

ABSTRACT

Nyeste om de mikrobiologiske forhold ved aggressive former for marginal parodontitis

Aggressiv parodontitis er en alvorlig sygdom, der kan manifestere sig klinisk i en lokal og generaliseret form, og som ubehandlet ultimativt kan medføre tandtab i en tidlig alder. Nekrotiserende parodontale sygdomme, herunder nekrotiserende gingivitis, parodontitis og stomatitis, er kliniske tilstande, der oftest erkendes i immunosupprimerede personer, og som kendetegnes ved stor smerte, væsentlig vævsdestruktion og mulig systemisk påvirkning. Fælles for disse alvorlige parodontale sygdomme er, at de opstår som følge af en ændring i den normale homeostase, der eksisterer mellem værtens forsvar og den orale mikroflora. På trods af at alvorlige parodontale sygdomme er multifaktorielt betingede, menes tilstedeværelsen af orale bakterier at udgøre en væsentlig ætiologisk andel i patogenesen, hvorfor behandlingen af alvorlige parodontale sygdomme primært sigter mod kontrol af den bakterielle komponent ved dermed at genetablere balancen mellem værten og den tilstedeværende mikroflora. Udviklingen af DNA-baserede mikrobiologiske metoder har øget vores viden omkring den orale mikroflora betragteligt og har samtidig muliggjort detaljerede studier af lokale bakterielle ændringer i forbindelse med aggressive og nekrotiserende former for parodontitis. Formålet med denne oversigtsartikel er at diskutere mikrobiologiske forhold ved aggressive og akutte former for parodontitis med særligt fokus på, hvordan opfattelsen af specifikke orale bakteriers ætiologiske rolle har ændret sig på baggrund af data fra nyere studier udført med moderne mikrobiologiske teknikker.



Henvendelse til forfatter:
Daniel Belstrøm, e-mail: dbel@sund.ku.dk

Mikrobiologiske forhold ved aggressive former for marginal parodontitis

Daniel Belstrøm, adjunkt, tandlæge, ph.d., Sektion for Parodontologi, Mikrobiologi og Samfundsodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Sygdomme i det marginale parodontium er karakteriseret ved en multifaktoriel ætiologi, hvor ændringer i den lokale bakterielle sammensætning menes at spille en afgørende rolle for udvikling, vedligeholdelse og progression af sygdom (1). Under normale omstændigheder hersker der et symbiotisk forhold mellem den orale mikroflora og dennes vært, og den permanente orale mikroflora menes at være afgørende for opretholdelsen af oral homeostase (2). Akkumulering af bakterielt derivede biofilm langs margo gingivæ afstedkommer forbigående gingival inflammation, hvilket resulterer i ændrede forhold i det lokale mikromiljø som følge af den inflammatoriske proces (1). Ved fortsat uforstyrret plakophobning vil fordybelse af den parodontale poche medføre favorable vækstforhold for anaerobe og fakultativt anaerobe bakterier, hvorfor deres samlede andel i biofilmen vil stige. Tilstedeværelsen af en kompleks biofilm vil hos nogle individer under visse omstændigheder resultere i udviklingen af marginal parodontitis. Det ejendommelige i denne sammenhæng er, at det tilsyneladende ikke er alle, der er lige tilbøjelige til at udvikle marginal parodontitis. I den forbindelse synes visse personer nærmest resistente, mens der hos andre kan erkendes udtalt parodontal destruktion på trods af fravær af væsentlige ætiologiske faktorer (3). Således manifesteres marginal parodontitis oftest som en kronisk tilstand sent i voksenlivet, mens marginal parodontitis hos en lille andel af befolkningen fremstår med et aggressivt sygdomsforløb, som debuterer i teenagealderen og i det tidlige voksenliv (4). Ligeledes ses nekrotiserende parodontale sygdomme, hvis sygdomsforløb modsat kronisk og aggressiv marginal parodontitis er karakteriseret ved store smerter og mulig systemisk påvirkning (5).

Udviklingen af DNA-baserede molekylærbiologiske metoder har givet nye muligheder for at studere den orale mikroflora i relation til sundhed og sygdom, og man ved i dag, at munden koloniseres af op imod 900

EMNEORD

Aggressive periodontitis; necrotizing ulcerative gingivitis; microbiota

forskellige dominante bakteriearter, hvoraf 35 % af disse på nuværende tidspunkt ikke kan dyrkes i laboratoriet (6). Det formodes, at den orale mikroflora er meget individualiseret, og det estimeres, at op imod 200 forskellige bakteriearter kan være til stede samtidigt hos det enkelte individ (7). Det er i denne sammenhæng vist, at der er store forskelle i den fundne mikroflora på forskellige orale lokalisationer (8), og at sammensætningen lokalt kan undergå væsentlige ændringer som følge af orale sygdomstilstande (9,10). Formålet med denne oversigtsartikel er at gennemgå den foreliggende litteratur omkring mikrobiologiske forhold ved aggressiv parodontitis og nekrotiserende parodontale sygdomme med særligt fokus på, om der er væsentlige mikrobiologiske forhold, der ligger til grund for den markante forskellighed i den kliniske præsentation af parodontale sygdomme. Der er foretaget litteratursøgning på Pubmed samt følgende Mesh-søgninger; ("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Bacteria"[Mesh], ("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh], ("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Microbiome"[Mesh], ("Gingivitis, Necrotizing Ulcerative"[Majr]) AND "Bacteria"[Mesh], ("Gingivitis, Necrotizing Ulcerative"[Majr]) AND "Microbiota"[Mesh], ("Gingivitis, Necrotizing Ulcerative"[Majr]) AND "Microbiome"[Mesh]. Fundne artikler blev inkluderet i forhold til deres relevans til indværende oversigtsartikel, og der blev lagt vægt på inklusion af nyere studier samt studier, der har foretaget analyse ved hjælp af molekylærbiologiske teknikker for bakteriel identifikation.

