

## ABSTRACT

## Antibiotika i tandlægepraksis

Anvendelse af antibiotika indebærer ikke blot virkninger og bivirkninger hos den enkelte patient, men kan potentielt have negative konsekvenser for andre personer. En øget forekomst af resistente og multiresistente mikroorganismer skærper kravene til fastlæggelse af en sikker, individuel indikation forud for hver ordination og til korrekt valg og administration af antibiotika. Ny indsigt i farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold medfører ændringer i doseringsprincipperne for antibiotika. Endvidere indtager stadigt flere patienter forskellige typer af medicin. Det er derfor nødvendigt at have indsigt i mulige interaktioner, der kan forekomme ved samtidig indtagelse af antibiotika. Denne oversigt beskriver de generelle indikationer for anvendelse af antibiotika og mere specifikke forhold for de enkelte stoffer med udgangspunkt i, hvad der er relevant at anvende i almindelig tandlægepraksis. Formålet er at skabe et solidt grundlag for at opnå bedst mulig effekt og samtidig minimere risikoen for bivirkninger ved administration af antibiotika til profylakse og behandling i odontologisk sammenhæng.

# Anvendelse af antibiotika i tandlægepraksis

Tove Larsen, lektor, tandlæge, ph.d., Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Oana Ciofu, lektor, læge, ph.d., Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lise Moesby, lektor, farmaceut, ph.d., Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lise-Lotte Kirkevang, professor, tandlæge, ph.d., Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Oslo

Anne Havemose Poulsen, afdelingstandlæge, ph.d., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Opdagelsen og udbredelsen af antibiotika ændrede sygelighed og dødelighed relateret til bakterielle infektionssygdomme fundamentalt fra omkring midten af det 20. århundrede. De følgende årtier steg forbruget, og først efterhånden er det for alvor blevet kendt, at anvendelsen af antibiotika i sig selv indebærer en underminering af deres effekt på grund af udvikling af resistens. Antibiotika selekterer for resistente bakterier, og der er en klar sammenhæng mellem forbruget af antibiotika og hyppigheden af resistens (1). I Danmark førte denne indsigt forholdsvis tidligt til gennemførelse af en rationel antibiotikapolitik indeholdende en bred vifte af indsatsområder. Blandt hovedelementerne kan nævnes receptpligtighed, udbredelse af mikrobiologisk diagnostik og resistensbestemmelse samt fokus på infektionshygiejne. Dertil er kommet forbud mod anvendelse af antibiotika som vækstfremmere i landbruget samt overvågning af forbrug og forekomst af resistente bakterier hos både mennesker og dyr. Disse tiltag har betydet, at Danmark i en lang årrække har været blandt de mindst antibiotikaforbrugende lande set i forhold til befolkningens størrelse, og at forekomsten af resistente bakterier har været lav. Nu har forholdene imidlertid ændret sig, og i disse år ses en

bekymrende stigning i både forbruget af antibiotika og forekomsten af resistente bakterier i Danmark (2). For at vende denne udvikling er der al mulig grund til at begrænse forbruget af antibiotika og kun anvende det på absolut sikker indikation. Dette er præciseret i "Vejledning om ordination af antibiotika" udsendt af

### EMNEORD

Antibiotics;  
dentistry;  
antibiotic  
resistance;  
drug interactions;  
antibiotic  
prophylaxis

**Antibiotikas virkningsmekanismer og -spektrum**

Antibiotikum	Angrebepunkt	Effekt	Virkningsspektrum
Penicilliner fx penicillin V, amoxicillin, amoxicillin med clavulansyre (betalactamase-hæmmer)	Cellevægssyntesen	Baktericid	<u>Penicillin V</u> : grampositive kokker og stave, herunder orale streptokokker og <i>Actinomyces species</i> <u>Amoxicillin</u> : tilsvarende samt væsentligt udvidet spektrum overfor gramnegative bakterier, herunder anaerobe stave som <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> og <i>Fusobacterium species</i> <u>Amoxicillin med clavulansyre</u> : tilsvarende samt betalactamaseproducerende bakteriestammer
Makrolider fx erythromycin, roxithromycin, azithromycin	Proteinsyntesen	Bakteriostatisk	Grampositive kokker som stafylokokker og orale streptokokker og få især fakultative gramnegative stave; begrænset effekt på anaerobe bakterier
Clindamycin	Proteinsyntesen	Baktericid	Grampositive kokker, både streptokokker og stafylokokker, samt en række anaerobe kokker og stave som <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> og <i>Fusobacterium species</i>
Tetracykliner fx doxycyklin	Proteinsyntesen	Bakteriostatisk	Det bredeste spektrum blandt de omtalte antibiotika; omfatter grampositive og gramnegative kokker og stave, herunder en lang række orale bakteriearter
Metronidazol	DNA-syntesen i strikt anaerobe bakterier	Baktericid	En lang række orale anaerobe bakterier som <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> og <i>Fusobacterium species</i>

**Tabel 1.** Angrebepunkt og effekt for de fem hovedgrupper af antibiotika, de er relevante for tandlægepraksis, samt de væsentligste bakterier inkluderet i deres virkningsspektrum.

**Tabel 1.** Mode of action for the five groups of antibiotics which are relevant for dental practice. The spectrum includes the major bacteria susceptible to the antibiotic group.

Sundhedsstyrelsen i november 2012. Reglerne heri skal indarbejdes i gældende retningslinjer og lokale instrukser i både den primære og sekundære sundhedssektor (3).

I Danmark er tandlæger ansvarlige for omkring 6 % af forbruget af antibiotika i primærsektoren (data fra Danske Regioner vedrørende ordinationer i 2011). Denne andel er en smule lavere end i andre europæiske lande, hvor tandlægers andel af antibiotikaforbruget er opgjort til 7-8 % i Norge, Sverige og England (4-6).

Danske tandlæger anvender hovedsageligt phenoxymethylpenicillin (penicillin-V), som udgør 65 % af ordinationerne. Blandt de øvrige antibiotika udgør amoxicillin 12 %, amoxicillin i kombination med clavulansyre 1,3 %, makrolider 5 % og metronidazol 13 % af forbruget (data fra Danske Regioner vedrørende ordinationer i 2011). I de øvrige nordiske lande udgør penicillin V ligeledes hovedparten af ordinationer på antibiotika (70-75 % af tandlægers totale forbrug) (4,5).

**Antibiotikas virkning og spektrum**

Antibiotika besidder såkaldt selektiv toksicitet, dvs. de angriber

strukturer eller processer i bakteriecellen, som er forskellige fra den humane celle. De forskellige klasser af antibiotika har forskellige angrebepunkter og virkningsmekanismer. Dette har indflydelse på, om de er baktericide eller bakteriostatisk. For nylig er der dog påvist en fælles mekanisme for alle baktericide antibiotika, der involverer dannelse af toksiske mængder af ilt-radikaler, som forårsager letale skader på bakteriernes DNA, proteiner og lipider (7).

