

ABSTRACT

Tandlægers ordineringer synes at være øget betydeligt af ukendte årsager

Anvendelse af antibiotika i behandlingen af marginal parodontitis har længe været et kontroversielt emne. Svarende til at sygdommen opstår som en reaktion på længerevarende ophobning af bakteriel tandplak langs gingivalranden og subgingivalt, vides det, at sygdomsprogressionen i langt de fleste tilfælde kan bremses ved mekanisk plakfjernelse og god mundhygiejne. Visse tilfælde, især inden for den kliniske kategori "aggressiv parodontitis", har dog vist sig vanskelige at kontrollere med disse metoder, og betegnelsen "behandlingsresistent parodontitis" har været anvendt. Nogle undersøgelser tyder på, at supplerende behandling med antibiotika kan have gavnlig virkning i sådanne tilfælde. Andre har ikke kunnet bekræfte dette. Enkelte parodontitisforskere har slået kraftigt til lyd for et bredere indikationsområde for behandling med antibiotika omfattende også kronisk marginal parodontitis i strid med skandinaviske faglige retningslinjer. De mener at have konstateret, at supplerende systemisk antibiotikabehandling i forbindelse med deuration mindsker forekomsten af recidiv og dermed reducerer behovet for efterfølgende parodontalkirurgi. Hvis dette princip vinder bredt indpas, vil det medføre en betydelig stigning i tandlægers ordinationer af antibiotika. Dette kunne bidrage til resistensudvikling hos medlemmer af patientens bakterieflora. Også andre bivirkninger kan tænkes i lyset af ny viden om normalfloraens betydning for individets samlede sundhed. På denne baggrund har vi ved hjælp af Lægemiddelstatistikregistret på Statens Serum Institut undersøgt udviklingen i tandlægers ordination af de typer af antibiotika, som er blevet anbefalet til behandling af parodontitis. Resultaterne viser en særdeles kraftig stigning inden for de senere år, som synes at omfatte også behandling af kronisk marginal parodontitis.

Antibiotikaterapi ved kronisk marginal parodontitis

Jesper Reinholdt, tandlæge, ph.d., Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet

Mette Rylev, tandlæge, ph.d., Odontologisk Institut, Health, Aarhus Universitet

Maja Laursen, cand.scient.san., ph.d., Afdelingen for Dataleverancer og Lægemiddelstatistik, Sektor for National Sundhedsdokumentation og -it, Statens Serum Institut

Det er velkendt, at tilstedeværelsen af mikrobiel biofilm, dvs. tandplak, gennem længere tid er en forudsætning for udvikling af marginal parodontitis (MP) med tilhørende fæstetab. Lige så velkendt er det, at parodontal inflammation og udvikling af fæstetab i langt de fleste tilfælde kan bremses ved mekanisk at fjerne plakken sub- såvel som supragingivalt, om nødvendigt i forbindelse med parodontal kirurgi. Det vides, at plakken stimulerer en inflammationsreaktion, som indebærer nedbrydning af parodontalfibre og alveoleknogle, som erstattes med forsvaregnet granulætsvæv. De involverede biologiske mekanismer er genstand for megen forskning som beskrevet i nylige oversigtsartikler (1,2,3).

Hypotesen om parodontitisspecifikke bakterier

Mange har forsøgt at sammenligne plak fra tænder med fæstetab med plak fra tænder uden tegn på parodontitis. Omend resultaterne har varieret inden for begge typer af prøver, synes det klart, at visse bakteriearter forekommer i højere grad ved MP end i plak fra tænder uden fæstetab. Det gælder fx en gruppe anaerobe eller fakultative bakterier omfattende arterne *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* og *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Særlig intens

har forskningen været vedrørende *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans*, bl.a. fordi man efter dyrkning af disse bakterier har kunnet studere deres virulensfaktorer på molekylært plan og danne sig et indtryk af deres rolle i patogenesen. Fx frigiver *P. gingivalis* nogle meget potente vævsnedbrydende enzymer (4),

EMNEORD

Chronic periodontitis; aggressive periodontitis; drug therapy; drug resistance; prescription

medens *A. actinomycetemcomitans* producerer et leukotoksin, der kan dræbe vævets forsvarsceller (leukocytter) og inducere et destruktivt inflammationsrespons (5). De parodontitisassocierede bakterier og deres virulensmekanismer er beskrevet i oversigtsartikler (6-8).

Fundet af, at visse bakterier synes at være særlig knyttet til plakken ved MP, har støttet flere forskere i en antagelse om, at disse bakterier spiller en afgørende rolle i patogenesen, og at MP derfor kan opfattes som en specifik infektionssygdom forårsaget af nogle få af de mange bakteriearter i plakken. På den baggrund har de opfattet eliminering af netop disse bakterier som det vigtigste formål med behandlingen.