Aggressiv parodontitis

Baggrund

Mens kronisk marginal parodontitis er en almindelig sygdom, som i varierende grad afficerer op imod 50 % af den voksne befolkning (11), er lokal og generaliseret aggressiv parodontitis sjældne sygdomme, hvis prævalens er rapporteret som værende under 1 % i populationer verden over (4). Interessant i denne sammenhæng er det dog, at der i enkelte afrikanske og sydamerikanske populationer er fundet en prævalens af aggressiv parodontitis på 5-10 % (4). Det er imidlertid vigtigt at understrege, at der igennem tiden har været benyttet forskellige klassifikationer af aggressive former for parodontitis, og at det er blevet demonstreret, at prævalensen kraftigt influeres af, hvilken sygdomsklassifikation der benyttes (12). Dette vanskeliggør sammenligning af epidemiologiske såvel som mikrobiologiske data vedrørende aggressiv parodontitis. Den nuværende klassifikation af aggressiv parodontitis blev præsenteret af The American Academy of Periodontology i 1999, og denne skelner mellem lokal aggressiv parodontitis og generaliseret aggressiv parodontitis, som erstatter tidligere klassifikationer såsom juvenil parodontitis (13) (Faktaboks1). Som det kan ses af klassifikationen fra 1999, er en vigtig diagnostisk parameter for aggressiv parodontitis fravær af systemiske sygdomme, da det er kendt, at der ved flere syndromer samt ved alvorlige sygdomme

Faktaboks

Klassifikationskriterier for aggressiv parodontitis (13)

Primære parametre

- Systemisk raske individer
- Hurtig progression af fæstetab og stor grad af knogledestruktion
- Familiær aggregering

Sekundære parametre, som kan være til stede ved både lokal og generaliseret aggressiv parodontitis

- Mindre god sammenhæng mellem ætiologiske faktorer (plak) og parodontal sygdomsaktivitet
- Forhøjet andel af *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- Forhøjet andel af *Porphyromonas gingivalis* i visse populationer
- Fagocytanomalier
- Hyperaktiv makrofag fænotype, inklusive forhøjet niveau af prostaglandin E₂ og interleukin 1-β

Parametre specifikke for henholdsvis lokal og generaliseret aggressiv parodontitis

Lokal aggressiv parodontitis

- Debut omkring puberteten
- Lokaliseret parodontal sygdom med approksimalt fæstetab omkring mindst to permanente tænder, hvoraf den ene skal være 6+6/6-6, men som ikke involverer mere end to tænder udover molarer og inciser
- Solid serum-antistofreaktion imod periopatogener

Generaliseret aggressiv parodontitis

- Afficerer som regel personer < 30 år, men patienter kan være ældre
- Generaliseret approksimalt fæstetab på mindst tre permanente tænder udover molarer og inciser
- Udtalt episodisk forløb af destruktion af fæste og knogle
- Mangelfuld serum-antistofreaktion imod periopatogener

i immunforsvaret kan erkendes alvorlig parodontal sygdom i en tidlig alder (14). Disse tilstande betegnes som parodontal manifestation af systemisk sygdom og skal ikke omtales yderligere i denne oversigtsartikel.

Aggressiv parodontitis er kendetegnet klinisk ved hurtig progression af parodontalt fæstetab, samtidig med at der ofte ses mangelfuld sammenhæng mellem ætiologiske faktorer og graden af parodontal sygdomsaktivitet. Dette har medført stor interesse for at identificere genetiske (15-17), immunologiske (18-20) og histopatologiske (21) forskelle mellem aggressiv

og kronisk parodontitis. Grundet den væsentlige familiære aggregering af aggressiv parodontitis synes genetik at spille en afgørende rolle for øget risiko for udvikling af aggressiv parodontitis, og specielt immunrelaterede gendefekter har været rigt undersøgt i denne sammenhæng. På nuværende tidspunkt findes der imidlertid ikke stærk evidens for, at der eksisterer specifikke genetiske defekter, som på tværs af populationer kan kobles til en øget risiko for at udvikle aggressiv parodontitis (17). Dette skyldes formentlig, at den samlede fænotype som i klinikken erkendes som aggressiv parodontitis, i hvert tilfælde skyldes en individualiseret kombination af bagvedliggende faktorer, der samlet set gør det enkelte individ mere udsat for at udvikle aggressiv parodontitis sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Derfor er der på nuværende tidspunkt ikke grundlag for at benytte genetiske eller immunologiske markører til identifikation af personer med øget risiko for at udvikle aggressiv parodontitis (17).

