

Institutt for klinisk odontologi

Påvirker generell helsetilstand risiko for peri-implantær sykdom?

Magnus Jensen Røst

Hans Gunnar Wettainen

Masteroppgave i Odontologi ... Odo-3901 ... Mai 2023

Innholdsfortegnelse

Takkeord	3
Sammendrag.....	3
Introduksjon	3
Bakgrunn.....	5
Periodontitt	5
Periimplantitt	6
Epidemiologi Periimplantitt	7
Etiologi Periimplantitt	8
Metode og material	10
Resultat.....	11
Diskusjon	19
Konklusjon.....	25
Referanser:	26

Takkeord

Takk til alle som har bistått underveis i arbeidet med vår masteroppgave. Spesielt takk til vår veileder Anne Margrete Gussgard som med sin kunnskap og iver har bidratt med konstruktiv veiledning, og oppfølging gjennom hele prosessen. Vi vil også takke de ansatte på Helsebiblioteket ved UiT som har vært behjelpelig med digitale problemstillinger.

Sammendrag

Formål: Målsetningen med oppgaven er å presentere en oversikt over tilgjengelig kunnskap som beskriver sammenhengen mellom generell helsetilstand og risikoen for utvikling av periimplantær sykdom og i hovedsak periimplantitt.

Metode og material: Et systematisk litteratursøk på PubMed ga 171 artikkeltreff, der 27 artikler i første omgang ble valgt for kvalitativ evaluering. Fritt søk på PubMed og eksklusjon i det systematiske artikkelsøket resulterte i totalt 26 artikler som er inkludert i besvarelsen.

Resultat: Aktiv og tidligere behandlet periodontitt, samt manglende plakk-kontroll og mangelfull hygieneoppfølging øker risikoen for utvikling av periimplantær sykdom. Det er sannsynlig at røyking, kardiovaskulær sykdom og kronisk alkoholkonsum øker risikoen for periimplantær sykdom. Høydose bisfosfonat eller antistoff behandling er sterke kontraindikasjoner for implantatbehandling.

Konklusjon: Det er kun et fåtall helsetilstander hvor man har funnet en klar sammenheng til periimplantitt. Dette indikerer nytten av videre forskning og i hovedsak gode kohortstudier innenfor fagområdet periimplantitt og sammenhengen til generell helse. Man kan konkludere med at utviklingen av periimplantær sykdom har en sammenheng til individets generelle helsetilstand. Tilgjengelige studier antyder at flere helsetilstander kan ha påvirkning på implantatoverlevelsen. Graden av sykdomskontroll og pasientens generelle helse synes å kunne ha en større påvirkning på den periimplantære helsen enn enkelte sykdomsdiagnoser.

Introduksjon

Tenner har stor betydning for funksjon og estetikk. Derfor er det stor etterspørsel fra pasienter og tannhelsepersonell på erstatningsalternativer for tapte tenner. Proteser og etter hvert broer, der en kunstig tann limes til nabotennene, har over lang tid vært brukt som erstatning for å gjenopprette funksjon og estetikk. Med tiden har nye materialer og teknikker utviklet seg, og i dag er tannimplantat en normal del av arbeidshverdagen til tannleger og

tannpleiere. Opprinnelsen til tannimplantat i titan, som er det dominerende materialet, spores til 1950-tallet. I 1952 oppdaget den svenske legen og forskeren Per-Ingvar Brånemark titanets unike evne til å aksepteres av kroppslige vev og integreres i bein. Begrepet *osseointegrasjon* ble implementert som et resultat av dette (Abraham, 2014). I 1965 ble de første rene titanskruene operert inn i form av tannimplantat, og oppfølgingsstudier viste gode resultater (Adell et al., 1981). Siden 1965 har tannimplantat utviklet seg til å bli en veletablert metode i behandling av pasienter med manglende tenner, ofte med tilfredsstilte estetiske og funksjonelle krav. Antall behandlinger med tannimplantat i Norge er lite dokumentert. Tall fra 2022 (Helserefusjonsdata, 2022) viser 12 571 takster brukt for implantatbehandling med støtte fra Helfo. Totalsummen for utbetalt refusjon i 2022 tilknyttet takstene var 87 066 587 nok (tabell 1). Det reelle antallet implantatbehandlinger er betydelig høyere da en stor andel utføres uten Helfo-dekning.

Tabell 1 Oversikt over helføstøttet implantatbehandling.

År	Antall brukte takster for implantatbehandling med støtte fra Helfo	Utbetalt refusjon
2019	11 732	77 013 123
2020	11 572	75 452 849
2021	13 034	87 935 478
2022	12 571	87 066 587

Aktuelle takster for Helfo-støttet implantatbehandling er:

Kirurgisk behandling

- 421 Kirurgisk innsetting av implantat – første implantat
- 422 Kirurgisk innsetting av tannimplantat – per implantat i tillegg
- 424 2 implantat ved tannløs underkjeve

Periodontal behandling og rehabilitering etter periodontitt

- 514 Kirurgisk innsetting av implantat – per implantat

I takt med økende antall tannimplantater øker også antallet komplikasjoner og innrapporteringer til norsk pasientskadeerstatning (NPE) tilknyttet tannimplantat. En artikkel i Tannlegetidene (Støre, 2022) kaster lys over noen av problemstillingene knyttet til behandlingen. I perioden 2016-2020 var det rapportert 119 skadesaker til NPE relatert til innsetting av tannimplantat. Det totale antallet tapte implantat knyttet til klagen var 156, der 148 er registrert som tapt grunnet alvorlig periimplantitt. Som artikkelforfatteren skriver,

viser tallene en økende prevalens av tapte tannimplantat der periimplantitt rapporteres å være den vanligste årsaken.

Periimplantitt er kort beskrevet en betennelsessykdom i tannimplantatets omkringliggende vev og resulterer i tap av beinvev, som videre kan føre til tap av implantatet. Behandlingen av tilstanden er ofte utfordrende, men avgjørende for prognosen. Sykdommen anses som irreversibel og etter hvert som sykdommen progredierer, så blir behandlingen også mere resurskrevende og utfordrende. Kunnskap om forebygging av tilstanden kan derfor ha stor innvirkning på prognosen for pasienter som har gjennomgått eller planlegger å gjennomgå implantatbehandling.

Hensikten med denne studien er å presentere forskning som beskriver sammenhengen mellom periimplantær helse og generell helse. Forholdet mellom periodontitt og generell helse er bedre beskrevet i litteraturen, men ser vi lignende sammenheng mellom periimplantitt og generell helse? Målet vårt er å bidra til at norske tannleger får et større grunnlag i risikovurdering for periimplantær sykdom hos pasienter som planlegger eller har gjennomgått implantatbehandling. Videre kan dette påvirke tannlegens anbefaling av behandlingsvalg, samt oppfølging av pasienter med tannimplantat. Studien vil i hovedsak rettes mot tilstander som avdekkes i anamneseopptak. Genetiske variasjoner vil ekskluderes for å begrense oppgavens omfang. Mesteparten av tilgjengelig litteratur innenfor faget er publisert på engelsk. Vi har valgt å skrive oppgaven på norsk for å bidra til at det publiseres mer om faget på norsk, og om mulig dekke noen av de kunnskapshull som finnes innenfor tematikken (Borgnakke, 2015).

Bakgrunn

Periodontitt

Periodontitt, pyrea eller på folkemunne ofte kalt «perio» er for mange en ukjent sykdom, selv blant mange av de rammede. Periodontitt er en betennelsessykdom i tannens periodontium, støttevev, som gradvis kan føre til mobile tenner og tanntap. Sykdomsforløpet varierer betraktelig. Noen kan bevare tannfestet over lang tid, mens andre opplever tanntap tidlig som følge av sykdommen. Plakk er den viktigste årsaken til periodontitt. I litteraturen er det også beskrevet andre faktorer som har betydning for utvikling av periodontal sykdom, der røyking og diabetes er de mest kjente (Lang & Lindhe, 2015). Tilstanden er hyppig forekommende og kan beskrives som en «folkesykdom». Periodontitt er sammen med karies en av de vanligste

sykdommene som rammer munnhulen. Studier fra USA (Froum et al., 2020) antyder at så mye som 42% av befolkningen over 30 år er diagnostisert med tilstanden periodontitt, hvorav 7,2% er rammet av alvorlig periodontitt. Disse tallene samsvarer med en 30 år lang oppfølgingsstudie (Hugoson et al., 2008). Overført til den norske populasjonen vil dette tilsvare en prevalens på omtrent 1,5 millioner mennesker over 30 år med periodontitt, hvorav 250 000 av disse vil ha alvorlig periodontitt. Periodontal sykdom er et tema det er forsket og skrevet mye om, særlig diagnostisering og behandling av periodontitt.

I dag omhandler forskningen på periodontitt særlig påvirkningen på den generelle helsen og omvendt. For eksempel hvordan aktiv periodontitt kan være en årsaksfaktor til andre sykdommer i kroppen, slik som reumatoid artritt, kardiovaskulære sykdommer eller diabetes. Det er også beskrevet sykdommer som kan være årsaksfaktorer til periodontitt eller forverre allerede aktiv periodontal sykdom. Eksempler på dette er diabetes og røyking som begge viser en klar sammenheng med utvikling av og forverring av allerede eksisterende periodontitt. Sammenhengene til røyking og diabetes bekreftes i den tredje konsensusrapporten (Jepsen et al., 2018) fra Word Workshop som omhandler det nye klassifikasjonssystemet for periodontale og periimplantære sykdommer i USA og Europa. Klassifikasjonssystemet inkluderer diabetes og røyking som de to modifierende faktorene for gradering av periodontitt. Periodontal patologi er et fagområde der riktig kunnskap, forebygging og behandling er av stor betydning for videre prognose.