Antibiotikaterapi ved MP og resistensproblemet.

Ud fra denne opfattelse har forskere forsøgt at behandle parodontitispatienter med antibiotika som supplement til traditionel, mekanisk plakkfjernelse, især i tilfælde hvor mekanisk plakkfjernelse ikke har haft den forventede effekt ("behandlingsresistent parodontitis"). Der har overvejende været anvendt systemisk behandling med antibiotika i tableform, dvs. med samtidig påvirkning af patientens normalflora generelt. Valget af antibiotikum har i nogle tilfælde været betinget af en indledende dyrkning af den parodontitisassocierede plakflora og resistensbestemmelse af bakterieisolater repræsenterende de nævnte arter overfor relevante antibiotika. En række oral-mikrobiologiske laboratorier har anbefalet en kombination af amoxicillin (et bredspektret antibiotikum fra penicillingruppen) og metronidazol (et antibiotikum, der rammer obligat anaerobe bakterier) ved behandling af MP også hos patienter uden tilgrundliggende almensygdom (9-12). Forsøg har vist, at denne kombination er velegnet til at kontrollere subgingival plak indeholdende *A. actinomycetemcomitans* (13). For at beskytte amoxicillin mod inaktivering forårsaget af eventuelle penicillinaseproducerende bakterier anvendes det ofte i form af amoxicillin tilsat clavulansyre, som hæmmer penicillinase. Nogle danske parodontologer har tilsluttet sig valget af amoxicillin plus metronidazol, men påpeger, at behandling alene med amoxicillin/clavulansyre eller metronidazol også kan være relevant afhængigt af en forudgående plakanalyse (12). Også andre typer af antibiotika kan komme på tale. Clindamycin anbefales ofte som erstatning for amoxicillin hos patienter med penicillinallergi. (12). Doxycyklin, et bredspektret antibiotikum fra tetracyklingruppen, har været anvendt, men har bivirkninger i form af toxicitet og øget resistensudvikling (12).

I nogle undersøgelser har man anvendt antibiotikaterapi på grundlag af en meget begrænset – eventuelt slet ingen – mikrobiologisk analyse og resistenstest. Til støtte herfor er det fremført, at man reelt ikke ved, hvilke bakterier der er særlig patogener ved MP. Nyere DNA-baserede analyser tyder på, at kun ca. halvdelen af de i alt over 500 bakterievarianter i den moden tandplak er dyrkbare med kendte metoder (14), og at en række bakterier udover de fra dyrkningsstudier kendte, kan være vigtige ved MP (15).

Undersøgelser har vist, at mikrofloraen omkring osseointe-

grerede titanium tandimplantater, som har udviklet fæstetab (peri-implantitis), viser lighedspunkter med den subgingivale flora ved MP (16). Svarende hertil finder de antibiotika, som er blevet anbefalet til behandling af MP, også anvendelse som supplement til depuration i behandlingen af peri-implantitis (17).

Hvad enten behandling med antibiotika baseres på mikrobiologisk analyse med resistensbestemmelse eller ej, kan det ikke undgås, at patientens mikroflora generelt, herunder eventuelle transiente mikroorganismer, bliver påvirket. Dette kan have uønskede bivirkninger, idet behandlingen vil kunne fremme vækst af bakterier, der er resistente overfor det anvendte antibiotikum. Problemet forværres ved, at gener for antibiotikaresistens kan overføres direkte mellem bakterier, hvorved hidtil følsomme bakterier bliver resistente. Antibiotikabetinget udbredelse af resistente mikroorganismer er et stigende problem i alle egne af verden, hvor forbruget af antibiotika er stort og ukontrolleret (18,19). I nærværende sammenhæng er det væsentligt, at systemisk brug af antibiotika, fx amoxicillin og metronidazol, som det foregår ved behandling af MP, vides at medføre øget forekomst af resistente bakterier i en lang periode efter behandlingens ophør (20,21).

Normalfloraens betydning generelt

Forskning fra de senere år tyder på, at ændringer i normalfloraen som følge af udstrakt brug af antibiotika kan være problematiske ikke kun ved at øge forekomsten af resistente mikroorganismer. Undersøgelser af tarmfloraen hos patienter med kroniske sygdomme, som involverer immunsystemet (allergier, astma, hjerte-kar-sygdomme, kroniske tarminflammationer, reumatoid arthritis, type 1-diabetes mfl.), har vist systematiske forskelle mellem patienter og raske individer (22-27), samtidig med at man i dyreforsøg har set, at behandling med antibiotika kan føre til inflammatoriske forandringer, der minder om sygdommene hos mennesker (28-30). Som et overraskende fund har det vist sig, at også nogle former for kronisk fedme er associeret til en særlig tarmflora, og at mikrofloraen kan være en årsag til – mere end en konsekvens af – fedmen (31). Disse observationer har ført til en hypotese om, at en uforstyrret normalflora spiller en fundamental rolle for udvikling og vedligeholdelse af normale, homeostatiske funktioner (29,32-35). Nylige forsøg tyder på, at tilstedeværelse eller fravær af enkelte eller ganske få bakterievarianter med særlige egenskaber kan være af stor betydning for, om immunsystemet udvikler og bevarer et sundt, lav-inflammatorisk respons på floraen eller en aggressiv, vævsnedbrydende reaktion lokalt i tarmen og måske i andre organer (26,36,37). Da identiteten af sådanne vigtige bakterier hos mennesker endnu ikke er kendt, er det umuligt at tage højde for denne problematik ved valget af antibiotika.