Mikrobiologiske forhold ved lokal aggressiv parodontitis

Som tidligere nævnt er aggressive former for marginal parodontitis karakteriseret ved en klinisk præsentation, hvor der ofte ses en mangelfuld sammenhæng mellem lokale ætiologiske faktorer og parodontal sygdomsaktivitet. Der identificeres ofte små mængder subgingival plak ved parodontale læsioner hos patienter med lokal aggressiv parodontitis, og denne bakterielle plak er blevet beskrevet som værende tynd og usammenhængende i struktur sammenlignet med plak fra patienter med kronisk marginal parodontitis (22,23). Disse fund har medført teorier om, at lokal aggressiv parodontitis kunne være en klassisk monoinfektøs sygdom, hvor tilstedeværelsen af en enkelt patogen bakterieart var stærkt associeret med øget risiko for udvikling af lokal aggressiv parodontitis. Den primære kandidat i denne sammenhæng har været den Gram-negative fakultativt anaerobe CO₂-afhængige stav *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (tidligere *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), hvilket illustreres ved, at der via en søgning på PubMed-databasen kan identificeres henholdsvis 2.740 og 3.690 videnskabelige artikler ved brug af søgeordene ”*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*” og ”*Actinobacillus actinomycetemcomitans*”. Der kan være flere grunde til, hvorfor netop *A. actinomycetemcomitans* har tiltrukket sig væsentlig interesse som ætiologisk agent, men en af de primære forklaringer, som nævnes i den videnskabelige litteratur er, at *A. actinomycetemcomitans* nemt kan dyrkes i laboratoriet. Således kunne detaljerede studier af *A. actinomycetemcomitans* gennemføres i tiden, før DNA-baserede identifikationsmetoder blev introduceret (22,23).

Det er interessant, at *A. actinomycetemcomitans* er fundet med moderat prævalens i plak- (22-64 %) (24-26) og salivaprøver (24-56 %) (25,27,28) i forskellige populationer af parodontalt raske børn og unge, hvilket understreger, at *A. actinomycetemcomitans* i visse situationer kan indgå som en del af den permanente mikroflora ved oral homeostase. På den anden side er der rapporteret en meget høj prævalens (70-90 %) af *A.*

actinomycetemcomitans hos teenagere med lokal aggressiv parodontitis i forskellige populationer (23,29). Det er imidlertid vigtigt at understrege, at der eksisterer store forskelle i prævalensen af *A. actinomycetemcomitans* imellem personer med forskellig etnisk og geografisk baggrund, hvorfor sammenligning af studier vedrørende prævalens af *A. actinomycetemcomitans* udført i populationer med forskellig etnisk sammensætning bør udføres med forsigtighed (29).

A. actinomycetemcomitans kan underinddeles i seks serotyper (a-f) (30), hvis prævalens er vidt forskellig imellem individer med forskellig etnisk baggrund (23). Således er serotype c den mest prævalente serotype i asiatiske og amerikanske befolkningsgrupper, mens serotype b har den højeste prævalens hos personer med kaukasisk baggrund. Leukotoksin, som produceres i varierende grad af alle seks serotyper, anses som *A. actinomycetemcomitans*' vigtigste virulensfaktor (31). Leukotoksins funktion er drab af neutrofile granulocytter, hvilket medfører, at *A. actinomycetemcomitans* kan unddrage sig dele af værtens forsvar (32), hvilket kan give *A. actinomycetemcomitans* fordelagtige vækstbetingelser i den parodontale poche. JP-2 klonen er en særlig variant af *A. actinomycetemcomitans* serotype b, som er kendetegnet ved en abnormt høj produktion af leukotoksin sammenlignet med andre kendte serotyper af *A. actinomycetemcomitans*. Subgingival kolonisering med JP2-klonen har vist sig at være associeret med en drastisk forhøjet prævalens af lokal aggressiv parodontitis i visse populationer (33,34). Det interessante i denne sammenhæng er, at mens prævalensen af JP2-klonen er høj i visse afrikanske og sydamerikanske populationer, er prævalensen særdeles lav i asiatiske og kaukasiske populationer (23,29).

I en række prospektive studier gennemført i forskellige populationer har man undersøgt, hvorvidt subgingival tilstedeværelse af *A. actinomycetemcomitans* hos parodontalt raske børn og unge er forbundet med øget risiko for at udvikle lokal aggressiv parodontitis. De mest overbevisende data i denne sammenhæng stammer fra et dansk studie af en marokkansk population, som dokumenterede, at tilstedeværelsen af JP2-klonen af *A. actinomycetemcomitans* og manglende tilstedeværelse af andre serotyper af *A. actinomycetemcomitans* var forbundet med en relativ risiko på 18,0 (95 % 7,8-41,2) for udvikling af lokal aggressiv parodontitis sammenlignet med personer uden JP2-klonen, mens samtidig tilstedeværelse af JP2-klonen og andre kloner af *A. actinomycetemcomitans* var forbundet med en relativ risiko på 12,4 (95 % 5,2-29,9). Til sammenligning var subgingival tilstedeværelse af *A. actinomycetemcomitans*, men ikke JP2-klonen associeret med moderat relativ risiko på 3,0 (95 % 1,3-7,1) for at udvikle lokal aggressiv parodontitis (35). I lignende studier i andre populationer er subgingival kolonisering med forskellige serotyper af *A. actinomycetemcomitans* hos personer uden parodontal sygdom ligeledes demonstreret at være forbundet med moderat relativ risiko for senere udvikling af lokal aggressiv marginal parodontitis (36-38), mens i hvert fald et enkelt studie i en tysk population ikke kunne bekræfte denne observation (39).