Periimplantitt

Periimplantitt er en sykdom som ligner på periodontitt. Mens periodontitt omhandler støttevevet til tenner, omfatter periimplantitt støttevevet til tannimplantater. Prevalensen til periimplantitt presenteres med sprikende verdier fra 12 – 43% av implantater (Lee et al., 2017; Rakic et al., 2018). Det er kjent at plakk er den viktigste fremdrivende faktoren for utvikling av periimplantitt på lik linje med periodontitt. Andre faktorer med betydning for sykdomsrisikoen og progresjonen ved påvist periimplantitt, er mindre kjent og lite beskrevet i litteraturen.

Periimplantære sykdommer opptrer på flere måter, men de to mest forekommende er periimplantær mukositt og periimplantitt. Dette er betennelsestilstander i vevet som omgir tannimplantat og som i stor grad påvirkes av tilstedeværelse av plakk. Periimplantær mukositt opptrer alltid før periimplantitt, men er i motsetning til periimplantitt en reversibel tilstand. Plakk i tilknytning til tannimplantat rommer en bakteriepool som fremprovoserer betennelse i

omkringliggende mukosalt vev og gir opphav til periimplantær mukositt. Dersom tilstanden ikke behandles, men vedvarer, vil betennelsen spres dypere apikalt i vevet som omgir tannimplantatet. Dette fører til irreversibelt patologisk beintap og sykdommen periimplantitt. Ved alvorlig periimplantitt er implantatet i fare for å løsne grunnet manglende beinfeste.

I 2017 ble klassifikasjonen av samtlige periodontale og periimplantære sykdommer revidert, herunder også periimplantitt. Den nye klassifikasjonen ble presentert i 2018, og fra dette møtet ble fire konsensusrapporter publisert der den fjerde omhandler periimplantære forhold (Schwarz et al., 2018). Rapporten beskriver store variasjoner i mukosal tykkelse rundt implantater selv ved friske forhold, noe som medfører variasjoner i lommedybde. Tykkelsen på mukosa er normalt 3-4 mm, men data viser lommer opp til 7mm (Schwarz et al., 2018) selv ved friske forhold, det vil si fravær av perimukositt og periimplantitt. Den fjerde konsensusrapporten beskriver også at beinvevet som omgir implantater i mange tilfeller gjennomgår en remodelering. Remodeleringsprosessen skjer de første månedene etter belastning og vises røntgenologisk med beintap på opp til 2mm. Diagnostikk basert på lommedybde og marginalt beintap er viktig ved periodontitt, men lite nøyaktig ved periimplantitt. Dette skyldes de store forskjellene i mukosal tykkelse samt remodeleringsprosesser av beinvev.

Klassifikasjonen av periimplantitt baseres i hovedsak på to kriterier. Blødning og/eller puss ved sondering av lommer, samt progressivt beintap rundt implantatet etter at den forventede remodeleringsfasen er over. Beintapet beskrives best utfra røntgen. I tilfeller hvor informasjon om tidligere beinnivå og lommedybder mangler, og grad av progresjon ikke kan måles direkte, er følgende kriterium fastsatt for å sette diagnosen periimplantitt; Lommer på minst 6mm hvor minimum 3mm strekker seg apikalt for den gjengede implantatdelen, samt blødning og/eller puss ved lommedybdemåling. Visuelle tegn på betennelse i det periimplantære vevet og palpasjonsømheter er viktige indikatorer på sykdom. Selv om lommedybdemål sjeldent brukes for primær diagnostikk av periimplantitt, er målinger av lommer et enkelt verktøy som kan bidra med relevant informasjon om progresjonshastigheten.

Epidemiologi Periimplantitt

Allerede i 2004 ble en artikkel i den norske tannlegeforeningens Tidene publisert med overskriften «*Periimplantitt – en ny folkesykdom?*» (Dahl, 2004). Artikkelforfatteren uttrykte bekymring for den store mengden implantat som installeres kombinert med hvor stor andel av

disse som rammes av periimplantitt. En systematisk oversiktsartikkel fra 2013 (Atieh et al., 2013) rapporterte om en prevalens av periimplantær mukositt på 30,7% av implantater og 63,4% av implantat pasienter. Den samme studien oppgir en forekomst av periimplantitt på 9,6% av implantater og 18,8% av implantat pasienter. Basert på denne og andre lignende studier kan man konkludere med at periimplantær mukositt er en vanlig komplikasjon etter implantatbehandling. Studien bekrefter også det vi vet om etiologien til periimplantær mukositt. Periimplantær mukositt har en høyere forekomst enn periimplantitt men er ofte en forløper til periimplantitt. Studiene inkludert i oversiktsartikkelen viser sprikende verdier, og det er kjent at forekomsten av både periodontal og periimplantær sykdom varierer betraktelig avhengig av hvilken studie som det refereres til. Et strengere kriterium for sykdomsdiagnostikk vil naturlig gi en lavere prevalens og omvendt.

Vi håper det nye klassifikasjonssystemet vil føre til en enklere og mer universell tolkning av kliniske målinger og dermed mer sammenlignbare data. Definisjonen på “progressivt beintap”, som er et viktig kriterium for diagnosen periimplantitt, gir fortsatt rom for variasjon – avhengig av hvilken verdi som benyttes som cut-off. Prevalensen av periimplantær mukositt synes å være noe mer objektiv med definisjonskriteriene blødning og/eller pus som gir mindre rom for variasjon i tolkingen av kliniske målinger.

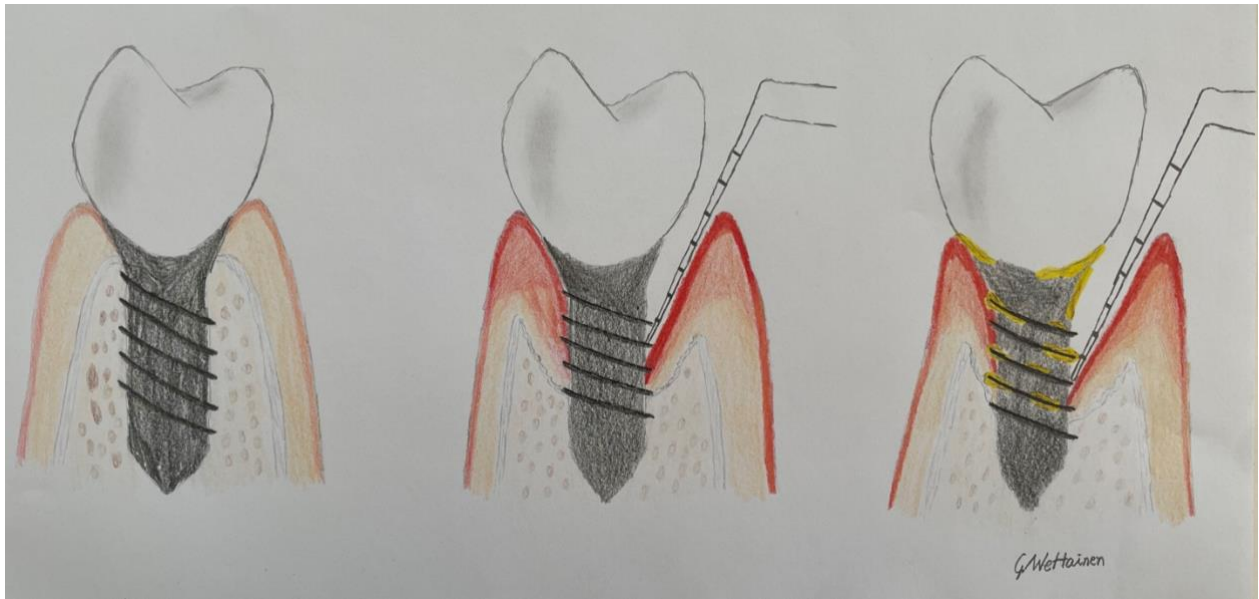
Etiologi Periimplantitt

Ved installasjon av tannimplantat skrues titanskruen fast i beinet. Den gjengede, intraosseøse delen omgis av bein. Til denne festes en distanse eller aboutment, også i titan. Distansen er omgitt av mukosa, mens den intraosseøse delen ideelt sett kun er i kontakt med bein. Distansen som ikke omgis av bein vil raskt dekkes av et belegg med orale mikroorganismer, som koloniserer titanoverflaten og danner et mikromiljø. Prosessen kan sammenlignes med den på tannflater, der mikroorganismer binder til proteiner og peptider i salivaen som sammen danner belegg som kalles pellicle. Selv om pellicle sammensetningen skiller seg mellom titan og emaljeflater viser ikke litteraturen til enighet i hvilken grad disse forskjellene påvirker bakteriesammensetningen på de to flatene. En nyere litteraturstudie viser til store forskjeller i sammensetning (Rajasekar & Varghese, 2022), mens andre studier viser til utilstrekkelig grunnlag for å si noe om forskjeller (Retamal-Valdes et al., 2019). Pelliclen inneholder reseptorer for adhesiner som muliggjør adhesjon med alle slags orale bakterier. Bakteriekoloniseringen skjer gjennom et komplekst samspill mellom ulike bakterier som kan deles inn i to grupper; tidlige kolonisorer og sene kolonisorer. Under gruppen sene kolonisorer tilhører blant annet bakterier, som danner det røde kompleks og er pådriver av

patologiske prosesser rundt implantatet. Tidlige kolonisatorer, for eksempel *Streptococcus sanguinis* og *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, bindes til reseptorer i biofilmen og modifierer mikromiljøet til å muliggjøre co-adhesjon til sene kolonisatorer. Eksempler på bakterier som har stor betydning i den sene koloniseringen er; *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* og *Tannerella Denticola*. Ved adekvat hygiene vil den mekaniske fjerningen av plakk hindre etableringen av bakterier og dannelsen av et mikromiljø som favoriserer bakterier assosiert med periimplantitt.