Forskellige antibiotika, også indenfor samme klasse, har desuden forskelligt virkningsspektrum både med hensyn til typen og omfanget af følsomme bakteriearter og karakteriseres følgelig som smal- eller bredspektrede antibiotika. I Tabel 1 beskrives kort hovedtræk for de mest anvendte grupper af antibiotika i tandlægepraksis. Mere detaljerede oplysninger om stofferne kan findes på medicin.dk (8). Fluoroquinoloner er ikke medtaget, da de af Sundhedsstyrelsen betegnes som kritisk vigtige antibiotika, der skal forbeholdes alvorligt syge patienter. I primærsektoren, herunder i tandlægepraksis, bør quinoloner kun anvendes efter mikrobiologisk diagnostik, der viser, at andre midler ikke kan anvendes (3).



## Koncentrationen af forskellige antibiotika i henholdsvis plasma og gingivalvæske

Antibiotika (dosis)	Koncentrationer i plasma	Koncentrationer i GCF
Amoxicillin (500 mg, 1 dosis)	8 µg/ml	3-4 µg/ml
Clindamycin* (300 mg, 1 dosis)	1,9 ± 0,3 µg/ml, 30 min efter administration	2,0 ± 0,3 µg/ml, 90 min efter administration
Metronidazol (500 mg, 1 dosis)	6-12 µg/ml	8-10 µg/ml
Doxycycline** (4 doser: 200 mg startdosis og 100 mg dagligt i 3 dage)	1,11 µg/ml	2,41 µg/ml
Azitromycin** (3 doser: 500 mg startdosis og 250 mg dagligt i 2 dage)	0,22 ± 0,02 µg/ml	8,82 ± 1,25 µg/ml

\*Vedligeholdelse af høje koncentrationer i GCF i længere tid end i plasma

\*\* Opkoncentration i gingivalvæske og stabilt højt niveau

**Tabel 2.** Koncentrationer (µg/ml) i henholdsvis plasma og gingivalvæske (GCF) af antibiotika anvendt ved odontologiske infektioner (14-17).

**Tabel 2.** The concentration in plasma and gingival crevicular fluid (GCF) of antibiotics used to treat odontogenic infections (14-17).

Ved valg af antibiotikum er det afgørende at vide, hvilke bakterier der ønskes effekt på. Ved odontologiske behandlinger foretages kun sjældent mikrobiologisk diagnostik og resistensbestemmelse. Derfor er det nødvendigt at have et generelt kendskab til mundhulens mikroflora. Mundhulefloraen er karakteriseret ved at være en blandingsflora indeholdende mange hundrede forskellige bakteriearter. Følgelig er orale infektioner stort set altid polymikrobielle. Sammensætningen af mikrofloraen kan skifte i takt med, at lokale økologiske forhold ændres. Under sunde forhold domineres floraen af orale streptokokker. Disse kan dog også være involveret i sygdomsprocesser ligesom fakultative bakterier som fx *Actinomyces*, *Enterococcus faecalis* og *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Mest dominerende ved orale infektioner er en række anaerobe bakterier som fx *Parvimonas* (tidligere *Peptostreptococcus*), *Veillonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* og *Fusobacterium* species m.fl. (for uddybning se Tandlægebladet 2011, 9).

Et andet vigtigt karakteristiskum for orale bakterier er, at de typisk vokser i biofilm, dvs. på overflader indlejret i intermikrobiel substans. Biofilmvækst reducerer bakteriers følsomhed overfor antibiotika væsentligt. Dette skyldes flere faktorer som langsommere bakterievækst pga. begrænset tilførsel af vækstfaktorer, intermikrobiel kommunikation (såkaldt quorum sensing) der regulerer bakteriernes resistensgener, og reduceret penetration og binding af antibiotika til molekyler i biofilmens intermikrobielle substans m.m. (10). Vælger man at behandle med antibiotikum, er det derfor vigtigt at se det som en supplerende behandling, idet man i videst muligt omfang bør fjerne hele eller dele af biofilmen mekanisk, så antibiotikumet får bedre mulighed for at påvirke de enkelte bakterier.

### Dosering af antibiotika

Antibiotikas effekt *in vivo* afhænger af antibiotikakoncentratio-

nen på infektionsstedet i forhold til de inficerende bakteriers følsomhed over for det pågældende antibiotikum. Følsomheden bestemmes ideelt som den laveste koncentration af et antibiotikum, der hæmmer væksten af den aktuelle bakterie (minimum inhibitory concentration, MIC). For at opnå en effektiv antibiotisk behandling på infektionsstedet skal man tage hensyn til både de farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold.

### Farmakokinetik

Farmakokinetik (PK) beskriver måden, hvorpå koncentrationen af antibiotika i plasma påvirkes af absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af stoffet. Det er selvfølgelig vigtigt, at der opnås høje koncentrationer lokalt i det aktuelle væv. Det er kun den frie (ikke proteinbundne) fraktion, der diffunderer fra blodbanen til de lokale væv og yderligere evt. intracellulært. Studier har vist, at fx makrolider ophobes i fagocytter ved høje koncentrationer, og at de transporterer aktivt af gingivale fibroblaster og orale epitelceller (11-13). Andre studier har vist, at azithromycin og doxycyklin optages af neutrofile granulocytter eller fibroblaster i gingiva (14,15). Derved opnås højere koncentrationer i gingiva/gingivalvæske i forhold til i plasma (14-17). Tabel 2 viser koncentrationen i gingivalvæske for forskellige antibiotika som følge af forskelle i diffusion. Diffusion ind i abscesser adskiller sig også betydeligt mellem antibiotika, idet penicilliner diffunderer dårligt, mens metronidazol diffunderer godt ind i abscesser (18,19).

### Farmakogenetik

I de senere år er der kommet stigende erkendelse af, at forskellige individer metaboliserer og udskiller antibiotika meget forskelligt (20). Dette skyldes bl.a. genetisk betingede polymorfier, som giver større eller mindre effektiv metabolisering og udskillelse i fx lever og nyre. Disse forhold kaldes



farmakogenetik. Standarddosering af antibiotika baseres på gennemsnitskoncentrationer bestemt ved farmakokinetiske undersøgelser. På grund af de farmakogenetiske forskelle mellem patienter kan antibiotikakoncentrationen i plasma variere meget. Nogle patienter risikerer derfor at være underdoserede, hvilket kan have konsekvenser for behandlingsresultatet (19).

Den stigende forekomst af overvægtige medfører også doseringsproblemer, idet standarddosering er tilpasset normalvægtige (60-70 kg). Ved højere vægt og ved fedme doseres efter idealvægten svarende til patientens højde + 40 % af resten af patientens vægt (= ”doseringsvægt”) (19). Disse forhold har både betydning for den kliniske effekt af behandlingen og for forebyggelse af resistensudvikling, da underdosering øger risikoen for selektion af resistente mutanter.