Oprindelig var det hovedsagelig patienter med "behandlingsresistent" aggressiv parodontitis, som fik tilbudt supplerende behandling med antibiotika hos danske tandlæger. I de senere år har man kunnet få indtryk af, at anvendelse af supplerende antibiotikaterapi er blevet mere udbredt og nu også →

omfatter patienter med diagnosen kronisk MP. I så fald kan en væsentlig årsag være, at data fra kliniske forskere antyder, at behovet for parodontal kirurgi herved kan reduceres (11,38), en opfattelse som også blev præsenteret på et velbesøgt symposium afholdt af Tandlægeforeningen i 2011 i Aalborg. For at opnå mere konkret viden har vi undersøgt udviklingen i danske tandlægers ordination af antibiotika af de typer, som hyppigst er blevet anbefalet til brug i behandlingen af MP.

Undersøgelsens metode

Vi foretog et udtræk af data fra Lægemiddelstatistikregistret på Statens Serum Institut for perioden 1995 til 2014 omfattende recepter for systemisk virkende antibiotika udskrevet af tandlæger i privat praksis. Vi beregnede antal Definerede Døgnlige Doser (DDD) pr 1.000 indbyggere pr. år. DDD er en WHO-definition af standard dosis for et lægemiddel pr. dag (den antagne gennemsnitsdosis pr. døgn af et lægemiddel, der anvendes til sin hovedindikation af voksne), og som muliggør sammenligning af forbrug over tid. Beregningen foretoges for hvert år og omfattede recepter til personer for samtidig ordination af amoxicillin + metronidazol eller clindamycin + metronidazol og for recepter for et enkelt antibiotikum: amoxicillin, amoxicillin med clavulansyre, clindamycin eller metronidazol. Det var ikke muligt at finde oplysninger om indikationen i Lægemiddelstatistikregistret, altså om recepten var til behandling af MP. Dette skyldtes både, at næsten ingen recepter fra tandlæger var elektroniske, og at der ikke findes godkendte indikationer for specifikke mundhuleinfektioner.

Til sammenligning foretoges en tilsvarende beregning omfattende recepter i primærsektoren til patienter fra andre læger samlet, dvs. alment praktiserende læger, speciallæger og recepter fra hospitalslæger, for ordination af de samme antibiotika, kombinationer såvel som enkeltantibiotika.

Tandlæger ordinerer de nævnte antibiotika – i det følgende kaldet parodontitisrelevante antibiotika – også til andre formål, fx endocarditis-profylakse og infektionsprofylakse i forbindelse med visse former for dento-alveolær kirurgi såsom implantatindsættelse (39). Modsat ordinationen ved behandling af MP og peri-implantitis er der her hovedsagelig tale om engangsdoser udleveret på klinikken uden udstedelse af recept til patienten. Ved udelukkende at medregne ordinationer pr. recept til patienter har vi undgået, at forbruget på klinikken indgår i beregningerne.

Ud fra patienternes personnumre bestemte vi endelig aldersfordelingen af de af tandlæger i 2014 behandlede patienter.

Resultater

Fig. 1 viser den tidsmæssige udvikling fra 1995 til 2014 i mængden af forskellige parodontitisrelevante antibiotika ordineret af danske tandlæger via udleveret recept til patienter med dansk personnummer. Ordinationen af amoxicillin uden andre stoffer er næsten tidoblet siden 1995, medens forbruget af amoxicillin med clavulansyre er steget endnu stejler fra nul i 2007 til nu mere end halvdelen af niveauet for amoxicillin alene. Recep-

Tandlægers udskrivning af "parodontitisrelaterede antibiotika"

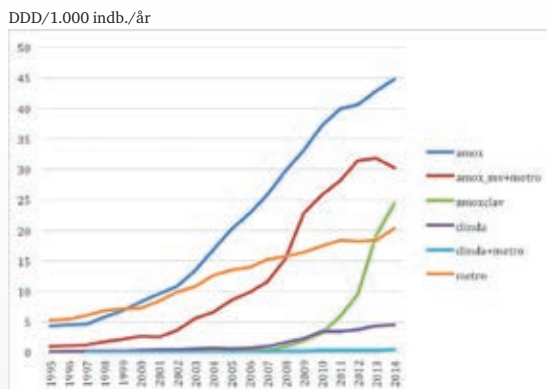


Fig. 1. Udviklingen i danske tandlægers ordinationer af "parodontitisrelevante antibiotika" fra 1995-2014. Mængden af et antibiotikum ordineret som del af en kombinationsbehandling er ikke medregnet i kurven for dette antibiotikum ordineret alene. "amoxclav": amoxicillin med clavulansyre; "amox_mv+metro": amoxicillin med eller uden clavulansyre plus metronidazol.