Utviklingen av periimplantitt er sammensatt og multifaktoriell. Den kan sammenlignes med utviklingen av periodontitt, en immunrespons mot bakterier på tann eller implantat, som forårsaker en lokal betennelse med tilstrømming av immunceller, i hovedsak makrofager, lymfocytter og plasmaceller (Berglundh et al., 2004). Dette samsvarer med undersøkelser av vevet ved periodontitt. Immuncellene frigjør cytokiner, som i sin tur stimulerer til osteoklastaktivering og nedbryting av bein. Det er også påvist forskjeller i immunreaksjonen mellom de to tilstandene. Ved periimplantitt inneholder vev økt andel Nøytrofil granulocytter og celler positive for IL1-alfa og IL-6, men lavere antall TNF-alfa positive celler enn det som observeres ved periodontitt (Konttinen et al., 2006). Sammenlignet med periodontalt vev, er også det periimplantære vevet organisert annerledes. Dette kan forklare funn som viser at betennelser rundt implantat er mer utfordrende for vevet å håndtere og spres lettere enn betennelser rundt tenner (Gotfredsen et al., 2002).

Progressivt beintap rundt implantater uten tegn til betennelse eller synlig plakk og tannstein er konkludert som sjelden, men forekommende (Schwarz et al., 2018). Puss og blødning ved måling av patologiske lommer selv uten klare ytre tegn på betennelse er beskrevet i læreboken. (Lang & Lindhe, 2015, s.508-509). Dette illustreres i figur 1.



Figur 1.

Til venstre vises friske periimplantære forhold. I midten vises tegn på betennelse og beintap uten synlig plakk eller tannstein. Til høyre vises tegn på betennelse og beintap i kombinasjon med store mengder plakk og tannstein.

Metode og material

Metoden vi har brukt for å besvare problemstillingen om generell helsetilstand påvirker utviklingen av periimplantær sykdom, er et systematisk litteratursøk på PubMed. I tillegg har lærebøker innenfor fagområdet, frie litteratursøk på PubMed, universitetet i Tromsøs egen database, samt nettsider til britisk og amerikansk periodontologiforening bidratt med grunnleggende informasjon innenfor faget. Der hvor lærebøker eller litteraturstudier i hovedsak baseres på en eller et fåtall enkeltstudier, har vi i størst mulig grad referert til primærstudiene.

Det systematiske søket på databasen PubMed er begrenset til ("Peri-Implantitis" OR peri-implant mucositis OR peri-implant Diseases) AND ("association" (Subheading) OR "Risk Factors") med filtrene Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 10 years, English, Norwegian, Swedish, and Danish og var siste gang oppdatert 31.12.2022.

Litteratursøket ga 171 artikkeltreff, der vi sammen evaluerte artiklens relevans for oppgaven basert på overskrifter og sammendrag. Etter første gjennomgang ble 144 artikler ekskludert. Ekskluderte artikler omhandlet i stor grad genetikkens betydning for implantatoverlevelsen, teknikkvalg ved innsettelse av implantat eller behandlingsalternativer ved periimplantær

sykdom. De resterende 27 artiklene ble gjennomgått ved kvalitativ evaluering. Det var i første omgang disse som ble brukt som grunnlag for oppgaven.

Læreboken «*Clinical periodontology and implant dentistry*» (Lang & Lindhe, 2015) fungerte som basislitteratur og artikler som det refereres til i læreboken, er referert direkte til i denne studien. 26 artikler ble endelig inkludert i besvarelsen, de er hentet fra frie artikkelsøk på PubMed, og gjennom det systematiske artikkelsøket på PubMed.

Resultat

Det er mange sykdommer og tilstander som er undersøkt og forsøkt kartlagt med tanke på sammenheng med utvikling av periimplantitt. Sykdommene eller tilstandene har enten blitt undersøkt direkte som risikofaktorer eller indirekte som risikoindikatorer. For å avdekke risikofaktorer kreves det normalt longitudinelle studier, mens observasjonsstudier, tversnittstudier og retrospektive studier normalt beskriver riskindikatorer (Schwarz et al., 2018). Helsetilstander der man sikkert har funnet en sammenheng til periimplantitt er begrenset til et fåtall, noe som indikerer nytten av videre forskning innenfor fagområdet periimplantitt og dets sammenheng til generell helse. Mens risikoindikatorer og risikofaktorer påvirker sannsynligheten for utvikling av sykdom, vil prognosefaktorer virke inn på utviklingen av allerede diagnostisert sykdom.

En oversiktsartikkel fra 2009 evaluerer om risikoen for mislykkede tannimplantater har en sammenheng med systemisk sykdom, både med eller uten medisiner. Studien ser på individer behandlet grunnet mislykkede tannimplantater, der individene må ha minst 1 av 12 systemiske sykdommer (Bornstein et al., 2009). Videre konkluderer studien med at det er lite evidens som tilsier at systemisk sykdom reduserer overlevelsen til tannimplantater. En lignende Oversiktsartikkel fra 2006 (Mombelli & Cionca, 2006) ser i likethet med Bornstein på om det er en sammenheng mellom systemisk sykdom og individer med mislykkede tannimplantater grunnet beintap. Studien konkluderer med at evidensgrunnlaget for å definere helsetilstander som absolutte eller relative kontraindikasjoner for implantatbehandling, er svært mangelfullt.

Manglende plakk-kontroll: Det er evidens for at tilstedeværelsen av plakk er en risikofaktor for utvikling av periimplantær mukositt og periimplantitt. En case-kontroll-studie over 5 år publisert i 2012 (Costa et al., 2012) viser at fravær av forebyggende behandling gir betydelig økt risiko for utvikling av periimplantitt sammenlignet med en kontrollgruppe som mottok

hyppig oppfølging. Videre vet vi at plakk er en nødvendig komponent for utvikling av betennelse i periimplantær mukosa samtidig som periimplantitt svært sjeldent forekommer uten tilstedeværelsen av betennelse (Schwarz et al., 2018). Derfor er plakk også en prognosefaktor som kan bidra til at periimplantær mukositt går over i periimplantitt og at allerede diagnostisert periimplantitt forverres.

Røyking: Evidensnivået for sammenhengen mellom røyking og periimplantær sykdom er inkonsekvent. I en prospektiv kohortstudie over 10 år (Karoussis et al., 2003), hvor man sammenlignet 2 grupper med periimplantitt, hvor 48% (n=10) og 20% (n=18) av implantatene i de to gruppene, var satt inn hos røykere. Studien fant ingen signifikant forskjell mellom røykere og ikke-røykere med tanke på utvikling av periimplantitt. En systematisk oversiktsartikkel fra 2016 (Turri et al., 2016) viser til flere primærstudier som presenterer signifikante data for røyking som relevant risikofaktor, men i mangel på fremtredende og sentrale primærstudier konkluderer artikkelforfatterne med at tilgjengelig data er lite robust.

Ytterligere en studie (Dreyer et al., 2018) kartla sammenhengen mellom røyking og utvikling av periimplantitt basert på åtte tverrsnittstudier. Studiene viste heterogene resultater, men utfra en samlet meta-analyse ble røyking definert som risikofaktor på et medium evidensnivå. En RCT studie fra 2011 (Stoker et al., 2012) konkluderte med at røykere har omtrent dobbelt grad av beintap rundt implantat sammenlignet med ikke-røykere og en dårligere langtidsprognose for behandlingen.

En oversiktsartikkel fra 2019 har som hensikt å undersøke om det finnes faktorer som fører til biologiske komplikasjoner tilknyttet tannimplantater. Studien sier at man ikke kan konkludere med noe, men resultatene tyder på at blant annet røyking, diabetes og plakk ansamling er risikofaktorer for biologiske komplikasjoner tilknyttet tannimplantater (Curtis et al., 2019).

Tidligere periodontitt: Data fra flere studier, blant annet to tverrsnittstudier der pasienter ble fulgt opp i gjennomsnitt over 10 år (Daubert et al., 2015; Renvert et al., 2014), viser en klar sammenheng mellom utviklingen av periimplantitt og en tidligere periodontitt diagnose. Graden av periodontitt synes også ha en signifikant betydning når det gjelder risikoen for utvikling av periimplantitt (Daubert et al., 2015).

En oversiktsartikkel fra 2020 (Lin et al., 2020) viste til en signifikant sammenheng mellom tidligere periodontitt og periimplantitt, dersom implantatoverflaten var ru. I tilfeller med glatt implantatoverflate var ikke denne sammenhengen signifikant. Videre beskriver artikkelforfatteren at risikoen for periimplantitt er signifikant for tidligere periodontittpasienter, selv i tilfelle av vedlikeholdsbehandling i etterkant av implantat installasjon. En systematisk oversiktsstudie fra 2016 (Sousa et al., 2016) konkluderer med en sannsynlig forskjell mellom alvorlighetsgrad på periodontal sykdom og risikoen for tap av periimplantært bein. Studien bruker den gamle klassifikasjonen av periodontitt.

Aktiv periodontitt: Aktiv periodontitt synes å ha en signifikant sammenheng med periimplantitt. I studien (Daubert et al., 2015) var alvorlig periodontitt ved oppfølging av implantat den sterkeste risikoindekatoren for periimplantitt. Dette bekreftes av en ikke randomisert kontrollstudie fra 2012 (Renvert et al., 2012) som viser at en periodontitt diagnose har signifikant sammenheng med insidensen av periimplantitt.

Diabetes: I 2006 ble to systematiske oversiktsartikler publisert (Kotsovilis et al., 2006) (Mombelli & Cionca, 2006). Begge viste til en signifikant sammenheng mellom diabetes og tap av tannimplantater. Videre er denne sammenhengen bekreftet i en systematisk oversiktsartikkel publisert i 2021 (Shang & Gao, 2021) der høyt blodsukker også knyttes til økt prevalens av blødning ved sondering og lommedybde, som begge er diagnostikkverktøy i kartlegging av periimplantitt. Den samme studien fant også at sammenhengen mellom høyt blodsukker, blødning ved sondering og lommedybde ikke var signifikant dersom pasientene fulgte strikte hygienerutiner.