### Farmakodynamik

Farmakodynamik (PD) viser, hvordan den antibiotikakoncentration, der er tilgængelig ved infektionsstedet, påvirker bakterien. Der er beskrevet tre former for bakteriedrab afhængigt af PK-PD-parametre (Fig. 1) (21,22):

- 1) Tidsafhængigt drab: Bakteriedrab forårsaget af beta-laktamantibiotika (penicillin, amoxicillin), makrolider (erythromycin) og lincosamider (clindamycin) er afhængigt af, hvor lang tid antibiotikakoncentrationen er over MIC ( $T_d > MIC$ )
- 2) Koncentrationsafhængigt drab: Bakteriedrab forårsaget af metronidazol er afhængigt af, hvor højt antibiotikakoncentrationen ( $C_{max}$ ) når over MIC ( $C_{max}/MIC$ -ratioen).
- 3) Dosisafhængigt drab: Bakteriedrab forårsaget af tetracykliner (doxycyclin) og azithromycin er afhængigt af både koncentrationen og virkningstiden, hvilket udtrykkes ved arealet under serumkoncentrationskurven ( $AUC/MIC$ -ratioen).

For tidsafhængige antibiotika har undersøgelser vist, at den bedste effekt opnås, når serumkoncentrationen er over bakteriernes MIC i mindst 50 % af tiden i intervallet mellem to doser. For koncentrationsafhængige antibiotika opnås den optimale effekt, når  $C_{max}$  overstiger bakteriernes MIC mindst 10 gange. For dosisafhængige antibiotika opnås en optimal effekt, når  $AUC/MIC$ -ratioen er  $> 100$  for Gram-negative bakterier og  $> 30$  for Gram-positive bakterier.

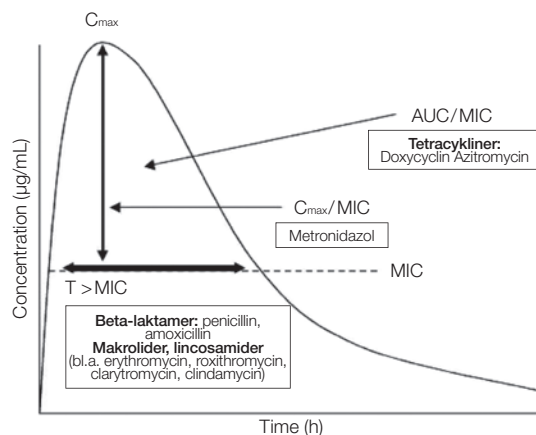
Viden om disse PK/PD-parametre giver tandlægen mulighed for at optimere doseringen af antibiotika. Beta-laktamantibiotika som penicilliner bør fx doseres som flere mindre doser for at maksimere påvirkningstiden. Metronidazol bør doseres som store, sjældnere doser (maksimere topkoncentrationen  $C_{max}$ ), da de også har en post-antibiotisk effekt, der forsinket genvækst af overlevende bakterier. Traditionelt er metronidazol doseret som 250 eller 500 mg x 3, men baseret på PK/PD-parametre kan det overvejes at dosere 750 mg x 2 eller 1.500

## KLINISK RELEVANS

Som noget nyt i Danmark ses i disse år en væsentlig stigning i forekomsten af antibiotika-resistente bakterier, herunder multiresistente bakterier, der kan forårsage infektioner, der er vanskelige at behandle. Tandlæger har et væsentligt medansvar for at bremse denne udvikling. Man bør derfor nøje overveje indikationen for anvendelse af antibiotika hos hver enkelt patient, samt

– når indikationen er der – administrere antibiotika korrekt. At kunne vælge og dosere antibiotika korrekt forudsætter grundigt kendskab til både de mikroorganismer, der forårsager infektionen, og til de forskellige antibiotikas virkningsspektrum, deres farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber samt deres bivirkninger.

### Farmakodynamiske indices til illustration af tidsafhængigt, koncentrationsafhængigt og dosisafhængigt bakteriedrab



**Fig. 1.** Farmakodynamiske indices, der beskriver antibakterielle drab. **AUC** = areal under koncentrations-tids-kurven, **C<sub>max</sub>** = maksimum (peak) koncentration, **MIC** = mindste hæmmende koncentration, **T** = tid. Eksempler på antibiotika med tidsafhængigt ( $T_d > MIC$ ), koncentrationsafhængigt ( $C_{max}/MIC$ -ratioen) og dosisafhængigt drab ( $AUC/MIC$ -ratioen) er angivet (21,22).

**Fig. 1.** Pharmacodynamic indices that describe antibacterial killing. **AUC** = area under the concentration-time curve; **C<sub>max</sub>** = maximum (peak) concentration; **MIC** = minimum inhibitory concentration; **T** = time. Examples of antibiotics with time-dependent ( $T_d > MIC$ ), concentration-dependent ( $C_{max}/MIC$  ratio) and dose-dependent killing ( $AUC/MIC$  ratio) are presented (21,22).

mg x 1. I et studie blev PK/PD-parametre sammenlignet med MIC-værdier for orale *Streptococcus* species, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* og *Fusobacterium nucleatum* og indsat i en simuleringsmodel til estimering af effekten på odontologiske infektioner. Resultaterne pegede på, at amoxicillin/clavulansyre og clindamycin havde tilstrækkelig effekt på hovedparten af de orale mikroorganismer, mens metronidazol havde god effekt på de anaerobe bakterier (23).

Korrekt farmakokinetisk/farmakodynamisk dosering forhindrer tillige resistensudvikling (24). Dette skyldes, at udsættelse for subinhibitoriske koncentrationer af antibiotika (relateret til forkert dosering) medfører et selektionstryk, der begunstiger resistente bakterier. U hensigtsmæssig dosering af antibiotika er formentlig en af hovedårsagerne til stigningen i bakteriel resistens i samfundet.

Principperne for valg af empirisk antibiotikabehandling er følgende:

1. Adækvat-spekret antibiotikabehandling med minimal påvirkning af normalfloraen
2. Farmakokinetisk/farmakodynamisk/farmakogenetisk optimal dosering, så infektionen behandles hos  $\geq 95\%$  af patienterne
3. Målsætning  $\geq 95\%$  dækning af relevant bakteriespektrum,  $\geq 95\%$  bakteriologisk helbredelse uden antibiotikaskift,  $\leq 5\%$  resistensudvikling hos ætiologiske bakterier og i normalfloraen (19).

Da hovedparten af infektioner i mundhulen er polymikrobielle med dominans af Gram-negative stave og anaerobe bakterier, vil brug af penicillin V alene oftest være for smalspektret til at have effekt på de ønskede bakterier (25). Det vil typisk være nødvendigt at supplere med metronidazol, som har specifik effekt på de anaerobe bakterier. Alternativt må der anvendes mere bredspektrede penicilliner (amoxicillin +/- clavulansyre). Disse stoffer indebærer dog en væsentligt større risiko for resistensudvikling end penicillin V kombineret med metronidazol. Til patienter med penicillinallergi kan clindamycin anbefales (26).

Herudover vil anvendelse af antibiotika, der kun giver få eller ingen bivirkninger, fremme patientens compliance. Fx påvirkes normalfloraen i tarmen mindre af roxithromycin end af erythromycin (27). Patienten vil opleve færre gastro-intestinale problemer og derfor med større sandsynlighed fuldføre behandlingen. Modsat vil langvarig behandling med clindamycin og amoxicillin øge risikoen for superinfektion med *Clostridium difficile* og udvikling af pseudomembranøs enterocolitis.