KLINISK RELEVANS

Aggressiv parodontitis og nekrotiserende parodontale sygdomme er orale sygdomstilstande, som kan være stærkt invaliderende for patienten og særdeles vanskelige for tandlægen at behandle. Det er således afgørende, at tandlægen er bekendt med de mikrobiologiske forhold, der ligger til grund for den høje sygdomsprogression og udtalte vævsdestruktion, der kan erkendes

ved disse sygdomme. Kun ved at have en opdateret viden omkring ætiologiske aspekter ved disse sygdomme kan det sikres, at tandlægen på trods af sygdommens lave prævalens hurtigt kan stille en korrekt diagnose, når disse erkendes i klinikken, således at relevant behandling kan iværksættes tidligt i sygdomsforløbet til gavn for patienten.

Samlet set synes der således at være dokumentation for, at tilstedeværelsen af andre varianter end JP2-klonen af *A. actinomycetemcomitans* hos parodontalt raske individer kan være associeret med en moderat forøget risiko for udvikling af lokal aggressiv parodontitis, om end der kan være tale om store variationer på baggrund af geografiske og etniske forskelle i studiepopulationerne. Udvikling af parodontal sygdom formodes i disse tilfælde at skyldes, at den samlede andel af *A. actinomycetemcomitans* i biofilmen stiger som følge af lokale økologiske ændringer, såsom øget CO₂-tension i biofilmen, der medfører favorable forhold for denne organisme. På baggrund af dette må *A. actinomycetemcomitans*, med undtagelse af JP2-klonen, karakteriseres som opportunistiske patogener, som i nogle situationer kan indgå som en del af den orale normalflora, men som under givne omstændigheder er i stand til at initiere parodontal sygdom. På den anden side er der solid videnskabelig evidens for, at JP2-klonen af *A. actinomycetemcomitans* kan opfattes som et patogen, hvis prævalens i visse befolkningsgrupper er forbundet med væsentlig forøget risiko for udvikling af lokal aggressiv parodontitis. På baggrund af den lave prævalens af JP2-klonen i populationer verden over er det dog blevet anslået, at majoriteten af *A. actinomycetemcomitans*-associerede tilfælde af aggressiv parodontitis forårsages af andre varianter af *A. actinomycetemcomitans* end JP2-klonen (40). Der er på nuværende tidspunkt ikke konsensus i litteraturen for, at der kan drages generelle konklusioner om, hvorvidt tilstedeværelsen af andre formodede parodontale patogener er associeret med øget risiko for udvikling af lokal aggressiv parodontitis på tværs af populationer (22,23).

A. actinomycetemcomitans er blevet studeret som modelorganisme for lokal aggressiv parodontitis, hvilket har genereret detaljeret viden omkring forskellige serotyper af denne bakterie. Ligeledes er den særdeles toksiske JP2-klon, der i visse populationer er stærkt associeret med væsentlig øget risiko for udvikling af lokal aggressiv parodontitis, blevet identificeret. Som tidligere nævnt er mundhulen koloniseret af mere end 900 dominante bakteriearter, hvoraf omkring 35 % ikke kan dyrkes med nuværende laboratorieteknikker (6). Det er derfor nærliggende at spekulere i, at fremtidige studier ved hjælp af DNA-baserede teknikker muligvis vil kunne identificere, at tilstedeværelsen af andre bakterier end *A. actinomycetemcomitans* er afgørende for, om der udvikles lokal aggressiv parodontitis. Det er i den forbindelse interessant, at et prospektivt studie fra 2013 viste, at samtidig tilstedeværelse af *A. actinomycetemcomitans*, *Streptococcus parasanguinis* og *Filifactor alocis* var forbundet med større risiko for at udvikle lokal aggressiv parodontitis, end det var tilfældet, hvis kun *A. actinomycetemcomitans* blev identificeret før sygdomsudvikling (41).

Mikrobiologiske forhold ved generaliseret aggressiv parodontitis
I 1998 beskrev Socransky og medarbejdere, at bakterier i subgingival plak forefindes i bestemte komplekser. Samtidig blev det demonstreret ved hjælp af avancerede matematiske analy-

ser, at subgingival kolonisering med bakterier fra det såkaldte røde kompleks, bestående af *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* og *Tannerella forsythia*, var særligt associeret med marginal parodontitis. I modsætning hertil var tilstedeværelse af de tidlige kolonisatorer, herunder orale streptokokker, forbundet med parodontal sundhed (42). Teorien om farvekodede bakterielle komplekser blev med det samme vidt accepteret i odontologisk litteratur, og i særdeleshed *P. gingivalis* indtog en rolle som modelorganisme for marginal parodontitis. Det er i den forbindelse nærliggende at tænke på *P. gingivalis*' omfattende batteri af virulensfaktorer, som formodes at kunne forårsage vævsnedbrydning af direkte og indirekte veje, var årsagen til denne position. Samtidig kunne det, som det var tilfældet for *A. actinomycetemcomitans*, også skyldes, at *P. gingivalis* var den af de tre bakterier fra det røde kompleks, som var lettest at dyrke og analysere i laboratoriet (22,23). Hvorom alting er, foreligger der i dag store mængder *P. gingivalis*-associeret litteratur, hvilket kan erkendes ved, at der ved en søgning i PubMed-databasen med søgeordet "*Porphyromonas gingivalis*" kan identificeres 5.966 videnskabelige artikler. Til sammenligning findes henholdsvis 1.219 og 550 videnskabelige artikler ved søgeordene "*Treponema denticola*" og "*Tannerella forsythia*". Subgingival kolonisering med *P. gingivalis* er i en række studier blevet rapporteret til at være associeret med aggressiv parodontitis, mens andre studier ikke har kunnet bekræfte denne association (23). I denne forbindelse er det interessant, at prævalensen af *P. gingivalis*, ligesom det er tilfældet med *A. actinomycetemcomitans*, udviser store forskelle mellem populationer (29), og at *P. gingivalis* i en række studier også er identificeret hos parodontalt raske individer (43). Således kan *P. gingivalis* karakteriseres som et opportunistisk patogen, hvilket stemmer overens med