En systematisk oversiktsartikkel publisert i 2015 (Renvert & Polyzois, 2015) beskrev motstridende data over sammenheng mellom periimplantær mukositt og diabetes. Dataen var basert på to kliniske studier (Ferreira et al., 2006; Roos-Jansaker et al., 2006) og fra disse konkluderte man med svak evidens bak teorien om diabetes som risikoindeksator for periimplantær mukositt.

Alderdom: Med økende alder akkumulerer også antallet generelle helseplager og bruk av legemidler. Konfunderende faktorer gjør det utfordrende å se på sammenheng mellom en spesifikk sykdomstilstand og naturlige ikke patologiske prosesser ved aldring. Justert for konfunderende faktorer er det ikke publisert noen større studier eller metaanalyser som finner alder som en signifikant risikofaktor for utvikling av Periimplantitt. Dette bekreftes av en

studie utgitt i 2021 (Fretwurst & Nelson, 2021) som foreslår at alder i seg selv ikke skal være grunnlag for vurdering av implantatbehandling.

Alkoholkonsum: Alkoholkonsum i sammenheng med implantatoverlevelse beskrives i en prospektiv kohortstudie fra 2005 (Galindo-Moreno et al., 2005). Forfatterne konkluderer med at daglig alkoholinntak har en negativ innvirkning på vev som omgir tannimplantat og øker risikoen for periimplantært beintap. Studien viste også at beintap i større grad var påvirket av alkohol enn bruk av tobakk.

En case-kontroll-studie fra 2022 (Costa et al., 2022) vurderte eventuell sammenheng med skrumplever og risiko for periimplantitt. Kronisk alkoholmisbruk er den vanligste årsak til skrumplever. Studien fant en klar sammenheng, og artikkelforfatterne konkluderer at videre forskning innenfor feltet er nødvendig.

Kjønn: Kjønn og utvikling av periimplantitt er studert i flere kliniske studier, dog med motstridige resultater. En systematisk oversiktsartikkel publisert i 2018 (Dreyer et al., 2018) presenterer en utført Cochran test på tilgjengelige kliniske data som viste en signifikant heterogenitet for alder. Det vil si; ingen signifikant skjevfordeling av kvinner og menn i utviklingen av periimplantitt. En klinisk studie fra Brasil (Ferreira et al., 2006) i 2006 studerte 202 implantat pasienter, og fant en signifikant forskjell i prevalens mellom kjønn og risiko for utvikling av periimplantær mukositt, med en høyere prevalens blant menn. Litteratursøket viser ingen oversiktsartikkel etter 2012 som konkluderer med kjønn som signifikant prediktor for utviklingen av periimplantær mukositt eller periimplantitt.

Osteoporose: Osteoporose er en tilstand som svekker benet i kroppen, også kjevebeinet. Flere kvinner enn menn blir diagnostisert med osteoporose. En tverrsnittstudie fra 2011 (Dvorak et al., 2011) ser på om det er en sammenheng mellom osteoporose og utvikling av periimplantitt. I studien var det inkludert 203 kvinner med tannimplantater, hvorav 47 var diagnostisert med osteoporose, 16 med osteopeni, og 140 med fravær av benskade. Etter en analyse av resultatet konkluderer studien med at de ikke er funnet noen sammenheng mellom osteoporose og periimplantitt hos kvinner (Dvorak et al., 2011). En annen oversiktsartikkel fra 2018 (Dreyer et al., 2018) ser på 3 kliniske studier, og denne oversiktsartikkelen finner heller ingen statistisk signifikant sammenheng mellom osteoporose og periimplantitt. En ikke-randomisert kontrollstudie fra 2012 (Renvert et al., 2012) ser på om ulike medisinske faktorer (hjerte-kar sykdom, diabetes, osteoporose) har en sammenheng med insidensen av

periimplantitt; men heller ikke denne studien finner en klar sammenheng mellom osteoporose og periimplantitt.

Hjerte-kar sykdom: En tverrsnittstudie fra 2014 (Renvert et al., 2014) ser på om det finnes en sammenheng mellom periimplantitt og historikk av systemisk sykdom, tidligere periodontitt eller røyking. Studien undersøkte to grupper med tannimplantater, hvor den ene gruppen på 172 individer er diagnostisert med aktiv periimplantitt, og den andre gruppen på 98 individer har fravær av periimplantær sykdom. Hos gruppen med periimplantitt var det 27,3% med tidligere kardiovaskulær sykdom, mens prevalensen i den andre gruppen var 3,0% med tidligere kardiovaskulær sykdom (Renvert et al., 2014). Studien konkluderer med at det er sannsynlig at både tidligere periodontitt og historikk av kardiovaskulær sykdom kan være en faktor for utvikling av periimplantitt. En oversiktsartikkel fra 2013 (Gomez-de Diego et al., 2014) viser at det ikke finnes grunnlag for å konkludere med korrelasjon mellom kardiovaskulær sykdom og periimplantitt.

Oral lichen planus: (Xiong et al., 2020) Oral lichen planus er utslettslignende forandringer i munnhulen med varierende grad av utbredelse og symptom. Det er begrenset med studier som ser på tilstanden i forhold til implantatoverlevelse og periimplantitt. Evidensnivået nå tilsier ingen sammenheng mellom oral lichen planus og utviklingen av periimplantitt.

Reumatoid artritt: En tverrsnittstudie fra 2014 (Renvert et al., 2014) utforsker om det er en sammenheng mellom den autoimmune sykdommen reumatoid artritt og periimplantitt. 11 av 172 periimplantitt pasienter hadde reumatoid artritt. Resultatene fra studien var ikke statistisk signifikant (OR: 6.5 (95% CI: 0.9–52.8), $P = .07$), studien viste derfor ingen sammenheng mellom reumatoid artritt og periimplantitt.

Stråleterapi: Få studier undersøker stråleterapi som bidragende faktor til utvikling av periimplantær sykdom. En studie fra 2009 (Karbach et al., 2009) vurderte 100 implantat pasienter, og fant at stråleterapi er assosiert med kliniske tegn på periimplantær mukositt, men ikke til periodontale patogener i periimplantære lommer. En studie publisert i 2006 med 71 implantat pasienter behandlet med stråling viste til lignende resultat med en signifikant lavere implantat overlevelse hos pasienter behandlet med en total stråledose på 50 Gray. Til sammenligning er en normal stråledose på 1,5-3Gy som ofte gjentas 10-39 ganger (Yerit et al., 2006). Ytterligere en studie publisert i 1999 (Grotz et al., 1999) som undersøkte 47

tidligere strålebehandlede pasienter med totalt 197 installerte implantater fant ingen forskjell i langtids implantatoverlevelse og tidligere stråleterapi.

En retrospektiv kohortstudie fra 2012 (Linsen et al., 2012) beskriver nødvendigheten av å avvente implantatinstallasjon til etter avsluttet stråleterapi. Dette gjelder i hovedsak i underkjeven grunnet diffus blodforsyning. Likevel uttrykker artikkelforfatterne at stråleterapi ikke nødvendigvis bør anses som kontraindikasjon for fremtidig implantatbehandling. En systematisk oversiktsartikkel fra 2014 (Kotsakis et al., 2015) bekrefter sammenhengen mellom stråling og risiko for tap av tannimplantat. Studien bekrefter også videre at pasienter som har gjennomgått stråleterapi kan oppnå en implantatoverlevelse som er sammenlignbar med friske pasienter.

Virale infeksjoner: Humane herpes virus tilhører familien Herpesviridae, og er en gruppe med virus som ligner veldig på hverandre. De mest vanlige humane herpes virus er Herpes Simplex virus, Epstein-barr virus og Cytomegalovirus. En oversiktsartikkel fra 2019 (Akram et al., 2019) tar for seg 5 kliniske studier, der de ser på mengden humane herpes virus hos en gruppe pasienter med friske tann-implantater sammenlignet med en gruppe periimplantitt pasienter. Samtlige 5 studier som er inkludert, viser til resultater med statistisk signifikans mellom periimplantitt og tilstedeværelse av humane herpes virus. 3 av 5 studier ser på mengden Cytomegalovirus ved implantater. Hos pasienter med periimplantitt var Cytomegalovirus til stede i 4,3%-53,3% av implantatene, hos friske pasienter var Cytomegalovirus til stede i 0%-8% av implantatene (Akram et al., 2019). Fire av fem studier, som er inkludert i oversiktsartikkelen, sammenligner mengden Epstein-barr virus i de to gruppene. Hos pasienter med periimplantitt var Epstein-barr virus til stede i 10,0%-45% av implantatene, mens hos friske pasienter var Epstein-barr virus til stede i 4,0%-53% av implantatene (Akram et al., 2019). Oversiktsartikkelen konkluderer med at det er økt mengde virus i implantater med periimplantitt sammenlignet med friske implantater. Oversiktsartikkelen vurderer at studiene som er brukt viser til noen svakheter, og at man bør bruke resultatene med omhu.

Andre sykdommer og helsetilstander: Allergi mot titanimplantater er sjeldent rapportert, men en systematisk oversiktsartikkel fra 2021 (Poli et al., 2021) konkluderer med at det, til tross for lavt evidensnivå, kan forekomme titan-allergi forårsaket av implantat og eventuell sammenheng bør ikke undervurderes.

Blødersykdom er ikke dokumentert som kontraindikasjon for implantatbehandling, men forhåndsiltak er ofte nødvendig for å unngå alvorlige postoperative komplikasjoner tilknyttet blødning (Diz et al., 2013).

Implantatbehandling for kreftsyke pasienter er ikke kontraindisert i seg selv, men behandling av tilstanden i form av strålebehandling eller bisfosfonater kan virke inn på prognosen for implantatbehandlingen. Se avsnitt i resultat for «stråleterapi» og «legemiddelbruk».

