

Antibiotikum-behandling af sygdomme i det marginale parodontium

Jytte Westergaard

Antibiotikumadministration i forbindelse med behandling af marginal parodontitis kan være indiceret af profylaktiske grunde eller som supplerende behandling til den konventionelle parodontalbehandling ved akutte tilstande og ved visse af de hurtigt progredierende parodontitisformer. En litteraturgennemgang af de foreliggende undersøgelser af systemisk antibiotikumbehandling af patienter med marginal parodontitis viser at der kun kan forventes en øget behandlingseffekt hos patienter med recidiverende parodontitis til trods for sufficient konventionel behandling. Der er ingen information om den relative effekt af de forskellige typer antibiotika ved behandling af marginal parodontitis. Mikrobiologisk undersøgelse af den subgingivale mikroflora inden valget af antibiotikum vil i nogle tilfælde bedre behandlingsresultatet. Der er i dag udviklet antibiotikumpræparater til lokalbehandling af marginal parodontitis. De foreliggende undersøgelser har ikke været i stand til at vise at lokalbehandling med antibiotika som supplement til depuration giver et bedre behandlingsresultat end depuration alene.

Antibiotikumbehandling i forbindelse med sygdom i det marginale parodontium kan være indiceret hos patienter med marginal parodontitis som responderer dårligt på konventionel parodontalbehandling og hos patienter med akutte parodontale infektioner. Der kan desuden være indikation for profylaktisk administration af antibiotika i forbindelse med parodontalbehandling hos patienter med forskellige almensygdomme, for at reducere risikoen for infektioner andre steder i organismen pga. bakteriæmi (fx ved visse hjertesygdomme). Andre tilfælde hvor profylaktisk anvendelse kan være indiceret, er hos patienter med en forøget infektionsrisiko pga. nedsat værtsresistens (fx i forbindelse med kemoterapi, strålebehandling, immunsuppressiv behandling og diabetes) og situationer hvor fremmedlegemer introduceres i organismen (fx ved indsættelse af implantater, knoglesubstitutter og membraner).

Vedr. profylaktisk administration af antibiotika henvises til den foregående artikel i dette nummer samt i temanummeret af *Tandlægebladet* i 1995, nr. 11.

Kronisk marginal parodontitis

Den større forståelse for infektionerne i det marginale parodontium som blev opnået i 1960'erne og 1970'erne, indebar en ændret sygdomsopfattelse. Det medførte at behandlingen af parodontitis koncentreredes om bekæmpelsen af bakterier på tænderne og i de parodontale pocher. Der kom større fokusering på mundhygiejne, rensning af rodoverflader og fjernelse af fordybde pocher, men det førte også til introduktion af behandling med antibiotika. I begyndelsen var interessen rettet mod systemisk behandling som supplement til den konventionelle parodontitisbehandling, men senere er der udviklet forskellige antibiotikumholdige præparater til anvendelse direkte i de parodontale pocher.

I forbindelse med behandling af marginal parodontitis med antibiotika er det væsentligt at være opmærksom på at bakterierne i den subgingivale plak forekommer i meget store koncentrationer. Desuden indlejres bakterierne i en glykoproteinsubstans på rodoverfladen idet der dannes en biofilm. Undersøgelser har vist at biofilm beskytter bakterier mod antibakterielle stoffer, hvilket medfører at der kræves meget store koncentrationer for at opnå en tilstrækkelig antibakteriel effekt på rodoverfladernes bakterier. Dette problem betyder at behandling af marginal parodontitis med antibakterielle stoffer altid må forudgås af mekanisk afrensning af biofilmen og dermed fjernelse af de største mængder af tilgængelige bakterier for at opnå en effekt af behandlingen.

I de fleste tilfælde kan parodontal sygdom behandles med god effekt med depuration og evt. parodontalkirurgi og resultatet opretholdes i årevis med udførelse af god mundhygiejne

og professionel vedligeholdelsesbehandling. Mekanisk tandrensning vil imidlertid altid efterlade bakterier i det tilstødende parodontale væv og i svært tilgængelige områder på rodoverfladen, herunder konkaviteter og furkaturer. Der er desuden fundet bakterier i dentintubuli i rodoverfladen hvor rodcementen er fjernet. Dette kan være en af årsagerne til at sygdommen fortsætter hos nogle patienter på trods af tilsyneladende sufficient behandling. Hos disse patienter kan der være indikation for at supplere den mekaniske parodontalbehandling med antibiotika enten administreret systemisk eller lokalt. Præmisserne for en sådan behandling er at det antibakterielle præparat kan nå de parodontale pocher og tilstødende væv i tilstrækkelig høj koncentration i tilstrækkelig lang tid til at eliminere de patogene bakterier.