### Indikationer for anvendelse af antibiotika

Helt overordnet kan antibiotika anvendes enten profylaktisk for at forebygge udvikling af infektioner eller terapeutisk i forbindelse med behandling af allerede eksisterende infektioner.

### Profylaktisk administration

Profylaktisk administration af antibiotikum har til formål at forebygge lokale infektioner i mundhulen, fx i forbindelse med kirurgiske indgreb, eller systemiske infektioner efter spredning af orale bakterier hos særlige risikogrupper (28-30). Bakteriæmi med orale bakterier opstår i forbindelse med indgreb i mundhulen, der medfører blødning, fx ekstraktioner, kirurgiske indgreb eller subgingival depuration (31). Rationalet bag profylaktisk administration af antibiotikum er at eliminere cirkulerende og lokale bakterier, inden de forårsager infektioner. Dette opnås ved en engangsdosering af antibiotikum præoperativt for at opnå høje koncentrationer lokalt og i blodet under indgrebet og i de efterfølgende timer. Længerevarende administration af antibiotikum hører derimod til i en terapeutisk sammenhæng (29).

Anvendelse af profylaktisk antibiotikum afhænger både af indgrebets karakter og af patientens risikostatus. En patient betegnes som risikopatient ved bl.a. tilstedeværelsen af visse generelle sygdomme eller immunosuppressiv behandling. Generelt er der begrænset videnskabelig evidens for effekten af profylaktisk antibiotikum i forbindelse med indgreb i mundhulen. På baggrund af en gennemgang af den tilgængelige internationale litteratur har en ekspertgruppe nedsat af det svenske Läkemedelsverket og Smittskyddsinstitutet netop udsendt nye rekommandationer for området (32). Her blev det konkluderet, at hos i øvrigt raske patienter er der kun evidens for at anbefale antibiotisk profylakse ved ortodontisk kirurgi, frakturkirurgi og knogletransplantation og ikke for mere rutinemæssig anvendelse af antibiotikum ved andre oral-kirurgiske indgreb (for uddybning se Sunzel 2012, 33). Denne konklusion er i overensstemmelse med flere andre reviews på området (28,29,34).

Til trods for den massive tilstedeværelse af bakterier er forekomsten af postoperative sårinfektioner i mundhulen lille (29,34). I forbindelse med fx parodontalkirurgiske indgreb, der udføres i et højkontamineret område af mundhulen, er der fx ingen effekt af og dermed ingen indikation for anvendelse af profylaktisk antibiotikum (28). Ved kirurgisk fjernelse af tredje molar har effekten af antibiotisk profylakse været meget omdiskuteret; men på basis af den eksisterende litteratur har flere reviews konkluderet, at der ikke er evidens for rutinemæssig anvendelse af antibiotika (29,32,34). I forbindelse med indsættelse af implantater fandt den svenske ekspertgruppe begrænset evidens for effekten af profylaktisk antibiotikum. Her viste et Cochrane-review fra 2010 signifikant færre tab af implantater ved administration af 2 g amoxicillin præoperativt. Evidensen var dog kun af moderat styrke, og reviewet viste ingen forskel på forekomsten af postoperative infektioner (35).

Hos patienter med nedsat immunforsvar kan antibiotisk profylakse nedsætte risikoen for lokale og systemiske infektioner. I de fleste tilfælde vil der være tale om en individuel vurdering, ofte i samråd med patientens egen læge (32). Den svenske ekspertgruppe anbefaler antibiotisk profylakse til patienter med kraftigt nedsat immunforsvar som følge af hæmatologiske sygdomme eller immunosuppressiv behandling eller ved lokalt

nedsat forsvar efter højdosis strålebehandling af kæben og ved intravenøs bisfosfonatbehandling (for uddybning se reference 32). Ved patienter med komplekse sygdomsbilleder som fx ukontrolleret diabetes med komplikationer, svær autoimmun sygdom, samtidig forekomst af flere risikofaktorer, immunsuppressiv sygdom eller behandling vurderes risikoen individuelt, gerne i samråd med patientens læge (28,29,32).

For patienter med risiko for udvikling af infektiøs endocarditis foreligger der eksakte danske anbefalinger for profylaktisk administration af antibiotikum (Faktaboks 1).

### Faktaboks 1

#### Profylaktisk administration af antibiotika

Antibiotika gives kun ved indgreb i mundhulen med risiko for blødning.

Antibiotika anvendes ved følgende hjertesygdomme med risiko for endocarditis:

Hjertesygdomme med risiko for endocarditis:

- Tidligere endocarditis
- Hjerterklaprotoser
- Visse medfødte hjertesygdomme (CHD):
  - Ikke korrigerede cyanotiske CHD, herunder palliative shunts og "conduits"
  - De første 6 måneder efter vellykket behandling (kirurgisk/device) af medfødte defekter i hjertet, hvor der er indsat protesemateriale
  - Ikke komplet korrigeret CHD, hvor der resterer utæthed i umiddelbar nærhed af indsat protese-materiale (patch/device)

Der gives: Amoxicillin 2 g x 1 en time inden indgrebet

Ved penicillinallergi: Roxithromycin 300 mg x 1 en time inden indgrebet

Indikationsområdet er indskrænket gennem årene og omfatter nu kun højrisiko-patienter. Samtidig er der større fokus på betydningen af at opretholde god mundhygiejne og sunde parodontale forhold. Det primære mål for antibiotikum i forbindelse med indgreb i mundhulen er de orale streptokokker, der overføres til blodbanen under indgrebet. Første valg er amoxicillin, givet som en høj engangsdosis. Amoxicillin anbefales på grund af dets gode farmakokinetiske egenskaber og ikke på grund af det brede spektrum, idet de fleste orale streptokokker fortsat er følsomme for penicillin V (36-38).

### Terapeutisk administration

Terapeutisk administration af antibiotika er som hovedregel et supplement til en lokal behandling. Langt de fleste bakterielt betingede sygdomme i mundhulen behandles suffcient ved konventionelle mekaniske metoder alene (6,39). Det gælder for hovedparten af både endodontiske og parodontale infekti-

ner. Ved visse akutte infektioner suppleres den konventionelle behandling med antibiotika; dette er der dog udelukkende indikation for, hvis almentilstanden er påvirket, eller hvis der er risiko for spredning af bakterier til dybere/mere vitale områder. De kliniske tegn kan være feber, ildebefindende, hævede lymfeknuder, trismus og diffus og progredierende hævelse (25,40) (Faktaboks 2).

### Faktaboks 2

#### Terapeutisk administration af antibiotika ved akutte tilstande/abscesser

Ved akutte tilstande/abscesser med

- stor sygdomsudbredelse
  - risiko for spredning, hvor det ikke er muligt at skabe drænage
  - påvirket almentilstanden
- kan der være indikation for at supplere lokalbehandlingen med antibiotika.

Der gives: Penicillin V 1 MIE + Metronidazol 500 mg, 3 x daglig i 3 dage

Ved penicillinallergi: Clindamycin 300 mg, 3 x daglig i 3 dage

Desværre har studier fra fx England, Belgien og Spanien vist, at antibiotika ofte udskrives i forbindelse med ukomplikeret endodontisk behandling, selv om der ikke er indikation herfor (41-43). Dette understreger behovet for at sætte fokus på grundig fastlæggelse af indikationen hos den enkelte patient. Udover ved akutte infektioner kan anvendelse af antibiotika komme på tale i forskellige kirurgiske sammenhænge, fx ved behandling af osteomyelitis og aktinomykose og ved behandling af alvorlige former for aggressiv parodontitis (for uddybning se Tandlægebladet 2011, 44).