Munntørrhet i forhold til periimplantær sykdom er lite beskrevet i gjennomgått litteratur. Diz og medforfattere (Diz et al., 2013) nevner munntørrhet og Sjøgrens syndrom, det er ikke rapportert om sammenheng mellom disse og periimplantær sykdom, men evidensgrunnlaget er mangelfullt.

Legemiddelbruk: En oversiktsartikkel fra 2021 (Fretwurst & Nelson, 2021) viser at det ikke er grunnlag i litteraturen for at lavdose behandling med bisfosfonater eller antistoffer på kort sikt virker inn på implantatoverlevelsen. Selv lavdose behandling kan dog indisere medikamentrelatert osteonekrose i kjeven hvor implantatbehandling må unngås. Derfor foreslås bisfosfonat og antistoffbehandling som relative kontraindikasjoner for implantatbehandling.

En systematisk oversiktsartikkel fra 2016 (Guobis et al., 2016) presiserer at prosedyren ved implantatbehandlingen i seg selv ikke er påvist å trigge utvikling av medikamentrelatert osteonekrose i kjeven. Dette forklares av at tilstanden hos implantatpasienter normalt oppstår 20-35 måneder etter implantatbehandling, det vil si etter at implantatet er osseointegrert.

En systematisk oversiktsartikkel fra 2018 (Chappuis et al., 2018) har som mål å undersøke hvordan systemisk medisinerer påvirker beinmetabolismen, i tillegg til hvordan ulike medisiner påvirker overlevelsen til tannimplantater. Resultatene tyder på at både protonpumpe-inhibitorer (PPIs) brukt ved blant annet refluks og selektive serotonin reopptak inhibitorer (SSRIs) som er antidepressiva, har en negativ påvirkning på overlevelsen til tannimplantater.

Tabell 2 Oversikt over systematiske oversiktsartikler og oversiktsartikler brukt i oppgaven.

År	Forfatter	Hensikt	Type Studie	Funn
2021	Fretwurst et al.	Medikamentelle og geriatriske faktorer innvirkning på implantatbehandling.	Oversiktsartikkel	Implantatbehandling bør ikke vurderes utfra alder, men spesifikke risikofaktorer. Høydose bisfosfonatbehandling foreslås som absolutt kontraindikasjon.

2021	Poli et al.	Titanallergi årsaket av tannimplantat.	Systematisk oversiktsartikkel og kasusrapport	Lavt evidensnivå, men hypersensitivitet for titan kan forekomme og bør ikke undervurderes. Nødvendig med videre forskning.
2019	Akram et al.	Er det økt mengde humant herpesvirus i tannimplantat med periimplantitt sammenlignet med frisk tannimplantater	Systematisk oversiktsartikkel	Frekvensen av virus var økt hos pasienter med periimplantitt sammenlignet med friske tannimplantater.
2019	Curtis et al.	Individbasert risikovurdering av implantat behandling.	Oversiktsartikkel	Tyder på at røyking, diabetes, periodontal sykdom, plakkansamling med mer er risikofaktorer for biologiske komplikasjoner tilknyttet tannimplantater.
2018	Chappuis et al.	Misslykket dental implantatbehandling som er medikamentrelatert.	Systematisk oversiktsartikkel	Resultatene viser sammenheng mellom bruk av medikamentene PPIs og SSRI og økt forekomst av misslykket implantatbehandling.
2018	Dreyer et al.	Definere risikofaktorer for periimplantitt.	Systematisk oversiktsartikkel	På medium-til høyt evidensnivå er røyking, diabetes, manglende profylakse og historie av periodontitt identifisert som risikofaktorer for periimplantitt.
2017	Schwarz et al.	Oversikt over kunnskapgrunnlag tilknyttet periimplantitt.	Systematisk oversiktsartikkel	Klar sammenheng mellom periimplantitt og: manglende plakk-kontroll, aktiv periodontitt samt manglende hygieneoppfølging.
2016	Guobis et al.	Undersøke systematiske sykdomer og behandling av disse i sammenheng med utvikling av periimplantitt.	Systematisk oversiktsartikkel	Implantatbehandling i seg selv er ikke en trigger for osteonekrose hos pasienter under bisfosfonatbehandling,
2016	Turri et al.	Prevalens av periimplantitt blant røykere og pasienter med nedsatt allmenntilstand grunnet medisinerer.	Systematisk oversiktsartikkel	Tilgjengelig data om røyking og diabetes som risikofaktorer for periimplantitt er lite robust.
2015	Kotsakis et al.	Evaluering av implantatbehandling til medisinsk kompromitterte pasienter.	Systematisk oversiktsartikkel	Implantatoverlevelsen hos velregulerte diabetes pasienter, og pasienter med RA er lik den hos friske pasienter. Stråleterapi kan være en risikofaktor ved implantatbehandling.
2015	Sousa et al.	Utfall av implantat behandling blant periodontitt pasienter.	Systematisk oversiktsartikkel	Implantat pasienter behandlet for periodontitt viser høyere insidens av biologiske komplikasjoner og økt risiko for tap av implantat. Graden av periodontitt har også betydning.
2013	Diz et al.	Tannimplantatbehandling for pasienter med redusert allmenntilstand.	Oversiktsartikkel	Få tilstander med absolutt kontraindikasjon får implantatbehandling. Flertall tilstander antas kunne øke risiko for komplikasjoner og mislykket behandling.
2013	Gomez et al.	Indikasjoner og kontraindikasjoner for implantatbehandling hos medisinsk kompromitterte pasienter.	Oversiktsartikkel	Ikke påvist sammenheng mellom systemisk hjerte-kar sykdom og tap av tannimplantat. Men teorier kan tyde på sammenheng. Videre forskning nødvendig. Røyking eller kontrollert systematisk sykdom bør ikke regnes som kontraindikasjon for implantat-behandling.
2009	Bornstein et al.	Systemiske sykdommer og behandling av disse med påvirkning på implantatbehandling.	Oversiktsartikkel	Studien konkluderer med at det er lite evidens som tilsier at systemisk sykdom minsker overlevelsen til tannimplantater.
2006	Mombelli et al.	Systemiske sykdommers påvirkning på osseointegrasjon.	Oversiktsartikkel	Evidensgrunnlaget for å definere helsetilstander som absolutte eller relative kontraindikasjoner for implantatbehandling er svært mangelfullt. Noen studier viser sammenheng mellom diabetes og økt risiko for mislykket implantatbehandling.

Tabell 3 Oversikt over primærstudier bruk i oppgaven.

År	Forfatter	Hensikt	Type Studie	Funn
2022	Costa et al.	Sammenheng mellom skrumplever/levercirrhose og periimplantær sykdom.	Case-kontroll, retrospektiv min. 5år	Skrumplever definert som viktig risikoindikator i utvikling av periimplantitt.
2015	Daubert et al.	Finne prediktive faktorer for periimplantær sykdom og tap av implantat.	Tverrsnittsstudie	Periodontal status og diabetes status gir verdifull informasjon for å prediktere utfall av implantatbehandling.
2014	Renvert et al.	Finne faktorer relatert til periimplantitt.	Tverrsnittsstudie	Historikk av periodontitt og kardiovaskulær sykdom viser sammenheng med utvikling av periimplantitt.
2012	Costa et al.	Periimplantitt forekomst blant pasienter med og uten forebyggende behandling.	Case-kontroll, 5år	Fravær av forebyggende behandling hos pasienter med periimplantær mukositt og aktiv periodontitt knyttes til økt forekomst av periimplantitt.
2012	Linsen et al.	Langtidsprognosen for implantatbehandling i forbindelse med stråleterapi.	Retrospektiv kohortstudie	Stråleterapi kan påvirke implantatoverlevelsen, særlig grad i tilhelingsfasen. Hensiktsmessig å avvente behandling til avsluttet stråleterapi. Mandibelen større risiko grunnet diffus blodforsyning. Stråledose av betydning.
2012	Renvert et al.	Insidens av periimplantitt for to ulike implantatsystem over periode på 13 år.	Ikke-randomisert kontrollstudie	Pasienter med tidligere historie av periodontitt eller systemisk sykdom har økt risiko for fremtidig utvikling av periimplantitt.
2011	Dvorak et al.	Har systemisk bentap hos kvinner en påvirkning på suksessraten til tannimplantater	Tverrsnittsstudie	Finner ingen sammenheng mellom osteoporose og periimplantitt hos eldre kvinner [54år - 70år].
2011	Stoker et al.	Langtidsprognose for implantat i mandibelen av tre forskjellige implantatsystemer blant røykere.	Randomisert kontrollstudie	Røyking dobler grad av bentap rundt implantat og reduserer langtidsuksessen for implantatbehandling.
2009	Karbach et al.	Ser på fem forskjellige parametre i forhold til risiko for utvikling av perimukositt.	Tverrsnittsstudie	Sammenheng mellom røyking og utvikling av periimplantær mukositt.
2005	Galindo-Moreno et al.	Alkohol og tobakkvaners påvirkning på periimplantært bentap.	Prospektiv kohortstudie, 3år	Daglig alkoholkonsum og bruk av tobakk synes ha negativ innvirkning på langtidsprognosen for implantat og øke risiko for periimplantært bentap.
2003	Karoussis et al.	Langtidsprognose for implantat hos pasienter med og uten periodontitt historikk.	Prospektiv kohortstudie, 10år	Ingen signifikant forskjell i prognose blant røykere og ikke røykere. Lavere implantatoverlevelse for implantat som erstattet tenner tapt grunnet periodontitt kontra andre årsaker.

Diskusjon

Manglende plakk kontroll: Hygieneoppfølging med kontroll av plakknivå er en viktig del i prognosevurderingen for utvikling av periimplantær sykdom. Plakkindeks har betydning for prognose ved allerede diagnostisert periodontitt og periimplantitt, men også når det gjelder risikoen for utvikling av disse. Til tross for dette, finnes det ikke data som beskriver en

direkte sammenheng mellom hyppigheten på besøk hos tannpleier eller tannlege og risiko for utvikling av periimplantær mukositt.