Systemisk behandling med antibiotikum har, sammenlignet med en tilsvarende lokalbehandling, visse fordele. Systemisk administreret antibiotikum har mulighed for at nå ikke blot bakterier langs rodoverfladerne i de dybeste pocheområder i hele tandsættet, men også bakterier der måtte befinde sig i de parodontale væv. Systemisk behandling med antibiotikum har desuden vist sig at reducere eller eliminere periopatogener i slimhinden på tunge, tonsiller, gingiva og kinder og dermed nedsætte risikoen for rekolonisering af pocher og deraf følgende sygdomsrecidiv. Til gengæld er det ikke muligt at opnå så høje koncentrationer af præparatet i pocherne ved den systemiske administration som ved lokalbehandling (1,2).

Det er naturligvis nødvendigt at udføre kontrollerede kliniske undersøgelser for at vurdere effekten af antibiotikumbehandling af marginal parodontitis. Mange af de talrige undersøgelser der foreligger i dag, er imidlertid vanskelige at vurdere og sammenligne pga. små patientgrupper, manglende kontrolgrupper, korte observationstider, patienter med forskellige parodontale sygdomskategorier, ukendt sygdomsaktivitet, ukendt mikroflora, forskellige antibiotikumpræparater og administrationsformer og insufficiens supra-gingival plakkontrol (3). Vurderingen af de forskellige behandlingsformers effekt er desuden foretaget på forskellig måde. Resultaterne omfatter opgørelser lige fra antallet af mistede tænder, antallet af nye akutte tilstande, antal steder med nedbrydning af fæste og detaljerede registreringer af inflammation i de parodontale væv i form af pocherreduktion, klinisk fæstegevinst, blødning fra gingiva til ændringer i den subgingivale mikroflora.

Systemisk antibiotikumbehandling

De antibiotika der er bedst undersøgt til systemisk behandling af marginal parodontitis, er tetracycliner, metronidazol, penicilliner, clindamycin og forskellige kombinationsbehandlinger med disse stoffer (Tabel 1).

Tetracycliner

Tetracyclin var et af de første antibiotika der blev brugt til behandlingen af marginal parodontitis pga. dets brede antibakterielle spektrum og dets lave toksicitet. Ud over tetracyclinerne antibakterielle effekt har tetracyclinerne vist sig at besidde en række supplerende virkninger, herunder en kollagenaseinhibitorisk, antiinflammatorisk, knogleresorptionshæmmende effekt, ligesom de har evne til at fremme adhæsionen af fibroblaster og kollagen til rodoverfladen (4), hvilket også kan være vigtigt for resultatet af behandlingen af marginal parodontitis.

Tetracyclinerne virker på anaerobe og fakultative organismer. De er bakteriostatisk ved de koncentrationer som opnås ved systemisk behandling med stofferne, men ved de høje koncentrationer der kan anvendes ved lokalbehandling, virker de baktericide. Tetracyclinerne har i den forbindelse den fordel at de bindes til rodoverfladerne, hvorfra de afgives langsomt, og de er ikke toksiske i de koncentrationer der anvendes ved behandling af marginal parodontitis (4). Tetracyclinerne største ulempe er deres evne til udvikling af bakteriel resistens, herunder også krydsresistens over for andre antibiotika. Endvidere fremmer tetracycliner overførsel af resistensgener til andre mikroorganismer hvorved der kan opstå en stærk forøgelse af antallet af antibiotikumresistente mikroorganismer. Det er således vist at en betydelig del af normalfloraen i mundhulen er resistent over for tetracycliner, og antallet stiger både efter systemisk og lokal behandling med stoffet (5-7).

I undersøgelser på patienter med langsomt progredierende voksen parodontitis var der ingen forskel i ændringerne i pochedybde og fæstegevinst mellem dem der havde fået suppleret depurationen med tetracyclinbehandling, og dem der havde fået et placebopræparat (3). På patienter med recidiverende parodontitis undersøgte effekten af tetracyclin HCL i kombination med depuration og parodontalkirurgi. Der blev observeret signifikant større klinisk fæstegevinst og større pocherreduktion hos gruppen der havde fået tetracyclin sammenlignet med placebogruppen efter 10 mdr. (8) (Tabel 1).

Hos samme parodontitiskategori er der ligeledes vist signifikant reduktion i pochedybder med systemisk tetracyclin i forbindelse med depuration (9). På patienter med nyligt tab af klinisk fæste eller abscesdannelse blev der observeret større pocherreduktion og fæstegevinst i gruppen behandlet med doxycyclin end i placebogruppen (10). Yderligere reducerede behandlingen med doxycyclin den relative risiko for efterfølgende parodontal nedbrydning over en periode på syv mdr. med 43%. Selv om doxycyclinbehandlingen var effektiv hos de fleste patienter, fortsatte udviklingen af det parodontale fæstetab hos nogle patienter. Tab af parodontalt fæste blev

Antibiotikumbehandling

Tabel 1. Kliniske undersøgelser af systemisk antibiotikumbehandling af patienter med marginal parodontitis.