Fig. 1. Quantitative development in "periodontitis relevant antibiotics" prescribed annually by Danish dentists from 1995 to 2014. Antibiotics prescribed as part of combined prescriptions are not included in the account for this antibiotic prescribed alone. "amoxclav", amoxicillin with clavulanic acid; "amox_mv+metro": amoxicillin (with or without clavulanic acid) + metronidazole.

ter lydende på en kombination af amoxicillin (med eller uden clavulansyre) og metronidazol er opgjort for sig. Ordinationen af denne kombination er siden år 2000 steget stærkt, men er aftaget lidt siden 2011 (Fig. 1). Forbruget af metronidazol alene, som har været anbefalet til behandling af parodontitis, men også til akutte apikale infektioner (ofte anaerobe bakterier), er også steget siden 1995, men mindre brat (Fig.1). Det samme gælder clindamycin. Som et andet udtryk for den samme udvikling fandt vi, at antallet af personer, der indløste en tandlægerecept for et eller flere af de parodontitisrelevante antibiotika, steg fra ca. 8.000 i 1995 til ca. 56.000 (svarende til ca. 1 % af befolkningen) i 2014. Samlet udgør ordinationerne for år 2014 af de i Fig.1 nævnte antibiotika ca. 125 DDD/1.000 indbyggere. Til sammenligning er tandlægers samlede ordination af penicillin V (penoxymethylpenicillin) kun steget med en faktor 2 i perioden 1995 til 2005 og har været næsten uændret, ca. 185 DDD/1.000 indbyggere/år, gennem de seneste 10 år (data ikke vist). Tandlægernes øgede ordination synes derfor især at gælde gruppen af parodontitisrelevante antibiotika. Tandlægepatienter behandlet med disse antibiotika i 2014 var overvejende midaldrende og ældre mennesker (Fig. 2).

Bortset fra en stor procentvis stigning i ordinationen af amoxicillin/clavulansyre, svarende til hvad der ses for tandlæger, er ordinationen af de parodontitisrelevante antibiotika fra andre



"Parodontitisrelaterede antibiotika" vs. patientens alder

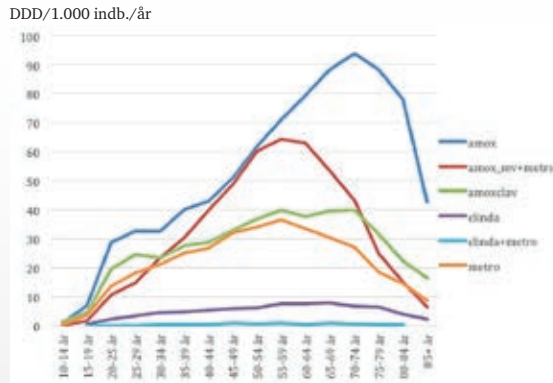


Fig. 2. Mængderne af "parodontitisrelevante antibiotika" udleveret pr. recept til danske tandlægers patienter i år 2014 i relation til patienternes alder.

Fig. 2. Amounts of "periodontitis relevant antibiotics" prescribed to Danish patients by their dentist in 2014 in relation to the age of the patients.

læger ikke steget procentvis i væsentlig grad (Fig. 3). For amoxicillin uden andre stoffer ses endda en faldende tendens. Kombinationen af amoxicillin (med eller uden clavulansyre) og metronidazol ordineres sjældent uden for tandklinikker og varierer højst med en faktor 2 igennem perioden (Fig. 3). Stigningerne i tandlægenes ordinationer er derfor ikke udtryk for en generel præference for disse antibiotika blandt læger og tandlæger.

Andre lægers udskrivning af "parodontitisrelaterede antibiotika"

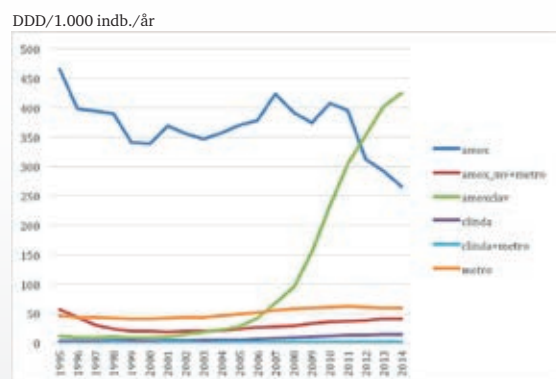


Fig. 3. Udviklingen i ordinationer af de "parodontitisrelevante antibiotika" i den primære sundhedssektor fra "andre læger" (ikke tandlæger).