I sammendraget fra konsensusmøtet i 2017, som omhandlet periimplantære sykdommer og tilstander (Schwarz et al., 2018), beskrives det at fravær av keratinisert mukosa rundt implantat vil kunne resultere i ubehag ved børsting og dermed utfordre adekvat plakk kontroll. Pasienter med tynn gingiva og liten bredde på keratinisert gingiva rundt egne tenner, det vil si tynn gingival fenotype, kan man anta oftere mangler keratinisert gingiva rundt implantater. Dette vil i sin tur utfordre hygienerutiner og kunne predikere for periimplantær sykdom. Denne indirekte sammenheng beskriveres i flere kliniske studier (Roos-Jansaker et al., 2006; Zigdon & Machtei, 2008), men det er nødvendig med ytterligere studier for å kartlegge om sammenheng er signifikant.

Røyking: På bakgrunn av den sterke koblingen mellom røyking og periodontitt, kan det synes overraskende med lite eller ingen evidens for den direkte sammenheng til periimplantitt. Ved røyking vet vi at det oppstår en lokal vasokonstriksjon tilknyttet absorpsjon av nikotin. En norsk studie fra 2014 (Hoiland et al., 2014) viser til en lignende effekt ved snusing. Vasokonstriksjon fører til en redusert tilførsel av blod og næringsstoffer som er beskrevet (Bain & Moy, 1993) å kunne ha en negativ påvirkning på tilheling og infeksjonsbekjemping etter installasjon av implantat.

De fleste pasienter med implantater bærer i tillegg egne tenner. Utfra det vi vet om sammenheng mellom røyking og periodontitt samt aktiv periodontitt og periimplantitt, kan man anta at røykeslutt er hensiktsmessig med tanke på implantatoverlevelsen.

Tidligere periodontitt: Periodontitt regnes som en kronisk sykdomstilstand. Med begrepet «tidligere periodontitt» menes det, etter den nye klassifiseringen, friske forhold i et redusert periodontium. Litteraturen viser en klar sammenheng mellom dette og utviklingen av periimplantær sykdom. Som studiene, som ble presentert i resultatdelen viser; har også sykdomsgraden sannsynlig innvirkning på risikoen.

Selv i tilfeller hvor pasienten har oppnådd stabile forhold hvor periodontittsykdommen ikke progredierer, er informasjon til pasienten om økt risiko for periimplantær sykdom høyst nødvendig.

Aktiv periodontitt: Det er enighet i litteraturen om at aktiv periodontitt påvirker periimplantær helse. Tapte tenner grunnet periodontitt er en vanlig forekommende

problemstilling. For tannlegen følger det et ansvar å informere pasienten om mulige erstatningsalternativer, og da oppstår spørsmålet om implantat er noe som bør anbefales. Per dags dato er det ikke beskrevet retningslinjer eller cut-off verdier for når periodontitt diagnosen anses som total kontraindikasjon for implantat. Dette innebærer at tannlegen selv må vurdere muligheten for vellykket implantatbehandling, også på lang sikt. I enhver pasientbehandling er det viktig med grundig informasjon og et informert og valid samtykke fra pasienten. Dette sikrer at det er pasienten som tar risikoen for behandlingen på bakgrunn av informasjonen som gis fra tannlegen.

Det er verdt å notere at også nye pasienter med behov for tannerstatning, må kartlegges med tanke på årsak til tanntap. Pasienter som tidligere har fått ekstrahert tenner grunnet periodontitt kan oppnå en forbedret periodontal diagnose i gjenværende tannsett, men likevel være i økt risiko for periimplantær sykdom. Videre bør man i første omgang behandle den periodontale sykdommen rundt egne tenner før ekstraksjon og implantat vurderes. Årsaken er ikke minst det vi vet om utfordringene med å behandle periimplantitt.

Diabetes: Sammenhengen mellom diabetes og periodontitt er beskrevet grundig i litteraturen, og det er kartlagt et toveis forhold mellom periodontitt og diabetes type II. Denne sammenhengen er blant annet nevnt i en artikkel publisert i 2020 i tannlegeforeningens *Tidende* (Bunæs et al., 2020). Sammenhengen til periimplantitt er ikke like godt kartlagt og studiene viser ikke til entydige resultater.

Diabetes, i hovedsak ukontrollert, innebærer en lavgradig inflammasjonstilstand i kroppen som synes å kunne knyttes til de fleste av risikotilstandene for sykdommen. Flere av de pro-inflammatoriske mediatorene og cytokinene sammenfaller ved de som observeres å være økt ved periodontal og periimplantær betennelse, altså periodontitt og periimplantitt. Derfor er det nærliggende å anta at den klare sammenhengen som finnes mellom diabetes og periodontitt også eksisterer for periimplantitt. Konfunderende faktorer kombinert med lavere prevalenstall for periimplantitt enn periodontitt kan forklare utfordringen med å finne signifikante data. Konfunderende faktorer kan være svekket sårtilheling og økt infeksjonsrisiko. Det vil si tap av tannimplantater som ikke skyldes periimplantitt.

Sammenhengen mellom diabetes type II og risikoindikatorer som blødning ved sondering og patologiske lommedybder, reduseres ved tilstedeværelse av strikte hygienerutiner (Shang & Gao, 2021). Dette tyder på at diabetespasienter som instrueres i hygienerutiner og oppnår god plakk-kontroll, også kan oppnå en god implantatprognose. Dette kan ytterligere bidra til å

forklare årsaken til at studier har vist ulik grad av sammenheng, ettersom konfunderende faktorer kan innvirke på resultatene.

Alderdom: Det er manglende evidens for sammenheng mellom alder og utvikling av periimplantitt til tross for mange studier. Dette bekrefter prinsippet om at alder i seg selv ikke er en kontraindikasjon for installasjon av tannimplantater. Det er nødvendig å vurdere kostnad/nytteverdi av avansert og kostbar behandling i form av tannimplantat hos pasient med forventet kort gjenværende levetid. I tillegg er det viktig å være observant på faktorer assosiert med økende alder, som i sin tur kan påvirke implantat-overlevelsen. Eksempler på dette er polyfarmasi, systemiske sykdommer slik som periodontitt og diabetes samt pasientens allmenntilstand.

Alkoholkonsum: Litteraturstudien viser at alkohol har sammenheng med økt risiko for mislykket implantatbehandling på lang sikt. Det er avdekket indirekte sammenheng til periimplantitt i form av skrumpeliver. Det er også nærliggende å tenke at det finnes andre indirekte sammenhenger mellom periimplantær sykdom og kronisk alkoholkonsum i form av dårligere plakk-kontroll og manglende oppfølging som begge knyttes til redusert periimplantær helse.

Kjønn: Kjønn og betydningen for utviklingen av periimplantær sykdom viser tvetydige resultater avhengig av studie. Dette kan forklares av varierende datagrunnlag og bruk av ulike analysemodeller. Det er ikke funnet avgjørende primærstudier eller systematiske oversiktsanalyser som viser til en ikke heterogen fordeling.

Osteoporose: Det er nærliggende å tro at osteoporose påvirker prognosen til tannimplantatets overlevelse, ettersom svakere beinstrukturer også svekker implantatskruens forankring. Tre studier som vurderte en eventuell sammenheng mellom osteoporose og periimplantitt, konkluderte alle med at det ikke finnes en klar sammenheng (Dvorak et al., 2011) (Dreyer et al., 2018) (Renvert et al., 2012). Det er mulig at osteoporose kan føre til mislykket tannimplantat behandling gjennom andre prosesser enn periimplantitt, for eksempel degenerering av bein. Men dette er noe vi ikke har valgt å sette søkelys på i denne oppgaven.

Stråleterapi: Det er av stor klinisk betydning om stråling har påvirkning på implantatoverlevelse. Mange pasienter som gjennomgår stråleterapi rammes av orale bivirkninger og forandringer som munntørrehet, kariesaktivitet og kjeveosteonekrose. Disse pasientene har ofte behov for omfattende rehabilitering av bittet, hvor tannimplantat kan være et av behandlingsalternativene. Det er derfor viktig å utforske om stråleterapi påvirker

langtidsoverlevelsen av tannimplantat. Studiene fra vårt litteratursøk viser til motsigende resultater. To studier mener at stråleterapi er assosiert med lavere implantatoverlevelse (Karbach et al., 2009; Yerit et al., 2006), mens to andre studier konkluderer med at stråleterapi ikke nødvendigvis er kontraindikasjon for innsettelse av tannimplantater (Grotz et al., 1999; Linsen et al., 2012). Utfra funnene i denne oppgaven kan man konkludere at stråledosen, strålefelt og tidspunkt for strålebehandlingen er relevant i vurderingen av implantatoverlevelsen. Men det er nødvendig med ytterligere forskning på temaet for å konkludere om sammenhengen mellom forskjellige stråledoser og implantatoverlevelse/periimplantitt. Vår oppgave tar ikke for seg akutte komplikasjoner som følge av implantatbehandling i strålerammet vev men er fokusert på komplikasjoner som oppstår over tid, med hovedfokus på periimplantitt.

Hjerte-kar sykdom: Forskning og studier har vist at det er en sammenheng mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer (Froum et al., 2020). Samme studie informerer om at behandling av periodontitt hos pasienter med systemisk sykdom, kan føre til minskning i insidensen av kardiovaskulær sykdom. Mekanismene som kobler periodontitt og kardiovaskulær sykdom sammen er at begge både påvirkes av, og forårsaker systemisk inflammasjon. Froum beskriver i studien at både periodontitt og periimplantitt har lik bakterieflora (Froum et al., 2020). Det er da nærliggende å tenke at en sammenheng mellom periimplantitt og kardiovaskulær sykdom vil ha den samme mekanismen som det man ser mellom periodontitt og kardiovaskulær sykdom.