### Bivirkninger og kontraindikationer

Ved en bivirkning til et lægemiddel til mennesker forstås en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel (45). Lægemiddelbivirkninger kan overordnet inddeles i to grupper: Bivirkninger kan skyldes farmakologiske reaktioner på lægemidlet og følger samme farmakodynamiske principper som de tilstræbte virkninger. De er forudsigelige, kræver ingen særlig disposition, er dosisafhængige, hyppige og sjældent alvorlige. Den anden type bivirkninger har ikke relation til lægemidlets farmakologiske egenskaber, men skyldes andre reaktioner, fx allergiske manifestationer. De er oftest uforudsigelige og optræder kun hos særligt disponerede individer (8). Herudover kan der optræde biologiske bivirkninger i form af ændringer i normalfloraen og resistensudvikling. Blandt de allergiske bivirkninger er "drug fever" af speciel betydning for antibiotika og ses hyppigst ved behandling med bl.a. penicilliner. Drug fever skyldes en type

## Antibiotikas virkningsmekanismer og -spektrum

	Antibiotikum	Almindelig (1-10 %)	Bivirkninger	
			Ikke almindelig (0,1-1 %)	Sjældne (0,01-0,1 %)
Penicilliner	Penicillin V (phenoxy-methylpenicillin)	Kvalme, diarré, hududslæt	Feber, stomatitis, opkastning, artralgi, urticaria, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis	Anafylaktisk reaktion
	Amoxicillin	Feber, kvalme, opkastning, dyspepsi, diarré, artralgi, hudkløe, hududslæt, urticaria	Eosinofili, candidiasis, interstitiel nefritis	Pseudomembranøs colitis, angioødem, granulocytose, hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion
	Amoxicillin med clavulansyre (beta-laktamase-hæmmer)	Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, forhøjede leverenzzymer, hududslæt, hudkløe, candidiasis	Eosinofili, urticaria	Pseudomembranøs colitis, hepatitis, icterus, erythema multiforme, leukopeni, trombocytopeni, trombocytose, Stevens-Johnsons syndrom, interstitiel nefritis
Makrolider	Erythromycin	Nedsat appetit, kvalme, diarré, opkastning, abdominalsmerter	Forhøjede leverenzzymer, forhøjet bilirubin, hududslæt	Hepatotoksicitet, pancreatitis, forlænget QT-interval, ventrikulær takykardi, anafylaktisk reaktion, ototoksicitet
	Roxithromycin	Kvalme, abdominalsmerter	Forhøjede leverenzzymer, svimmelhed, hududslæt, urticaria	Pseudomembranøs colitis, pancreatitis, bronkospasme, leverpåvirkning, eosinofili, trombocytopeni, lymfadenopati, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, tinnitus anafylaktisk reaktion
	Azitromycin	Kvalme, diarré, opkastning, abdominalsmerter, forhøjede levertransaminaser	Svimmelhed, sløvhed, kramper, hudkløe, hududslæt, candidiasis, vaginitis	Aggressivitet, synkope, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, nyresvigt, erythema multiforme, allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion, høretab, tinnitus, palpitationer, arytmier
Lincosamider	Clindamycin	Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré	Neuropati, urticaria, hududslæt	Pseudomembranøs colitis, agranulocytose, trombocytopeni, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, anafylaktisk reaktion
Tetracykliner	Doxycyklin	Kvalme	Glossitis, opkastning, diarré, hududslæt	Udstående fontaneler, pseudomembranøs colitis, eosinofili, neutropeni, trombocytopeni, leverpåvirkning, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, tinnitus, anafylaktisk reaktion
Imidazol-derivater	Metronidazol	Metalsmag, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, obstipation, mucositis, forhøjede levertransaminaser, forhøjet bilirubin	Leukopeni, artralgi, myalgi, hovedpine, angioødem, hypersensitivitet, synsforstyrrelser	Pancreatitis, ataksi, leverpåvirkning, trombocytopeni, svimmelhed, neuropati, paræstesier, psykose, konfusion, encefalopati, erythema multiforme

**Tabel 3.** Oversigt over de væsentligste bivirkninger, som ses ved brug af antibiotika. Bivirkninger er inddelt i almindelige (ses hos 1-10 % af brugerne), ikke almindelige (ses hos 0,1-1 % af brugerne) og sjældne (ses hos 0,01-0,1 % af brugerne) (8).

**Table 3.** Summary of side effects observed for antibiotics. The side effects are categorized as ordinary (observed in 1-10% of patients), not ordinary (observed in 0,1-1% of patients) and rare (observed in 0,01-0,1% of patients) (8).

III-reaktion (immunkompleks-reaktion) og viser sig typisk 5-10 dage henne i behandlingen. Feber kan være det eneste symptom, men ofte forekommer ledsmerter, nyre- og leverpåvirkning, interstitiel pneumoni og evt. hududslæt. Drug feber bør mistænkes, hvis der under en i øvrigt vellykket behandling optræder sekundær temperaturstigning med upåvirket almentilstand. Drug feber optræder med en hyppighed på 1-3 % af de behandlinger, som varer mere end én uge.

De mest almindelige bivirkninger ved brug af antibiotika er gastro-intestinale gener som kvalme, diarré, mavesmerter og opkastninger. Påvirkning af tarmfloraen er størst ved anvendelse af bredspektrede stoffer som tetracykliner, makrolider, clindamycin og quinoloner. Brugen af disse antibiotika medfører ændringer i normalfloraen, således at fremmede mikroorganismer eller organismer, der sædvanligvis udgør en beskeden del af normalfloraen, kan opformeres og evt. forårsage superinfektioner. Overvækst af gærsvampen *Candida albicans* er klassisk, ligesom der kan selekteres for opformering af *Clostridium difficile*, der kan forårsage pseudomembranøs enterocolitis. Til de biologiske bivirkninger hører tillige resistensudvikling, som omtales i det efterfølgende afsnit.

Tabel 3 angiver de væsentligste bivirkninger for de enkelte antibiotika. Visse skal dog omtales her.

Betalaktamantibiotika, herunder penicilliner, er vidtgående ugiftige. Allergiske reaktioner, oftest i form af hududslæt, er de hyppigste bivirkninger og væsentligt hyppigere efter indgift af amoxicillin end andre penicilliner. Alvorlige anafylaktiske reaktioner kan, om end meget sjældent, forekomme efter peroral indgift. Der er krydsallergi mellem alle penicilliner. Herudover kan penicilliner medføre gastro-intestinale gener, og især ved behandling med amoxicillin og andre penicilliner med udvidet spektrum ses tarmfloraændringer; diarré optræder ved mere end 10 % af behandlingerne med amoxicillin med clavulansyre.