Fig. 3. Quantitative development in "periodontitis relevant antibiotics" prescribed by medical practitioners in primary healthcare other than dentists.

KLINISK RELEVANS

Behandling af avanceret marginal parodontitis er krævede for tandlægen og har store omkostninger for patienten, også økonomisk. Nogle forskningsrapporter fra de senere år anbefaler en bredere anvendelse af supplerende, bredspektret antibiotikaterapi ved kronisk såvel som ved aggressiv parodontitis. Flere forskere finder, at behovet for parodontalkirurgi derved kan begrænses. En undersøgelse af danske tandlægers

antibiotikaordinationer i "Lægemiddelstatistikregistret på Statens Serum Institut" viser, at danske tandlæger i høj grad har taget anbefalingen til sig. Men hvor længe varer virkningen af en antibiotikakur, og hvad kan konsekvenserne blive, hvis kuren må gentages? Vil tandlægerne komme til at bidrage til det alvorlige problem med resistente bakterier, og kan der være andre bivirkninger? Artiklen forsøger at svare på disse spørgsmål.

Tandlægenes anvendelse af de parodontitisrelevante antibiotika i form af engangsdoser på deres klinikker beregnes for hvert antibiotikum til højst 5 % af mængden ordineret til patienter via recept. Det samme gjaldt for klinikforbruget af penicillin V (data ikke vist).

Diskussion

De faglige principper for tandlægers brug af terapeutisk antibiotikaadministration (40,41) svarer til principperne for administration af antibiotika generelt (42), når det gælder betydningen af kliniske kriterier, ønsket om mikrobiologisk diagnostik, hensyn til antibiotikaresistensproblemer, behandlingens varighed og vurdering af effekt. Hvad kliniske kriterier angår er især en påvirket almentilstand og risiko for infektionsspredning tungtvejende indikationer. I den aktuelle sammenhæng er det væsentligt, at disse indikationer sjældent forekommer ved MP hos patienter uden tegn på svækket immunforsvar, hvor den parodontale inflammation og fæstetabet oftest udgør sygdommens umiddelbare symptomer (43). Svarende hertil har antibiotikaterapi som hovedregel ikke været anset for at være indiceret ved behandling af kronisk MP.

De her præsenterede data viser, at danske tandlægers ordination af de parodontitisrelevante antibiotika er øget stærkt gennem de seneste 15 år og ikke modsvarer af tilsvarende ændringer i ordinationer fra andre læger i den primære sektor bortset fra en stigning i ordinationen af amoxicillin med clavulansyre blandt såvel tandlæger som andre læger (Fig. 3). På denne baggrund kan det antages, at tandlægenes stærkt øgede ordination af de parodontitisrelevante antibiotika er udtryk for øget anvendelse af antibiotika i behandlingen af netop MP. Dog skal det nævnes,

at nogle tandlæger vides at anvende kombinationen af amoxicillin og metronidazol også i behandlingen af akutte infektioner udgået fra tænder, selv om penicillin V kombineret med metronidazol anses for at være dækkende (39,40).

Med denne tolkning af data får vi mulighed for at forklare den lette opbremsning i tandlægers ordination af amoxicillin i kombination med metronidazol fra 2012 til nu (Fig. 1). I 2011 anbefalede en dansk parodontolog i en artikel i Tandlægebladet anvendelsen af amoxicillin med clavulansyre – men uden metronidazol – ved antibiotisk behandling af aggressiv parodontitis, hvor *P. gingivalis* ikke forudgående er påvist (12). Mikrobiologisk analyse er ikke frit tilgængelig for danske tandlæger, og metronidazol kan give bivirkninger, herunder antabuseffekt ved indtag af alkohol, selv i moderate mængder (44). Det er derfor tænkeligt, at artiklen i Tandlægebladet har bidraget til tandlægernes lidt ændrede valg af antibiotika.

Hvorfor antibiotikaterapi ved kronisk MP?

I mangel af tandlægernes direkte medvirken er vi uden sikker viden om de faglige ræsonnementer, der kunne ligge til grund for deres øgede anvendelse af supplerende antibiotikaterapi i behandlingen af MP. Flere forklaringer kan tænkes. Hypotetisk ville udviklingen kunne forstås, hvis sygdommen forudgående havde ændret karakter, hvad angår prævalens eller forløb, fx som følge af ændringer i befolkningens parodontale mikroflora. Der er ingen tegn på, at en sådan udvikling har fundet sted. Vi mangler epidemiologiske undersøgelser af MP hos den danske befolkning, men studier fra Sverige og Norge omfattende serier af undersøgelser på store befolkningsgrupper spredt over 30 år (1973-2003) tyder på et jævnt fald i parodontitis' prævalens såvel som sygdomsgrad hos patienterne, formentlig som følge af forbedret mundhygiejne (45). Vi finder det derfor ikke sandsynligt, at stigningen i anvendelsen af antibiotika skyldes et forværet sygdomsbillede i befolkningen.