Renvert (Renvert et al., 2014) ser på om det finnes en lignende sammenheng mellom periimplantitt og kardiovaskulær sykdom. Resultatene fra studien viser en statistisk signifikant sammenheng. Både Froum og Renvert avslutter med at det trengs mer forskning på dette temaet. Oversiktsartikkelen fra Gómez et al. viser også til nødvendigheten av ytterligere studier, selv om artikkelforfatterne ikke fant en signifikant korrelasjon. Kunnskapen om at kardiovaskulære sykdommer kan redusere oksygen og næringstilførsel til beinvev kan tenkes være en påvirkningsfaktor på osseintegrasjonen av implantat.

Oral lichen planus: En studie fra 2012 ser på periodontitt status hos pasienter med oral lichen planus sammenlignet med friske pasienter (Lopez-Jornet & Camacho-Alonso, 2012). Studien konkluderer med at periodontitt statusen er betydelig forverret hos pasienter med oral lichen planus. Tross den klare sammenhengen mellom periodontitt og oral lichen planus, så

viser vårt litteratursøk ikke til noen resultater der det er klar sammenheng mellom periimplantitt og oral lichen planus.

Reumatoid artritt: Vi kjenner til studier som tyder på en klar sammenheng mellom periodontitt og reumatoid artritt (Borgnakke, 2015). Borgnakke beskriver at behandling av periodontitt og god plakk-kontroll kan være med på å kurere reumatoid artritt, og at god oral hygiene kan minske smerte og hevelse i ledd som er påvirket av artritt. Borgnakke beskriver mekanismene som kobler sammen periodontitt og reumatoid artritt, med at aktiv periodontitt fører til økt mengde mediatorer som forårsaker reumatoid artritt, som økt mengde TNF- α og P-gingivalis (Borgnakke, 2015). I litteraturen er det beskrevet at både periodontitt og periimplantitt har lik bakterieflora (Froum et al., 2020). Renvert undersøker om det finnes en lignende sammenheng mellom periimplantitt og reumatoid artritt, men resultatene fra studien (Renvert et al., 2014) viser ingen sammenheng mellom periimplantitt og den autoimmune sykdommen. Renvet konkluderer med at det trengs mer forskning før man kan trekke en konklusjon om temaet. Selv om våre inkluderte studier ikke finner noen klar sammenheng mellom periimplantitt og reumatoid artritt, vil det være nærliggende å tenke at aktiv periimplantitt kan innvirke på en reumatoid artritt diagnose. Bakgrunnen til dette skyldes det vi vet om likhetene i bakterieflora mellom periimplantitt og periodontitt, og den klare sammenheng som er påvist mellom periodontitt og reumatoid artritt.

Virale infeksjoner: Humane herpes virus stimulerer til frigjørelse av vevs-nedbrytende inflammatoriske cytokiner, proliferasjon av patologiske bakterier i periodontium, aktivering av osteoklaster og initierer immunpatogene mekanismer (Binshabaib et al., 2018). Akram beskriver at periodontal vevsskade ved periodontal sykdom er et resultat av en kooperasjon mellom bakterier og virus (Akram et al., 2019). Human herpes virus infeksjon kan forandre den beskyttende evnen til epitelbarrieren, slik at bakterier lettere kan kolonisere. Dette medfører en raskere nedbrytning av ben og periodontalt vev (Akram et al., 2019). Med informasjon om disse mekanismene er det nærliggende å tro at det er en sammenheng mellom utvikling av Periimplantitt og tilstedeværelse av Humane herpes virus. Både Akram og Binshabaib viser resultater som indikerer på at det er økt mengde Epstein-barr virus og Cytomegalovirus hos periimplantitt pasienter sammenlignet med pasienter med friske tannimplantater (Akram et al., 2019; Binshabaib et al., 2018). Selv om begge artikler refererer til statistisk signifikante resultater, mener både Akram og Binshabaib at det trengs mer forskning på temaet før man kan si at tilstedeværelse av virus vil øke insidensen til periimplantitt.

Hvis det gjennom mer forskning og studier om temaet viser seg at det faktisk er en sammenheng mellom Human herpes virus-infeksjon og periimplantitt, kunne dette vært klinisk nyttig i forhold til både diagnostisering og behandling av periimplantitt. Vi vet at plakkakkumulering er den viktigste årsaksfaktoren til periimplantitt, men periimplantitt forekommer også i tilfeller der pasienten har god plakk-kontroll. En eventuell sammenheng kunne i slike tilfeller bidra til å forklare utviklingen av periimplantitt.

Andre sykdommer og helsetilstander: Det er få sykdomstilstander som er absolutt kontraindikasjon for periimplantær behandling, men litteraturen konkluderer med at forskningsgrunnlaget er mangelfullt innenfor flere tilstander. Titanallergi er et eksempel på en tilstand hvor evidensgrunnlaget er mangelfullt. I vente på gode primærstudier bør det utøves varsomhet mot pasienter hvor annen metallallergi er kjent.

Det er beskrevet mange mulige risikofaktorer tilknyttet kirurgi og herunder også den operative prosedyren for implantatbehandling. Eksempler på dette er endokardittrisiko ved hjerte-kar sykdom eller ukontrollert blødning ved blødersykdom. Dette er dog ikke problemstilling i denne oppgaven.

Legemiddelbruk: Medikamenter med påvirkning på implantatoverlevelsen er i hovedsak knyttet til kreft og beinskjørhet i form av immunterapi, antistoff behandling eller bisfosfonater. Det er viktig å være klar over disse legemidlene da det i noen tilfeller anses som absolutt kontraindisert med implantatbehandling.

Andre legemidler kan også påvirke prosedyren for implantatbehandlingen og kreve nødvendige forhåndsiltak. Eksempel på dette er preparater mot hjerte-kar sykdom, lungesykdom eller infeksjoner (NorskHelseinformatikk, 2020). Disse kan påvirke evnen til å kontrollere blødning eller interagere med legemidler brukt pre eller postoperativt.

Konklusjon

Utviklingen av periimplantær sykdom har en sammenheng til individets generelle helsetilstand. Det er manglende grunnlag for å konkludere om sammenhengen til de fleste tilstander og sykdommer. Derfor er flere primærstudier innenfor faget nødvendig.

Tilgjengelige studier antyder at flere helsetilstander kan ha påvirkning på implantatoverlevelsen. Graden av sykdomskontroll og pasientens generelle helse synes kunne

ha en større påvirkning på den periimplantære helsen enn sykdomsdiagnoser i seg selv. Derfor er absolutte kontraindikasjoner et sjeldent begrep innenfor tematikken.

Det som i dag er kjent om sammenhengen til periimplantær sykdom og generell helse kan summeres til:

- *Aktiv og tidligere behandlet periodontitt øker risikoen for utvikling av periimplantær sykdom.*
- *Manglende plakk kontroll og hygieneoppfølging viser begge sammenheng med utvikling av periimplantitt.*
- *Det er sannsynlig at røyking øker risikoen for periimplantær sykdom.*
- *Det er sannsynlig med et toveis forhold mellom utviklingen av periimplantitt og reumatoid artritt.*
- *Det er sannsynlig med et toveis forhold mellom utviklingen av periimplantitt og kardiovaskulær sykdom.*
- *Det er sannsynlig med en indirekte sammenheng mellom kronisk alkoholkonsum og utvikling av periimplantær sykdom.*
- *Det er nødvendig med flere studier om sammenheng mellom diabetes og periimplantær sykdom, men sannsynlig at velregulerte diabetikere med god hygiene kan oppnå god implantatoverlevelse.*
- *Bruk av høydose bisfosfonat eller antistoffbehandling er sterke kontraindikasjoner for implantatbehandling.*

Referanser

Abraham, C. M. (2014). A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J*, 8, 50-55.

<https://doi.org/10.2174/1874210601408010050>

Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B. & Branemark, P. I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*, 10(6), 387-416. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(81\)80077-4](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(81)80077-4)

Akram, Z., Al-Aali, K. A., Alrabiah, M., Alonaizan, F. A., Abduljabbar, T., AlAhmari, F., Javed, F. & Vohra, F. (2019). Current weight of evidence of viruses associated with peri-implantitis and peri-implant health: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 29(3), e2042. <https://doi.org/10.1002/rmv.2042>

- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M., Jr. & Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 84(11), 1586-1598. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120592>
- Bain, C. A. & Moy, P. K. (1993). The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 8(6), 609-615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8181822>
- Berglundh, T., Gislason, O., Lekholm, U., Sennerby, L. & Lindhe, J. (2004). Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*, 31(5), 341-347. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00486.x>
- Binshabaib, M., SS, A. L., Salehpoor, D., Michelogiannakis, D. & Javed, F. (2018). Contribution of herpesviruses in the progression of periodontal and peri-implant diseases in systemically healthy individuals. *Rev Med Virol*, 28(5), e1996. <https://doi.org/10.1002/rmv.1996>
- Borgnakke, W. S. (2015). Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dent Clin North Am*, 59(4), 885-917. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.007>
- Bornstein, M. M., Cionca, N. & Mombelli, A. (2009). Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24 Suppl, 12-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885432>
- Bunæs, D. F., Verket, A., Aass, A. M. & Bolstad, A. I. (2020). Sammenheng mellom diabetes mellitus Type 2 og periodontal sykdom. *Tannlegetidene*. https://doi.org/https://www.tannlegetidende.no/journal/2020/1/m-122/Sammenheng_mellom_diabetes_mellitus_Type_2_og_periodontal_sykdom
- Chappuis, V., Avila-Ortiz, G., Araujo, M. G. & Monje, A. (2018). Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 29 Suppl 16, 55-68. <https://doi.org/10.1111/clr.13137>
- Costa, F. O., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., Lages, E. J. P., Pereira, G. H. M., Costa, A. M. & Cota, L. O. M. (2022). Association between liver cirrhosis and peri-implant diseases: a case-control study on implant- and patient-related risk factors. *Clin Oral Investig*, 26(4), 3563-3572. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04324-6>
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O., Ferreira, S. D., Silva, G. L. & Costa, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*, 39(2), 173-181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x>