Makrolider er vidtgående ugiftige. De hyppigste bivirkninger er madlede, kvalme, abdominalsmerter og forbigående diarré. De dyspeptiske gener er mest udtalt for erythromycin. Makrolider giver kun sjældent allergiske reaktioner i form af hududslæt og drug feber. Azithromycin bør anvendes med forsigtighed ved stærkt nedsat nyre- eller leverfunktion.

Tetracykliner er kontraindicerede ved nyreinsufficiens og bør ikke anvendes til børn under 12 år, da de giver varige skader på tænder og knogler. Biologiske bivirkninger i form af ændringer af normalfloraen er mere udtalte for tetracykliner end for andre antibiotika, dels fordi tetracyklinerne har så bredt et spektrum, dels fordi de udskilles med galden, absorberes mangelfuldt og er meget stabile i tarmkanalen. Ændringerne kan medføre diarré og pruritus. Superinfektioner med *Candida albicans* eller evt. andre mikroorganismer ses hyppigt (8).

### Resistensudvikling

Bakteriel resistens overfor antibiotika kan skyldes forskellige mekanismer som produktion af enzymer, der spalter antibiotika (fx beta-laktamaser, der spalter bl.a. penicilliner), ændrede

receptorer på bakteriernes overflader, eller ændret permeabilitet og transport ind og ud af bakteriecellen, herunder aktiv transport af antibiotika ud af bakteriecellen. Sidstnævnte kan bl.a. ske ved hjælp af såkaldte "multidrug resistance pumps", der pumper forskellige antibiotika ud af bakterierne samtidig og dermed resulterer i multiresistente bakterier. Bakteriel resistens kan opstå ved mutationer, eller den kan overføres mellem bakterier ved udveksling af genetisk materiale, fx plasmider. Hvis plasmider bærer gener, der koder for resistens overfor flere antibiotika, kan overførslen medføre udvikling af multiresistente bakterier (46). Et eksempel på en multiresistent bakterie, hvis forekomst er steget kraftigt i Danmark indenfor det seneste årti, er MRSA (methicillinresistent *Staphylococcus aureus*), der kan optræde hos både patienter og personalet på tandklinikken (47).

Resistensudvikling finder især sted i normalfloraen på huden og slimhinderne i mundhule, svælg og tarm og ikke så hyppigt hos de patogene bakterier, behandlingen er rettet mod. Tendensen til resistensudvikling afhænger således ikke kun af det enkelte antibiotikums spektrum, men også af dets udskillelse på hud/slimhinder og i tarmen. De resistente normalflorabakterier giver oftest ikke umiddelbart problemer, men resistensgener herfra kan spredes til potentielt patogene bakterier. Disse bakterier kan senere forårsage infektioner hos den behandlede patient eller spredes til og smitte andre personer (1). Fx er der påvist udveksling af resistensgener mellem orale streptokokker og patogene *Streptococcus pneumoniae* (6,10).

Ved behandling af infektioner i mundhulen kan der udvikles resistens i bakteriefloraen i både mundhulen og andre steder i kroppen, ligesom antibiotisk behandling i ikke-odontologisk sammenhæng kan forårsage resistensudvikling i den orale mikroflora. Selv om mundhulebakteriers følsomhed for antibiotika ikke undersøges i nær samme omfang som bakterier fra andre lokalisationer, er der rigelig dokumentation for forekomst af resistens i bakterier, herunder i arter, der er involveret i sygdomsprocesser i mundhulen. Således er der fx påvist forskellige beta-laktamaser, der medfører penicillinresistens, hos orale *Streptococcus* og *Capnocytophaga* species og anaerobe *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* og *Prevotella* species, forskellige makrolidresistensgener hos orale *Streptococcus* og anaerobe *Prevotella* og *Porphyromonas* species og ikke mindst udbredte og forskellige tetracyclinresistensgener hos bl.a. orale *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Porphyromonas* og *Prevotella* species. Resistens overfor metronidazol er derimod oftest mere begrænset i mundhulen ligesom på andre lokalisationer (6,46).

Ved karakteristisk af mundhulefloraen ved marginal parodontitis, pericoronitis, postoperative infektioner eller i forbindelse med endodontisk behandling er der isoleret mange forskellige resistente bakteriearter. Udbredelsen og forekomsten af resistens overfor forskellige antibiotika varierer dog betragteligt (48-51). Et gennemgående fund er høj forekomst →



af resistens blandt *Prevotella* species overfor penicilliner, selv hos børn under et år. Tilsvarende er der demonstreret betalaktamaseproduktion hos hovedparten af isolerede *Prevotella* species (48,52-54). Dette er bekymrende, dels fordi *Prevotella* species ofte er involverede i orale infektioner, dels fordi beta-

laktamaser ikke kun beskytter den aktuelle bakterie, men også andre bakterier i blandingsfloraen mod penicilliner.

Den generelle korrelation mellem forbruget af antibiotika og forekomsten af resistente bakterier er også påvist for orale bakterier (55,56). Ved sammenligning af subgingivale plakkbak-

#### Antibiotikas virkningsmekanismer og -spektrum

Antibiotikum	Lægemiddel	Interaktion	Kontraindiceret eller forholdsregel
Makrolider	Erythromycin	Pimozid	Forlængelse af QT og hjertearytmier, herunder torsades de pointes
		Sekalalkaloid	Ergotisme
		Atorvastatin, ebastin, lovastatin, simvastatin	Plasmakoncentrationen af statiner øges pga. hæmning af CYP3A4
		Bromocriptin	Øget biotilgængelighed af bromocriptin
		Alfentanil	Øget risiko for forlænget/for-sinket respirationsdepression, nedsat clearance
		Calciumantagonister: diltiazem, verapamil; Antimykotika: fluconazol, itraconazol, ketoconazol	Øget risiko for pludselig hjertedød, pga. hæmning af CYP3A4
Tetracycliner	Roxithromycin	Sekalalkaloid	Ergotisme
		Pimozid	Forlængelse af QT og hjerte-arytmier, herunder torsades de pointes.
		Digoxin	Øget plasmakoncentration
	Azitromycin	Sekalalkaloid	Ergotisme
		Lovastin	Øget plasmakoncentration
Imidazol-derivater		Amiodaron, klasse 1A og III antiarytmika, warfarin	Lægemidlerne øger QT intervallet
			Udvis forsigtighed
Tetracycliner	Doxycyclin	Antacida, obstipantia, jern- og mineralpræparater med magnesium, zink, calcium, aluminium	Nedsat absorption af tetracycliner, dog er doxycyclin mindre påvirket end andre tetracycliner
			Tidsforskydning af indtagelse i forhold til tetracyclin på mindst 3 timer
Imidazol-derivater	Metronidazol	Busulfan	Øget plasmakoncentration med ca. 50 %
		Amiodaron	Øget risiko for kardiotoxicitet
			Kombination bør undgås

**Tabel 4.** Oversigt over de væsentligste interaktioner mellem antibiotika og andre lægemidler. Tabellen indeholder kun de interaktioner, hvor der kræves særlig opmærksomhed, og hvor der er direkte kontraindikation. Yderligere oplysninger om andre interaktioner kan findes på [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) fra Lægemiddelstyrelsen/Sundhedsstyrelsen eller [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) fra Lægemiddelindustrien (8,62).

