapati N, Auron PE. Interleukin 1 signal transduction – current concepts and relevance to periodontitis. *J Dent Res* 2001;80(2):400-7.
9. Aspriello SD, Rasicci P, Triduzzi P, Piemontese M. Ruolo della prostaglandina E2 nella perimplantite. *Italian Oral Surgery* 2007;5:17-9.
10. Sarkar S, Wilson M. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 1993;28(3):204-10.
11. Soukos NS, Wilson M, Burns T, Speight PM. Photodynamic effects of toluidine blue on human oral keratinocytes and fibroblasts and *Streptococcus sanguis* evaluated in vitro. *Lasers Surg Med* 1996;18(3):253-9.
12. Kömerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, et al. In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):932-40.
13. O'Neill JF, Hope CK, Wilson M. Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue. *Lasers Surg Med* 2002;31(2):86-90.
14. Hayek RR, Araújo NS, Gioso MA, et al. Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs. *J Periodontol* 2005;76(8):1275-81.
15. Dörtbudak O, Haas R, Bernhart T, Mailath-Pokorny G. Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(2):104-8.
16. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):14-8.
17. Lang NP, Brägger U. Periodontal diagnosis in the 1990s. *J Clin Periodontol* 1991;18(6):370-9.
18. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):282-5.
19. Haas R, Dörtbudak O, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G. Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. An in vitro study. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(4):249-54.
20. Malik Z, Hanania J, Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins—an alternative approach to antimicrobial drugs. *J Photochem Photobiol B* 1990;5(3-4):281-93.

Pervenuto in redazione nel mese di gennaio 2009

Gianpaolo Bombeccari
via Cervino 30
24068 Seriate (BG)
gianpaolo.bombeccari@virgilio.it