Nyere forskning tyder på, at MP kan være associeret med en række inflammatorisk betingede almensygdomme, herunder hjerte-kar-sygdom. Baggrunden for sådanne associationer er kun delvis klarlagt, men det synes klart, at den kan involvere transport af visse subgingivale bakterier gennem blodbanen (46,47). Erkendelsen af disse interaktioner har ikke ført til forslag om udvidelse af indikationsområdet for antibiotikaterapi i behandlingen af MP.

Som en tredje mulig forklaring kunne det tænkes, at forbrugsforøgelsen er sket i behandlingen af aggressiv parodontitis, som er en sygdom med alvorlige konsekvenser for patienten (48). Mens sygdommen optræder med betydelig prævalens (ca. 15 %) i visse områder af Afrika (49), er den sjældent i Danmark, hvor prævalensen er ca. 0,1 % (50). Berettigelsen af systemisk antibiotikaterapi ved såkaldt behandlingsresistent aggressiv parodontitis er anerkendt ikke kun i høj-prævalensområder, hvor sygdommen kan være knyttet til forekomst af særlig patogene varianter af *A. actinomycetemcomitans* (48), men også i Danmark (12,51).

Da vi fandt, at parodontitisrelevante antibiotika anvendes af ca. 1 % af befolkningen, kan det ikke alene være aggressiv parodontitis, der behandles, men også kronisk MP, en tolkning som yderligere støttes af, at hovedparten af de parodontitisrelevante antibiotika udleveres til midaldrende og ældre patienter (45-75 år), hvor kronisk MP er et stigende problem (Fig. 2). Det skal nævnes, at dette ræsonnement er behæftet med en usikkerhed, der opstår, fordi de to diagnoser er uklart defineret, så der ikke findes kriterier til sikker differentiering af aggressiv vs. kronisk parodontitis (43), et forhold som der først for nylig er taget initiativ til at råde bod på (51).

Publicerede resultater med supplerende antibiotikaterapi

Talrige kliniske forsøg har været udført med henblik på at bestemme effekten af supplerende systemisk antibiotikaterapi, især med amoxicillin og metronidazol, i behandlingen af kronisk MP (52-56). Resultaterne frem til år 2013 er blevet tolket i form af kliniske retningslinjer af statsligt nedsatte faglige råd i både Sverige og Danmark. Mange af forsøgsrapporterne beretter om signifikant øgning af det gennemsnitlige kliniske fæste som følge af den antibiotiske behandling, dvs. ved sammenligning med effekten af mekanisk plakfjernelse og placebo. Alligevel konkluderer begge de faglige råd, at ved kronisk MP medfører supplerende systemisk behandling med antibiotika ingen signifikant forskel i pochereduktion og klinisk fæstegevinst sammenlignet med mekanisk infektionskontrol alene (51,57). De kontrasterende vurderinger af resultaterne skyldes i mange tilfælde kritik af forsøgsdesign, databehandling og ikke mindst tidsrummet fra behandlingen til evaluering af dens effekt (*follow-up time*) (56).

Et forsøg af Mombelli og medarbejdere (11) kan illustrere dette. To grupper på 23 og 24 patienter, 25-70 år gamle, med moderat til alvorlig kronisk marginal parodontitis, gennemgik supra- og subgingival deputation og rodafglatning. Dernæst modtog den ene gruppe systemisk antibiotikaterapi med amoxicillin og metronidazol, medens den anden fik placebo. Efter seks måneder var den gennemsnitlige pochedybde (seks sites pr. tand) reduceret fra 4,3 +/- 0,4 mm (middeltal +/- s.d.) til 3,0 +/- 0,2 mm i antibiotikagrupper og fra 4,4 +/- 0,4 mm til 3,1 +/- 0,3 mm i kontrolgruppen ($P = 0,05$). Derudover havde antibiotikagrupper efter seks måneder gennemsnitlig signifikant færre patologiske pocher (≥ 4 mm og blødning ved sondering) end kontrolgruppen: 0,4 +/- 0,8 vs 3,0 +/- 4,3 ($P = 0,005$). Den mest udtalte effekt af antibiotikaterapien i forhold til placebo sås på antallet af dybe pocher (≥ 6 mm), som reduceredes meget signifikant ($P \leq 0,003$). Forfatterne konkluderede, at antibiotikaterapien havde forbedret patienternes kliniske tilstand efter seks måneder og reduceret behovet for yderligere behandling i form af parodontalkirurgi. Et senere forsøg på en anden gruppe personer og efter en lidt ændret protokol tyder på, at effekten af antibiotikaterapien kan konstateres også efter 12 måneder (58).