**Tabel 4.** Summary of adverse drug interactions involving antibiotics. The table only lists interactions that demand special attention, where co-administration must be avoided or is contra-indicated. Further information on interactions is available at [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) from the Danish Health and Medicines Authority or [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) from the pharmaceutical industry (8,62).

terier fra henholdsvis Spanien og Holland fandtes signifikant højere forekomst af beta-laktamaseproducerende plakbakterier hos spanske parodontitispatienter. Blandt disse havde 55 % anvendt antibiotika indenfor de sidste 12 måneder, mens dette kun var tilfældet for 10 % af de hollandske patienter (57). Efterfølgende påvist signifikant højere resistensniveau overfor penicillin, amoxicillin, azithromycin og tetracyclin i parodontale patogener som *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* og *A. actinomycetemcomitans* fra Spanien sammenlignet med Holland (58). Selv hos børn helt ned til første leveår er der påvist signifikant sammenhæng mellem anvendelsen af antibiotika og forekomsten af resistente bakterier i mundhulen, både i normalflorabakterier som *Streptococcus species* og i potentielt patogene arter som *Fusobacterium nucleatum* (59,60). Dette understreger, at hver eneste ordination af antibiotika kan have varige konsekvenser.

### Lægemeddelinteraktioner, som involverer antibiotika

Ved lægemeddelinteraktion forstås, at virkningen af et stof påvirkes kvalitativt og/eller kvantitativt ved samtidig indgift af et andet stof. Ved mange lægemeddelinteraktioner kan der observeres en påvirkning af plasmakoncentrationen. De fleste er dog uden praktisk klinisk og terapeutisk betydning, enten fordi ændringerne er beskedne, omfatter lægemidler med en rimelig terapeutisk bredde eller medfører reaktioner, som ikke er alvorlige. Der findes dog et mindre antal lægemidler, som kan føre til alvorlige reaktioner, der i værste fald kan være dødelige, hvis de interagerer med hinanden (61). Tabel 4 giver en oversigt over alvorlige interaktioner mellem antibiotika og andre lægemidler på det danske marked. Af tabellen fremgår kun de lægemidler, hvor der er anbefalinger om, at lægemidlerne ikke må gives samtidig (kontraindikation), eller hvor der bør tages specielle forholdsregler. Yderligere information om lægemeddelinteraktioner kan findes på interaktionsdatabasen.dk fra Lægemeddelstyrelsen/Sundhedsstyrelsen og medicin.dk fra Lægemeddelindustrien (8,62).

En stor del af de alvorlige interaktioner skyldes påvirkning af de enzymer, som metaboliserer lægemidlerne. Cytochrom (CY) P450 er en gruppe enzymer, som findes indlejret i leverens hepatocytter og i enterocytter i tyndtarmen (63). Dette enzymesystem metaboliserer en lang række lægemidler. Der findes mere end 30 CYP450 isoenzymer, heriblandt CYP3A4, som udtrykkes i størst mængde og derfor er involveret i mange lægemeddelinteraktioner. Fx er erythromycin en potent hæmmer af CYP3A4, dvs. at

ved samtidig indgift af andre lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (fx alfetanyl), vil disse blive metaboliseret langsommere med øget plasmakoncentration til følge. Erythromycin hæmmer også CYP1A2, hvilket kan resultere i øget plasmakoncentration af teophyllin. (63).

For nogle antibiotika gælder, at deres virkning kan påvirkes af samtidig indgift af andre antibiotika. To baktericide stoffer med forskelligt angrebepunkt kan forstærke hinandens virkning (fx penicilliner og aminoglycosider). Omvendt kan den baktericide effekt af fx penicilliner hæmmes ved samtidig indgift af bakteriostatiske antibiotika (fx makrolider eller tetracykliner), fordi penicilliner kun virker på bakterier i vækst.

Lægemedler kan også interagere med føde og alkohol. Føde kan forsinke absorptionen eller mindske absorptionsfraktionen. Fx nedsættes absorptionen af tetracykliner af divalente og trivalente kationer. Derfor anbefales det, at de ikke indtages samtidig med mælkeprodukter, som har et højt indhold af calcium. Metronidazol kan fremkalde en antabuslignende reaktion, hvorfor der ikke må indtages alkohol samtidig med metronidazol.

### Konklusion

Der er stort fokus på anvendelsen af antibiotika i disse år. Baggrunden er, at der ses en stigende forekomst af resistente, herunder multiresistente bakterier, sideløbende med et stigende forbrug af bl.a. bredspektrede stoffer. Som følge heraf udsendte Sundhedsstyrelsen i november 2012 "Vejledning om ordination af antibiotika" med det formål at ændre ordinationsmønsteret af antibiotika i en mere rationel retning. Sundhedsstyrelsen ønsker dels at stramme indikationerne for, hvornår der bruges antibiotika, dels at der anvendes præparater, der sjældnere giver anledning til resistensudvikling.

Tre fjerdedele af tandlægers ordinationer af antibiotika udgøres af smalspektret penicillin V. Imidlertid kan der også i mundhulens mikroflora isoleres en lang række penicillin-resistente bakterier, herunder *Prevotella* og andre arter, der er involveret i infektioner i mundhulen. Det betyder, at penicillin V alene oftest ikke vil have effekt på de patogene bakterier i mundhulen, men må suppleres med stoffer med et bredere spektrum. Dermed bliver det væsentligste budskab til tandlæger i Sundhedsstyrelsens nye vejledning at stramme indikationerne for anvendelsen af antibiotika og kun supplere den konventionelle behandling med antibiotikum efter grundig fastlæggelse af indikationen for den enkelte patient.

### ABSTRACT (ENGLISH)

#### Antibiotics in dental practice

In addition to causing effects and side effects in the patient treated with an antimicrobial agent, the use of antibiotics may produce negative side effects in third parties. The increasing prevalence of resistant and multi resistant microorganisms calls for

rigorous consideration of each prescription and administration of antimicrobial agents. New insight into pharmacokinetic and pharmacodynamic factors influences the principles of dosing antibiotics. Further, an increasing number of patients are treated with increasingly complex combinations of medicine. Therefore

knowledge of potential interactions with antibiotics is mandatory. This review describes the general indications for using antibiotics and more specific details on the antimicrobial agents which are relevant for use in dentistry. The purpose of the review is to

establish a solid basis for achieving the best effect from antibiotic prophylaxis and treatment in dentistry, along with minimizing the risk of side effects.