konsensusrapporten fra 1999, hvoraf det foreslås, at en forhøjet andel af *P. gingivalis* i den subgingivale mikroflora i visse populationer kan indgå som et sekundært diagnostisk kriterium til identifikation af aggressiv parodontitis (13).

Udviklingen af avancerede molekylære metoder, herunder 16S-rRNA-baserede teknikker og kloningsuafhængig sekventering, har givet muligheden for analyse af den ikke-dyrkbare andel af den orale mikroflora. Denne teknologiske udvikling har samtidig gjort det muligt at gemmeføre detaljerede studier af den samlede mikroflora ved oral sundhed og sygdom, hvilket har demonstreret, at hidtidige teorier omkring specifikke bakteriers ætiologiske rolle ved marginal parodontitis, baseret på data fra dyrkningsstudier og ældre molekylære metoder, muligvis har været noget simplificeret (44). Således er der igennem de seneste år identificeret myriader af nye potentielle parodontale patogener, hvoraf den stærkeste dokumentation findes for *Filifactor alocis* (45). Samtidig har nyere studier rapporteret, at subgingival tilstedeværelse af mikroorganismer fra andre fylogenetiske domæner end bakterier, herunder *Methanobrevibacter oralis* tilhørende arkebakteriernes domæne (46) samt herpes virus (47) kan være associeret med marginal parodontitis.

Nyere teorier peger således på, at det er det lokale samspil mellem forskellige medlemmer af den orale mikroflora, og måske endda samspillet med andre mikroorganismer end bakterier såsom arkebakterier og virus, der er afgørende for udviklingen af marginal parodontitis (43). I den forbindelse er det foreslået, at orale sygdomme, herunder marginal parodontitis, kan opfattes som lokale "økologiske katastrofer", der er forårsaget af en forskydning i den lokale mikroflora, hvilket medfører, at forholdet mellem værten og dennes mikroflora ændres fra en tilstand af symbiose til dysbiose (48). I denne forbindelse er der en øget interesse for at klarlægge, hvordan tilstedeværelsen af forskellige mikroorganismer i det lokale miljø influerer hinanden til at ændre deres fænotypiske adfærd i en patologisk retning (43). Det er derfor interessant, at det er vist, at der er væsentlige forskelle imellem, hvilke gener *P. gingivalis* udtrykker, når denne organisme er til stede i henholdsvis en biofilm (*in situ*), og når denne studeres i en væske i laboratoriet (*in vitro*) (49). Sådanne fund understøtter opfattelsen af, at den samlede mikroflora i subgingival plak påvirker hinanden og udveksler genetisk materiale for på denne måde at kunne reagere som en samlet "superorganisme" på udefrakommende stimuli. Det er således forskelle i proportioner af bakterier i biofilmen snarere end tilstedeværelsen af enkelte formodede parodontale patogener, der synes afgørende for, om en bakteriell biofilm lever i harmoni med eller inducerer sygdom i værten (22).

Det kan heraf konkluderes, at vi i dag ved, at de mikrobiologiske forhold ved marginal parodontitis er væsentlig mere komplekse end tidligere antaget, og at udvikling af sygdom formentlig skyldes lokale forskydninger i forholdet mellem værten og dennes orale mikroflora. Derudover formodes det, at proportionelle ændringer af den samlede lokale mikroflora snarere end tilstedeværelsen af specifikke formodede parodon-

tale patogener associeres med udvikling af marginal parodontitis. Samlet set er de mikrobiologiske forhold ved marginal parodontitis derfor karakteriseret ved at være højt individualiserede, og det synes plausibelt, at der ligeledes er stor forskel på de mikrobiologiske forhold imellem parodontale læsioner hos det enkelte individ. På baggrund af denne erkendelse giver det ikke mening at diskutere forskelle i mikrobiologiske forhold imellem patienter med kronisk marginal parodontitis og generaliseret aggressiv parodontitis på gruppeniveau. Få studier har undersøgt sådanne forskelle ved hjælp af nyere molekylære metoder og har således vist, at mens der er store forskelle på den bakterielle sammensætning hos patienter med marginal parodontitis i forhold til parodontalt raske individer, erkendes kun beskedne forskelle mellem grupper med hhv. generaliseret aggressiv parodontitis og kronisk marginal parodontitis (50,51).