Hvorvidt dette behandlingsresultat er bemærkelsesværdigt

eller ej ud fra et rent odontologisk synspunkt, vil nok i høj grad afhænge af, hvor længe en sygdomsdæmpende effekt af antibiotikaterapi vil være til stede, og i hvilken grad den vil afhænge af patientens Kooperation. Hvis effekten er til stede væsentligt ud over et halvt eller et helt år, kan supplerende antibiotikaterapi måske blive et brugbart element i behandlingen af tilfælde, hvor konventionel behandling svigter.

Hvis det derimod viser sig, at effekten af en behandlingssekvens med systemisk antibiotika er kortvarig, er der grund til eftertanke i et perspektiv bredere end det rent odontologiske. I lyset af de omkostninger, som er forbundet med konventionel parodontitisbehandling for patient såvel som tandlæge, herunder optimal udførelse af parodontal kirurgi og vedligeholdelse af det

opnåede resultat, må man formode, at gentagen antibiotikaterapi kunne blive opfattet som en bekvem erstatning for et sådant regime. Det forhold, at dybe pocher er de vanskeligste at behandle, men også synes at reagere bedst på antibiotikaterapi (11), kunne tænkes at blive drivkraft for en udvikling, hvor mange patienter med avanceret parodontitis kommer i parodontal vedligeholdelsesbehandling med antibiotikaterapi efter behov. En sådan udvikling kunne medføre en stærk vækst i tandlægers ordination af de bredspektrede, parodontitisrelevante antibiotika og de dertil knyttede bivirkninger. Der kan således opstå behov for håndfaste restriktioner mht. brug af antibiotika i parodontitisbehandlingen, i det mindste indtil der foreligger solide data om den langsigtede værdi af denne form for behandling.

ABSTRACT (ENGLISH)

Antibiotic therapy for chronic periodontitis

Antibiotic therapy for periodontitis has long been a controversial issue. In accordance with the notion that the disease is a reaction to prolonged accumulation of dental plaque, most cases can be arrested by plaque control including scaling and root planning. However, some cases, mostly of the clinical category of "aggressive periodontitis", have proven difficult to control by these means and the term "treatment resistant periodontitis" has been applied. Some experimental studies indicate that supplementary antibiotic therapy may be effective in the treatment of such cases. Other studies have not confirmed this. A few researchers have advocated strongly an extended scope of antibiotic therapy, and also included chronic periodontitis, which would be against Scandinavian professional recommendations. They claim that

supplementary systemic antibiotic therapy reduces the risk of disease recurrence and hence the need for periodontal surgery. If this principle becomes widely accepted, it will lead to a significant increase in the prescription of antibiotics by dentists. Presumably, this would contribute to the development of antibiotic resistance among members of the bacterial flora of the patients. Other side effects are also likely to occur in the view of recent data on the significance of the normal microflora to the overall health of the individual. With this background, using the Register of Medicinal Product Statistics at Statens Serum Institut we have examined the longitudinal development in the prescription of periodontitis-relevant antibiotics by Danish dentists. The results indicate a substantial increase during the latest 15 years, which appears to include also treatment of chronic periodontitis.

Litteratur

- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014;35:3-11.
- Holmstrup P, Reinholdt J, Poulsen AH. Periodontitis is one of the most commonly occurring inflammatory diseases. *Ugeskr Læger* 2010;172:3029-32.
- Damgaard C, Holmstrup P, Van Dyke TE et al. The complement system and its role in the pathogenesis of periodontitis: current concepts. *J Periodontol Res* 2015;50:283-93.
- Olsen I, Potempa J. Strategies for the inhibition of gingipains for the potential treatment of periodontitis and associated systemic diseases. *J Oral Microbiol* 2014;6.
- Åberg CH, Kelk P, Johansson A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence* 2015;6:188-95.
- Darby I, Curtis M. Microbiology of periodontal disease in children and young adults. *Periodontol* 2000 2001;26:33-53.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:717-25.
- 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.
- Kornman KS, Newman MG, Fleming T et al. Treatment of refractory periodontitis with metronidazole plus amoxicillin or Augmentin. *J Dent Res* 1989;68:917-22.
- Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontitis. *Periodontology* 2000 1996;10:45-78.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G et al. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planning of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:364-71.
- Havemose-Poulsen A. Behandling af aggressiv marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;115:734-41.
- Pavčić MJ, van Winkelhoff AJ, Douqué NH et al. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994;21:107-12.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001;183:3770-83.
- 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;6:409-19.
- Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11:24-36.
- Rams TE, Degener JE, Van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implant Res* 2014;25:82-90.
- Hammerum AM, Heuer OE, Emborg HD et al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1632-9.
- STATENS SERUMINSTITUT. Tema