## References

1. Frimodt-Møller N, Kolmos HJ. Selektion og spredning af antibiotikaresistente bakterier. *Ugeskr Læger* 2011;173:2885-8.
2. DANMAP 2011. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. (Set 2012 september). Tilgængelig fra: URL: <http://www.danmap.org>
3. SUNDHEDSSTYRELSEN. Vejledning om ordination af antibiotika. (Set 2012 november). Tilgængelig fra: URL: <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/11nov/AntibiotikaOrdvej.pdf>
4. Al-Haroni M, Skaug N. Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1161-6.
5. Lund B. Den normale orale mikroflora, antibiotikapreparat i tandvården och antibiotikaresistenslaget i Sverige. *Tandläkartidningen* 2012;104 (14):58-61.
6. Sweeney LC, Dave J, Chambers PA et al. Antibiotic resistance in general practice – a cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 2004;53:567-76.
7. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell* 2007;130:797-810.
8. Dansk Lægemedel Information. *Medicin.dk*. Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/>
9. Larsen T, Fiehn N-E. Mundhulens mikroflora hos patienter med marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;115:652-60.
10. Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontology* 2000 2011;55:16-35.
11. Chou CH, Walters JD. Clarithromycin transport by gingival fibroblasts and epithelial cells. *J Dent Res* 2008;87:777-81.
12. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1056-60.
13. Iskandar I, Walters JD. Clarithromycin accumulation by phagocytes and its effect on killing of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2011;82:497-504.
14. Lai PC, Ho W, Jain N et al. Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. *J Periodontol* 2011;82:1582-6.
15. Lavda M, Clausnitzer CE, Walters JD. Distribution of systemic ciprofloxacin and doxycycline to gingiva and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2004;75:1663-7.
16. van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Systemic antibiotic therapy in severe periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997;4:35-40.
17. Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA et al. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:867-71.
18. Wagner C, Sauerermann R, Joukhadar C. Principles of antibiotic penetration into abscess fluid. *Pharmacol* 2006;78:1-10.
19. Høiby N, Johansen HK, Tvede M et al. *Brugervejledning 2012. Klinisk Mikrobiologisk afd. Rigshospitalet*. Tilgængelig fra: URL: <http://www.rigshospitalet.dk/NR/rdonlyres/A5B53A3F-CF63-4A3B-86CC-65026694E3CC/0/Brugervejledning120111.pdf>
20. Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 2003;348:553-6.
21. DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL et al. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;66:1-14
22. Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamics indices. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:431-8.
23. Isla A, Canut A, Gascon AR et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:305-16.
24. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K et al. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother* 2004;16 (Supp 3):1-19.
25. Ellison SJ. The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses – a review. *Br Dent J* 2009;206:357-62.
26. Sandor GKB, Low DE, Judd PI et al. Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. *J Can Dent Assoc* 1998;64:508-14.
27. Milne RJ, Olney RW, Gregory D et al. Tolerability of roxithromycin vs. erythromycin in comparative clinical trials in patients with lower respiratory tract infections. *Clin Drug Invest* 1997;14:405-17.
28. Seymour RA, Hogg SD. Antibiotics and chemoprophylaxis. *Periodontol* 2000 2008;46:80-108.
29. Termine N, Panzarella V, Ciavarella D et al. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *Int Dent J* 2009;59:263-70.
30. Götrick B. Vid vilka odontologiske åtgärder finns skäl att överväga antibiotikaprofylax? *Tandläkartidningen* 2012;104 (14):62-4.
31. Olsen I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci* 2008;39:173-8.
32. LÄKEMEDEL SVÄRKET OCH SMITTSKYDDSSINSTITUTET. Indikationer för antibiotikaprofylax i tandvården – ny rekommendation. *Tandläkartidningen* 2012;104 (13):106-18.
33. Sunzel B. Antibiotikaprofylax vid oral- och käkkirurgi hos i övrigt friska patienter. *Tandläkartidningen* 2012;104(15):66-8.
34. Martin MV, Kanatas AN, Hardy P. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *Br Dent J* 2005;198:327-30.
35. Esposito M, Worthington HV, Loli V et al. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD004152. doi: 10.1002/14651858.CD004152.pub3
36. Dansk Cardiologisk Selskab. Den nationale cardiologiske behandlingsvejledning. 7. Infektøs endocarditis. 2012. Tilgængelig fra: URL: <http://nbv.cardio.dk/>
37. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
38. Høgevik H. Endocarditisprofylax. *Tandläkartidningen* 2012;104 (15):74-5.
39. Al-Haroni M. Bacterial resistance and the dental professionals' role to halt the problem. *J Dent* 2008;36:95-103.
40. Longman LP, Preston AJ, Martin MV et al. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. *J Dent* 2000;28:539-48.
41. Dailey YM, Martin MV. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? *Br Dent J* 2001;191:391-3.
42. Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A et al. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endodont J* 2009;42:1112-7.
43. Segura-Egea JJ, Velasco-Ortega E, Torres-Lagares D et al. Pattern of antibiotic prescription in the management of endodontic infections amongst Spanish oral surgeons. *Int Endod J* 2010;43:342-50.
44. Havemose-Poulsen A. Behandling af aggressiv marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;115:734-41.
45. SUNDHEDSSTYRELSEN. Nyt om bivirkninger 2012;8:1
46. Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontology* 2000 2002;28:280-97.
47. Larsen T, Kjerulf A, Petersen A et al. Multiresistente stafylokokker på tandklinikken. *Tandlægebladet* 2012; 116:952-7.
48. Handal T, Olsen I, Walker CB et al. Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:303-8.
49. Ardila CM, Granada MI, Guzman IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *J Periodont Res* 2010;45:557-63.
50. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP et al. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:244-52.
51. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:285-8.
52. Handal T, Caugant DA, Olsen I. Antibiotic resistance in bacteria isolated from subgingival plaque

- in a Norwegian population with refractory marginal periodontitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1443-6.
53. Nyfors S, Könönen E, Takala A et al. Beta-lactamase production by oral anaerobic Gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1591-4.
54. Fosse T, Madinier I, Hannoun L et al. High prevalence of *cfsA* beta-lactamase in aminopenicillin-resistant *Prevotella* strains isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunonol* 2002;17:85-8.
55. Vaccheri A, Bjerum L, Resi D et al. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:989-97.
56. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U et al. European antimicrobial resistance surveillance system. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
57. Herrera D, van Winkelhoff AJ, Dellempijn-Kippuw N et al. Beta-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000;27:520-5.
58. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A et al. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2005;32:893-8.
59. Ready D, Lancaster H, Qureshi F et al. Effect of amoxicillin use on oral microbiota in young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2883-7.
60. Nyfors S, Könönen E, Syrjäven R et al. Emergence of penicillin resistance among *Fusobacterium nucleatum* populations of commensal oral flora during early childhood. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:107-12.
61. Juul P. *Almen Farmakologi*. 4th ed. København: Forlaget for Faglitteratur, 1986.
62. LÆGEMIDDELSTYRELSEN. Interaktionsdatabasen. Tilgængelig fra: URL: <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>
63. Hersh EV, Moore PA. Drug interactions in dentistry. The importance of knowing your CYPs. *J Am Dent Assoc* 2004;135:298-311.



## Vi plejer dine Implantater

God oral hygiejne og pleje er alt afgørende for langsigtet succes med dine implantater. TePe tilbyder et bredt sortiment af produkter til mekanisk rengøring af implantater. Alle produkterne er udviklet i samarbejde med dental ekspertise og er designet til at nå svært tilgængeligsteder og dermed gøre effektivt rent.

Besøg vores webshop [www.tand-profylakse.dk](http://www.tand-profylakse.dk)

Made in Sweden

[www.tand-profylakse.dk](http://www.tand-profylakse.dk)

AD 2010/01/04