Fremtidig forskning vedrørende mikrobiologiske forhold ved aggressiv parodontitis vil derfor formentlig være prospektive studier udført på individniveau, som adresserer kompositionelle ændringer i den lokale biofilm i kombination med klarlægning af, hvilke gener der udtrykkes af bakterierne i biofilmen for på molekylært niveau at kunne beskrive, hvilke lokale ændringer der er forbundet med overgangen fra harmoni til sygdomsudvikling.

Behandling af lokal og generaliseret aggressiv parodontitis

Da både lokal og generaliseret aggressiv parodontitis er bakterielt inducerede sygdomme, er det primære formål med behandlingen at genskabe hensigtsmæssige orale forhold karakteriseret ved en harmonisk balance imellem værten og dennes mikroflora. Som ved behandling af kronisk marginal parodontitis udføres den indledende behandling som en hygiejnefase med fokus på motivation, instruktion og deputation. På baggrund af den hurtige sygdomsprogression ved aggressiv parodontitis gennemføres ofte en kortere hygiejnefase end hos patienter med kronisk marginal parodontitis, og der er udvidet indikation for at supplere den parodontale behandling med systemisk antibiotikum og/eller parodontalkirurgi. Der findes indikation for mikrobiologisk analyse af subgingivale plakprøver hos unge patienter, der formodes at være koloniseret med *A. actinomycetemcomitans*, hos patienter, der har gennemgået multiple behandlinger med systemisk antibiotikum, samt hos patienter, hvor parodontalbehandling med supplerende systemisk antibiotikum ikke har haft den forventede kliniske effekt. For en detaljeret beskrivelse af behandling af aggressiv parodontitis henvises til en nyligt publiceret oversigtsartikel i Tandlægebladet (52).

Nekrotiserende parodontale sygdomme

Baggrund

Ligesom det er tilfældet for lokal og generaliseret aggressiv parodontitis, er nekrotiserende parodontale sygdomme sjældne tilstande, hvis prævalens er rapporteret som meget lav i den

vestlige verden. I modsætning hertil erkendes en højere prævalens af nekrotiserende parodontale sygdomme i udviklingslande, ligesom der ses højere prævalens hos HIV- og fejlernærede patienter (5). Nekrotiserende parodontale sygdomme klassificeres som nekrotiserende gingivitis, parodontitis og stomatitis på baggrund af, hvilke orale væv der afficerer af den nekrotiske proces, og diagnosen stilles som udgangspunkt på baggrund af den kliniske præsentation (53).

Mikrobiologiske forhold ved nekrotiserende parodontale sygdomme

I lighed med andre parodontale sygdomstilstande er nekrotiserende parodontale sygdomme karakteriseret ved en multifaktoriel ætiologi, hvori tilstedeværelsen af orale bakterier formodes at være afgørende for udvikling af sygdom (5). Siden slutningen af 1900-tallet har spirokæter og fusiforme bakterier været betragtet som den primære ætiologiske agent ved udvikling af nekrotiserende parodontale sygdomme, da disse kunne identificeres ved mikroskopi af plakprøver fra patienter med nekrotiserende parodontale sygdomme. Nyere studier bekræfter tilstedeværelsen af disse bakteriearter ved nekrotiserende parodontale sygdomme (54), ligesom at spirokæter og fusiforme bakterier er beskrevet i lave proportioner som en del af den orale normalflora ved sunde orale forhold (6). Dette peger på, at der ved nekrotiserende parodontale sygdomme er tale om en forskydning i den samlede lokale mikroflora, der medfører, at disse bakterier forefindes i større proportioner i den lokale biofilm, hvilket kan være medvirkende til at initiere nekrotiserende parodontal sygdom i en modtagelig vært. Studier vedrørende mikrobiologiske karakteristika hos HIV-patienter med nekrotiserende parodontale sygdomme har ligeledes identificeret spirokæter og fusiforme bakterier, mens der også er rapporteret om suprainfektioner med *Candida albicans* og tilstedeværelse af atypiske bakterier som *Enterococcus faecalis* og *Clostridium difficile* i prøver fra denne patientgruppe (5,55). Baseret på molekulære analyser af plakprøver fra HIV-patienter med nekrotiserende parodontitis identificerede et studie fra 2002 flere nye mulige patogener (56), mens andre studier har foreslået, at tilstedeværelsen af visse typer af humane virus, herunder Cytomegalovirus, muligvis kan være associeret med udviklingen af nekrotiserende parodontale sygdomme (5).

Det kan på baggrund af den foreliggende litteratur således konkluderes, at tilstedeværelsen af orale bakterier er afgørende for udviklingen af nekrotiserende parodontale sygdomme. Baseret på nyere studier synes det dog mest sandsynligt, at det er kompositionelle ændringer i den samlede biofilm snarere end tilstedeværelsen af specifikke patogener, der er afgørende for sygdomsudvikling. Som illustreret ved analyser af HIV-patienter med nekrotiserende parodontale sygdomme må det formodes, at det ved de fleste tilfælde af nekrotiserende parodontale sygdomme er underliggende årsager, såsom et lavt antal CD4+ celler ved HIV, fejlernæring eller stress, der er disponerende for udvikling af nekrotiserende parodontal sygdom.

Behandling af nekrotiserende parodontale sygdomme

Udstrækningen af den nekrotiske læsion er afgørende for, i hvilket regi patienten bør behandles. Således kan patienter med nekrotiserende gingivitis og parodontitis behandles i primærsektoren af egen tandlæge, mens det er mest hensigtsmæssigt, at patienter med nekrotiserende stomatitis, hvor der kan ses væsentlige komplikationer såsom oro-antrale fistler og blottet kæbeknogle, behandles i hospitalsregi. Tandlægens rolle er i alle tilfælde at stille den korrekte diagnose tidligt i forløbet, således at relevant behandling kan iværksættes.