- Curtis, D. A., Lin, G. H., Fishman, A., Sadowsky, S. J., Daubert, D. M., Kapila, Y., Sharma, A. B., Conte, G. J., Yonemura, C. Y., Marinello, C. P. & Kao, R. (2019). Patient-Centered Risk Assessment in Implant Treatment Planning. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 34(2), 506-520. <https://doi.org/10.11607/jomi.7025>
- Dahl, J. E. (2004) Periimplantitt en ny folkesykdom?
https://www.tannlegetidende.no/journal/2004/15/dntt-121655/Periimplantitt_%E2%80%93_en_ny_folkesykdom (nettsted sist kontrollert 25.04.2023)
- Daubert, D. M., Weinstein, B. F., Bordin, S., Leroux, B. G. & Flemming, T. F. (2015). Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol*, 86(3), 337-347.
<https://doi.org/10.1902/jop.2014.140438>
- Diz, P., Scully, C. & Sanz, M. (2013). Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent*, 41(3), 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.12.008>
- Dreyer, H., Grischke, J., Tiede, C., Eberhard, J., Schweitzer, A., Toikkanen, S. E., Glockner, S., Krause, G. & Stiesch, M. (2018). Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontal Res*, 53(5), 657-681.
<https://doi.org/10.1111/jre.12562>
- Dvorak, G., Arnhart, C., Heuberger, S., Huber, C. D., Watzek, G. & Gruber, R. (2011). Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 38(10), 950-955. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01772.x>
- Ferreira, S. D., Silva, G. L., Cortelli, J. R., Costa, J. E. & Costa, F. O. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol*, 33(12), 929-935. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01001.x>
- Frank Schwarz, J. D., Alberto Monje, Hom-Lay Wang. (2018). World Workshop: Peri-implantitis. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
- Fretwurst, T. & Nelson, K. (2021). Influence of Medical and Geriatric Factors on Implant Success: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Prosthodont*, 34, s21-s26.
<https://doi.org/10.11607/ijp.7000>
- Froum, S. J., Hengjeerajaras, P., Liu, K. Y., Maketone, P., Patel, V. & Shi, Y. (2020). The Link Between Periodontitis/Peri-implantitis and Cardiovascular Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 40(6), e229-e233.
<https://doi.org/10.11607/prd.4591>

- Galindo-Moreno, P., Fauri, M., Avila-Ortiz, G., Fernandez-Barbero, J. E., Cabrera-Leon, A. & Sanchez-Fernandez, E. (2005). Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*, 16(5), 579-586.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01148>
- Gomez-de Diego, R., Mang-de la Rosa Mdel, R., Romero-Perez, M. J., Cutando-Soriano, A. & Lopez-Valverde-Centeno, A. (2014). Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19(5), e483-489. <https://doi.org/10.4317/medoral.19565>
- Gotfredsen, K., Berglundh, T. & Lindhe, J. (2002). Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load. A study in the dog. *J Clin Periodontol*, 29(2), 144-151. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290209.x>
- Grotz, K. A., Wahlmann, U. W., Krummenauer, F., Wegener, J., al-Nawas, B., Kuffner, H. D. & Wagner, W. (1999). [Prognosis and prognostic factors of endosseous implants in the irradiated jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 3 Suppl 1, S117-124.
<https://doi.org/10.1007/PL00014497> (Opprinneleg gjeven ut Prognose und Prognosefaktoren enossaler Implantate im bestrahlten Kiefer.)
- Guobis, Z., Pacauskiene, I. & Astramskaite, I. (2016). General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*, 7(3), e5.
<https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7305>
- Helserefusjonsdata. (2022). *Helserefusjonsdata*. Helserefusjon.no. <https://opne-data.helserefusjon.no> (nettside sist kontrollert: 13.04.2023)
- Hoiland, II, de Weerd, L. & Mercer, J. B. (2014). The effect of oral uptake of nicotine in snus on peripheral skin blood circulation evaluated by thermography. *Temperature (Austin)*, 1(3), 220-226. <https://doi.org/10.4161/23328940.2014.984553>
- Hugoson, A., Sjodin, B. & Norderyd, O. (2008). Trends over 30 years, 1973-2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 35(5), 405-414.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01225.x>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., Preshaw, P. M., Reynolds, M. A., Sculean, A., Susin, C., West, N. X. & Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the

- Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S219-S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Karbach, J., Callaway, A., Kwon, Y. D., d'Hoedt, B. & Al-Nawas, B. (2009). Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24(3), 491-496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587872>
- Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J., Bragger, U., Hammerle, C. H. & Lang, N. P. (2003). Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*, 14(3), 329-339. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.000.00934.x>
- Kontinen, Y. T., Lappalainen, R., Laine, P., Kitti, U., Santavirta, S. & Teronen, O. (2006). Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 26(2), 135-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642902>
- Kotsakis, G. A., Ioannou, A. L., Hinrichs, J. E. & Romanos, G. E. (2015). A systematic review of observational studies evaluating implant placement in the maxillary jaws of medically compromised patients. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(3), 598-609. <https://doi.org/10.1111/cid.12240>
- Kotsovilis, S., Karoussis, I. K. & Fourmoussis, I. (2006). A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res*, 17(5), 587-599. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01245.x>
- Lang, N. P. & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 (Bd. 2).
- Lee, C. T., Huang, Y. W., Zhu, L. & Weltman, R. (2017). Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent*, 62, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.011>
- Lin, C. Y., Chen, Z., Pan, W. L. & Wang, H. L. (2020). Is History of Periodontal Disease Still a Negative Risk Indicator for Peri-implant Health Under Supportive Post-implant Treatment Coverage? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 35(1), 52-62. <https://doi.org/10.11607/jomi.7714>
- Linsen, S. S., Martini, M. & Stark, H. (2012). Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14(2), 250-258. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00248.x>

- Lopez-Jornet, P. & Camacho-Alonso, F. (2012). Periodontal conditions in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Quintessence Int*, 43(2), 147-152.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257877>
- Mombelli, A. & Cionca, N. (2006). Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*, 17 Suppl 2, 97-103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01354.x>
- NorskHelseinformatikk. (2020). *Premedikasjon*.
<https://nhi.no/sykdommer/kirurgi/anestesi/premedikasjon/> (nettside sist kontrollert: 13.04.2023)
- Poli, P. P., de Miranda, F. V., Polo, T. O. B., Santiago Junior, J. F., Lima Neto, T. J., Rios, B. R., Assuncao, W. G., Ervolino, E., Maiorana, C. & Faverani, L. P. (2021). Titanium Allergy Caused by Dental Implants: A Systematic Literature Review and Case Report. *Materials (Basel)*, 14(18). <https://doi.org/10.3390/ma14185239>
- Rajasekar, A. & Varghese, S. S. (2022). Microbiological Profile in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Long Term Eff Med Implants*, 32(4), 83-94.
<https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2022043121>
- Rakic, M., Galindo-Moreno, P., Monje, A., Radovanovic, S., Wang, H. L., Cochran, D., Sculean, A. & Canullo, L. (2018). How frequent does peri-implantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 22(4), 1805-1816.
<https://doi.org/10.1007/s00784-017-2276-y>
- Renvert, S., Aghazadeh, A., Hallstrom, H. & Persson, G. R. (2014). Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res*, 25(4), 522-529.
<https://doi.org/10.1111/clr.12208>
- Renvert, S., Lindahl, C. & Rutger Persson, G. (2012). The incidence of peri-implantitis for two different implant systems over a period of thirteen years. *J Clin Periodontol*, 39(12), 1191-1197. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12017>
- Renvert, S. & Polyzois, I. (2015). Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S172-186.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12346>
- Retamal-Valdes, B., Formiga, M. C., Almeida, M. L., Fritoli, A., Figueiredo, K. A., Westphal, M., Gomes, P. & Feres, M. (2019). Does subgingival bacterial colonization differ between implants and teeth? A systematic review. *Braz Oral Res*, 33(suppl 1), e064. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0064>

- Roos-Jansaker, A. M., Lindahl, C., Renvert, H. & Renvert, S. (2006). Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*, 33(4), 290-295. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00906.x>
- Shang, R. & Gao, L. (2021). Impact of hyperglycemia on the rate of implant failure and peri-implant parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 152(3), 189-201.e181. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.11.015>
- Sousa, V., Mardas, N., Farias, B., Petrie, A., Needleman, I., Spratt, D. & Donos, N. (2016). A systematic review of implant outcomes in treated periodontitis patients. *Clin Oral Implants Res*, 27(7), 787-844. <https://doi.org/10.1111/clr.12684>
- Stoker, G., van Waas, R. & Wismeijer, D. (2012). Long-term outcomes of three types of implant-supported mandibular overdentures in smokers. *Clin Oral Implants Res*, 23(8), 925-929. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02237.x>
- Støre, G. (2022). Implantatstøttet protetikk – en behandling egnet for alle? *Nor Tannlegeforen Tid*, 2022, 9. https://www.tannlegetidende.no/journal/2022/9/m-806/Implantatst%C3%B8ttet_protetikk_%E2%80%93_en_behandling_egnet_for_alle
- Turri, A., Rossetti, P. H., Canullo, L., Grusovin, M. G. & Dahlin, C. (2016). Prevalence of Peri-implantitis in Medically Compromised Patients and Smokers: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 31(1), 111-118. <https://doi.org/10.11607/jomi.4149>
- Xiong, X., Xu, T., Wang, X., Qin, W., Yu, T. & Luo, G. (2020). Is oral lichen planus a risk factor for peri-implant diseases? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01134-2>
- Yerit, K. C., Posch, M., Seemann, M., Hainich, S., Dortbudak, O., Turhani, D., Ozyuvaci, H., Watzinger, F. & Ewers, R. (2006). Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res*, 17(3), 337-344. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01160.x>
- Zigdon, H. & Machtei, E. E. (2008). The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters. *Clin Oral Implants Res*, 19(4), 387-392. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01492.x>