- om antibiotika. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <http://www.ssi.dk/Aktuel/Temaer/Generelle%20temaer/Antibiotika.aspx>
20. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML et al. The pervasive effects of an anti-biotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:280-85.
 21. Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:556-63.
 22. Stewardson AJ, Huttner B, Harbarth S. At least it won't hurt: The personal risks of antibiotic exposure. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:446-52.
 23. Keeney KM, Finlay BB. Enteric pathogen exploitation of the microbiota-generated nutrient environment of the gut. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:92-8.
 24. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Aarieta MC et al. Effects of antibiotics on microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol* 2014;68:217-35.
 25. Garn H, Neves JF, Blumberg RS et al. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1465-78.
 26. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-73.
 27. Reynolds LA, Finlay BB. A case for antibiotic perturbation of the microbiota leading to allergy development. *Exp Rev Clin Immunol* 2013;9:1019-30.
 28. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13:440-7.
 29. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:13145-50.
 30. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41.
 31. Cox LM, Blaser MJ. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab* 2013;17:883-94.
 32. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012;33:459-66.
 33. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* 2009;7:887-94.
 34. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight, and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:522-9.
 35. Murphy EF, Clarke SF, Marques TM et al. Antimicrobials: Strategies for targeting obesity and metabolic health? *Gut Microbes* 2013;4:48-53.
 36. Faith JJ, Ahern PP, Ridaura VK et al. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2014;6:220-31.
 37. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:182-90.
 38. Oteo A, Herrera D, Figuero E et al. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2010;37:1005-15.
 39. AFDELING FOR KÆBEKIRURGI & ORAL PATOLOGI, ODONTOLOGISK INSTITUT, AARHUS UNIVERSITET (forfatter: Schou S m.fl.). Vejledende ordinationer i forbindelse med dentoalveolær kirurgi og lign. 2010. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: www.randers.dk/dokumenter/medicinske%20ordinationer.pdf
 40. Kragelund C, Tagesen J. Antibiotika (Odontologisk medicinvejledning). (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <http://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318605>
 41. Larsen T, Oana C, Moesby L et al. Anvendelse af antibiotika i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2013;117:718-29.
 42. Gahrn-Hansen B, Gerstoft J, Helweg-Larsen J et al. Vejledning i brug af antibiotika. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <http://pro.medicin.dk/specielleemner/emner/318019>
 43. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
 44. SUNDHEDSSTYRELSEN. Produktresumé for Metronidazol "DAK" filmovertrukne tabletter. 2014. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-32575/Metronidazol+DAK,+filmovertrukne+tabletter,+250+mg+og+500+mg.doc>
 45. Hugoson A, Norderyd O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Supp):338-45.
 46. Belstrøm D, Holmstrup P, Damgaard C et al. The atherogenic bacterium Porphyromonas gingivalis evades circulating phagocytes by adhering to erythrocytes. *Infect Immun* 2011;79:1559-65.
 47. Damgaard C, Magnussen K, Enevold C et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One* 2015;10:e0120826
 48. Haubek D, Johansson A. Pathogenicity of the highly leukotoxic JP2 clone of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and its geographic dissemination and role in aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol* 2014;6.
 49. Hoover JN, Ellegaard B, Attstrøm R. Periodontal status of 14-16 year-old Danish schoolchildren. *Scand J Dent Res* 1981;89:175-9.
 50. SUNDHEDSSTYRELSEN. Nationale kliniske retningslinjer for behandling af sygdomme i væv omkring tænder og tandimplantater 2013. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/0BB439D951AC43A688DD47D900DF5B11.ashx>
 51. SOCIALSTYRELSEN, SVERIGE. Parodontit, sjukdomar i vävnader kring tänder och tandimplantat 2014. (Set 2015 september). Tilgængelig fra URL: <http://www.socialstyrelsen.se/tandvardsriktlinjer/omriktlinjer/na/omradenriktlinjerna/Sidor/parodontit.aspx#3>
 52. Herrera D, Sanz M, Jepsen S et al. A systematic review of the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(Supp 3):136-59.
 53. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic antiinfective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:115-81.
 54. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A et al. Effectiveness of amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012;83:1257-69.
 55. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM et al. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013;84:332-51.
 56. Preuss HR, Scheie AA, Baelum V. Letter to the editor: Re: The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review; Re: Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis; Re: Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2014; 85:374-84.
 57. SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering). Kronisk parodontit – prevention, diagnostic och behandling 2014. Tilgængelig fra URL: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Kronisk_parodontit_fulltext.pdf
 58. Mombelli A, Almaghout A, Cionca N et al. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover trial. *J Periodontol* 2015;86:367-75.