Den akutte behandling af nekrotiserende gingivitis og parodontitis sigter mod at lindre patientens smerter og standse sygdomsprogression, hvilket gøres i form af relevant smertebehandling samt forsigtig fjernelse af supragingival plak og tandsten. Patienten bør ses på daglig basis, indtil tilstanden skønnes i bero. Hos patienter, hvor der ses systemisk påvirkning i form af feber, eller hvor der er tale om læsioner med stor udstrækning, kan den mekaniske behandling suppleres med systemisk antibiotikum i form af Metronidazol (250 mg 3 x dagligt i 6 dage eller indtil der er opnået heling af nekroserne) (5).

Efter den akutte fase bør der iværksættes en opfølgende behandlingsplan. Hvis der er tale om patienter uden erkendte systemiske sygdomme, skal disse henvises til egen læge for at udelukke tilstedeværelse af udiagnosticeret HIV eller fejlernæring. Ved patienter med nekrotisk parodontitis er det afgørende, at behandling af marginal parodontitis iværksættes og vedligeholdes fremtidigt. Da det er kendt, at personer, der tidligere har haft nekrotiserende parodontale sygdomme, har en øget risiko for at udvikle sygdommen igen, bør denne patientgruppe ses til hyppig kontrol og depuration hos egen tandlæge. Det er ligeledes afgørende, at patienten instrueres i opretholdelse af sufficient hjemmetandpleje, og at der hos rygere motiveres til rygophør.

Konklusion

Aggressive og akutte former for parodontitis er tilstande, som kan være stærkt invaliderende for patienten og særdeles vanskelige for tandlægen at behandle. Grundet den væsentlige mikrobiologiske ætiologiske komponent ved disse sygdomme har visse formodede parodontale patogener været rigt undersøgt i forbindelse med risikovurdering for sygdomsudvikling. JP2-klonens kraftige association til lokal aggressiv parodontitis i visse populationer er hidtil det eneste kendte eksempel, hvor tilstedeværelsen af en specifik bakterieart formodes at forårsage parodontal sygdom. Studier ved hjælp af moderne molekulære metoder har vist, at oral homeostase opretholdes via et komplekst samspil mellem værten og den permanente orale mikroflora. Under normale forhold lever værten og dennes mikroflora i symbiose, mens ændringer i mikrofloraens sammensætning eller værtens forsvar kan prædisponere til udvikling af aggressive former for parodontitis. Det formodes derfor, at de kliniske fænotyper, vi definerer som aggressiv parodontitis og nekrotiserende parodontal sygdom, forårsages af bagved-

liggende årsager, der er forskellige fra individ til individ, men som alle resulterer i et brud på værtens og mikrofloraens harmoniske samliv. Fremtidige prospektive studier, der analyserer både mikrobiologiske, genetiske og immunologiske forhold ved patienter, som udvikler aggressive former for parodontitis, vil

forhåbentlig kunne klarlægge, om der er nogle forhold, der på tværs af populationer disponerer for udviklingen af aggressive former for parodontitis. Ultimativt er det håbet, at risikopatienter kan identificeres, og præventiv behandling kan iværksættes, inden parodontal sygdomsaktivitet kan erkendes klinisk.

ABSTRACT (ENGLISH)

Microbiological aspects of aggressive types of periodontitis
Localized and generalized aggressive periodontitis are severe diseases, which untreated may result in tooth loss in young subjects. Necrotizing periodontal diseases including necrotizing gingivitis, periodontitis and stomatitis, are acute clinical conditions that usually affect subjects with immune suppression, and are characterized by severe pain, significant tissue destruction, and risk of systemic complications. These severe periodontal diseases share common features, as they are believed to arise as a consequence of distortion of the balance, normally existing between the resident oral microbiota and the immune defence systems of the host. The pathogenesis of severe periodontal diseases is believed to be multifactorial. However, oral bacteria are assumed to be

critically involved in initiation, aggravation and maintenance of disease, and therefore treatment of severe periodontal diseases primarily focuses on infection control, in order to restore balance between the host and the resident oral microbiota. The development of advanced molecular methods has considerably increased knowledge of the oral microbiota, and enabled detailed analysis of local compositional changes of bacterial communities in aggressive periodontitis and necrotizing periodontal diseases. The purpose of this review is to address microbial aspects of aggressive periodontitis and necrotizing periodontal diseases, with special emphasis as to how recent data from studies using modern molecular methods, have altered the view on the etiological role of specific bacteria in these diseases.

Litteratur

- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol* 2005;13:589-95.
- Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2014;65:7-12.
- Susin C, Haas AN, Albandar JM. Epidemiology and demographics of aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014;65:27-45.
- Herrera D, Alonso B, de Arriba L et al. Acute periodontal lesions. *Periodontol* 2000 2014;65:149-77.
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-17.
- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;43:5721-32.
- Segata N, Haake SK, Mannon P et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol* 2012;13:R42.
- Colombo AP, Boches SK, Cotton SL et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol* 2009;80:1421-32.
- Tanner AC, Sonis AL, Lif HP et al. White-spot lesions and gingivitis microbiotas in orthodontic patients. *J Dent Res* 2012;91:853-8.
- Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007;78 (7 Supp):1387-99.
- Lopez R, Baelum V. Classifying periodontitis among adolescents: implications for epidemiological research. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:136-43.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- Khocht A, Albandar JM. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders. *Periodontol* 2000 2014;65:134-48.
- Vieira AR, Albandar JM. Role of genetic factors in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014;65:92-106.
- Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol* 2000 2012;58:37-68.
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:138-53.
- Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:124-37.
- Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:111-23.
- Kulkarni C, Kinane DF. Host response in aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014;65:79-91.
- Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:45-54.
- Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:70-88.
- Könönen E, Müller HP. Microbiology of aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2014;65:46-78.
- Yang HW, Huang YF, Chan Y et al. Relationship of Actinobacillus actinomycetemcomitans serotypes to periodontal condition: prevalence and proportions in subgingival plaque. *Eur J Oral Sci* 2005;113:28-33.
- Ooshima T, Nishiyama N, Hou B et al. Occurrence of periodontal bacteria in healthy children: a 2-year longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:417-25.
- Eick S, Pietkiewicz M, Sculean A. Oral microbiota in Swiss adolescents. *Clin Oral Investig* 2013;17:79-86.
- Rotimi VO, Salako NO, Divia M et al. Prevalence of periodontal bacteria in saliva of Kuwaiti children at different age groups. *J Infect Public Health* 2010;3:76-82.
- Kulekci G, Leblebicioglu B, Keskinkaya F et al. Salivary detection of periodontopathic bacteria in periodontally healthy children. *Anaerobe* 2008;14:49-54.
- Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol* 2008;35 (8 Supp):346-61.
- Kaplan JB, Perry MB, MacLean LL et al. Structural and genetic analyses of O polysaccharide from Actinobacillus actinomycetemcomitans serotype f. *Infect Immun* 2001;69:5375-84.
- Kachlany SC. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: from threat to therapy. *J Dent Res* 2010;89:561-70.
- Fine DH, Kaplan JB, Kachlany SC et al. How we got attached to Actinobacillus actinomycetemcomitans: A model for infectious diseases. *Periodontol* 2000 2006;42:114-57.
- Cortelli JR, Cortelli SC, Jordan S et al. Prevalence of periodontal

- pathogens in Brazilians with aggressive or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:860-6.
34. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K et al. Early-onset periodontitis in Morocco is associated with the highly leukotoxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Dent Res* 2001;80:1580-3.
35. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:237-42.
36. Aberg CH, Sjödin B, Lakio L et al. Presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol* 2007;45:3859-69.
37. Fine DH, Markowitz K, Furgang D et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol* 2007;45:3859-69.
38. Van der Velden U, Abbas F, Armand S et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol* 2006;33:540-8.
39. Müller HP, Eger T, Lobinsky D et al. A longitudinal study of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in army recruits. *J Periodontol* 1997;32 (1 Pt 1):69-78.
40. Pihlstrom BL, Fine DH. Aggressive periodontitis in adolescents in Morocco. *Lancet* 2008;371:188-9.
41. Fine DH, Markowitz K, Fairlie K et al. A consortium of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus parasanguinis*, and *Fillifactor alocis* is present in sites prior to bone loss in a longitudinal study of localized aggressive periodontitis. *J Clin Microbiol* 2013;51:2850-61.
42. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-44.
43. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012;27:409-19.
44. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J et al. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol* 2000 2013;62:95-162.
45. Schlafer S, Riep B, Griffen AL et al. *Fillifactor alocis* – involvement in periodontal biofilms. *BMC Microbiol* 2010;10:66.
46. Matarazzo F, Ribeiro AC, Feres M et al. Diversity and quantitative analysis of Archaea in aggressive periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 2011;38:621-7.
47. Slots J. Human viruses in periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:89-110.
48. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003;149 (Pt 2):279-94.
49. Lo AW, Seers CA, Boyce JD et al. Comparative transcriptomic analysis of *Porphyromonas gingivalis* biofilm and planktonic cells. *BMC Microbiol* 2009;9:18.
50. Nibali L, D'Aiuto F, Ready D et al. No association between *A actinomycetemcomitans* or *P gingivalis* and chronic or aggressive periodontitis diagnosis. *Quintessence Int* 2012;43:247-54.
51. Heller D, Silva-Boghossian CM, do Souto RM et al. Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 2012;57:973-80.
52. Havemose-Poulsen A. Handling af aggressiv marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;115:734-41.
53. Holmstrup P, Westergaard J. Necrotizing periodontal disease. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008;459-74.
54. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE et al. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982;53:223-30.
55. Rams TE, Andriolo M Jr., Feik D et al. Microbiological study of HIV-related periodontitis. *J Periodontol* 1991;62:74-81.
56. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T et al. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects. *Ann Periodontol* 2002;7:8-16.

Hvor du vil. Når du vil.

TePe EasyPick™ – helt enkelt rent mellem tænderne www.tepe-easypick.com

- Innovativ tandstik som rengør effektivt mellem tænderne.
- Hygiejnisk engangsprodukt som føles behageligt for tænder og tandkød.
- To størrelser som passer til alle mellemrum, uanset om de er små eller store.

www.tand-profylakse.dk



TePe®