Forfattere	Antal, parodontitis-kategori	Antibiotikum, dosis	Samtidig behandling	Kontrol	Varighed (måneder)	Resultat
Haffajee <i>et al.</i> 1995 (8)	40 RP	TET 250 mg 3×dgl. el. AMOX/CLA 250 mg/125 mg 3×dgl. i 30 dage	Depuration og kirurgi	Depuration, kirurgi og placebo el. ibuprofen	10	Bedre fæstegevinst med TET og AMOX/CLA end i kontrolgruppen, især hos patienter med mange periopatogener
Rams & Keyes 1983 (9)	21 RP	TET 250 mg 4×dgl. i 14 dage	Depuration	Depuration og placebo	11	TET reducerede pochedybde, bevægelige bakterier og gingivale leukocytter
McCulloch <i>et al.</i> 1990 (10)	55 RP	DOX 100 mg dgl. i 21 dage	Depuration	Depuration og placebo	7	43% reduktion i risiko for sygdomsaktivitet, DOX versus placebo. 45% af DOX-gruppen fik absces i løbet af syv mdr. DOX reducerede ikke <i>A.a.</i>
Fiehn & Westergaard 1991 (11)	8 RP	DOX 100 mg dgl. i 21 dage	Depuration og kirurgi	–	12	Reduceret sygdomsaktivitet sammenlignet med tidligere. 98% af alle <i>sites</i> havde uændret eller øget fæste
Slots & Rosling 1983 (12)	6 LJP	TET 250 mg 4×dgl. i 14 dage	Depuration	–	9	TET reducerede fæstetabet og <i>A.a.</i> bedre end ved depuration alene
Söder <i>et al.</i> 1990 (16)	98 AP	MET 400 mg 3×dgl. i 7 dage	Depuration	Depuration og placebo	6	MET + depuration reducerede antallet af patienter med pocher ≥5 mm bedre end placebo
Gusberti <i>et al.</i> 1988 (17)	5 RP	MET 250 mg 3×dgl. i 10 dage	Depuration	–	9	MET +depuration reducerede pochedybde, fæstetab, blødning, spirokæter og <i>P.g.</i> i mindst ni mdr.
Loesche <i>et al.</i> 1992 (18)	33 HPP	MET 250 mg 3×dgl. i 7 dage	Depuration	Depuration og placebo	24	MET + depuration reducerede pochedybde og spirokæter og behov for parodontal kirurgi og øgede fæstegevinsten mere end depuration og placebo
Gordon <i>et al.</i> 1990 (21)	24 RP	CLIN 150 mg 4×dgl. i 7 dage	Depuration	–	24	CLIN forbedrede kliniske tilstand, reducerede den årlige forekomst af sygdomsaktivitet fra 8% til 0,5% steder/patient. Øgede tiden inden ny aktivitet fra 5 til 17 mdr.

Fortsættes næste side

Fortsat fra forrige side

Table 1. Kliniske undersøgelser af systemisk antibiotikumbehandling af patienter med marginal parodontitis.

Forfattere	Antal, parodontitis-kategori	Antibiotikum, dosis	Samtidig behandling	Kontrol	Varighed (måneder)	Resultat
Magnusson et al. 1994 (22)	21 RP	AMOX/CLA 250 mg/125 mg 3×dgl. i 14 dage el. CLIN? 4×dgl. i 10 dage	Depuration	Depuration og placebo	24	Ingen forskel i % sites med fæstetab i grupperne. Større % sites fik fæstegevinst i antibiotikumgrupperne end i placebo. Tendens til øget pochedybde og nyt fæstetab efter 12-15 mdr.
van Winkelhoff et al. 1992 (14)	28 LJP 50 AP	MET 250 mg + AMOX 375 mg 3×dgl. i 7 dage	Depuration	–	3-9	Eliminerede <i>A.a.</i> hos 97% og <i>P.g.</i> hos 82% af patienterne. Forbedrede kliniske tilstand. Fæstetab hos seks patienter
Pavicic et al. 1994 (23)	48 AP	MET 250 mg + AMOX 375 mg 3×dgl. i 7 dage	Depuration	–	24	Eliminering af <i>A.a.</i> hos 47 af 48 patienter og <i>P.g.</i> hos 16 af 18 patienter. Forbedret klinisk tilstand. Ikke yderligere fæstetab
Tinoco et al. 1998 (24)	20 LJP	MET 750 mg + AMOX 1500 mg daglig i 8 dage	Depuration og kirurgi	Depuration, kirurgi og placebo	12	MET + AMOX gruppen havde færre forøgede og flere reducerede pøcher samt større % sites med fæstegevinst end placebo gruppen

Forkortelser:

AP: voksen parodontitis, HPP: hurtigt progredierende parodontitis, LJP: lokaliseret juvenil parodontitis, RP: refraktær parodontitis. AMOX: amoxicillin, CLA: clavulansyre, CLIN: clindamycin, DOX: doxycyclin, MET: metronidazol, TET: tetracyclin. *A.a.*: *Actinomycescomitans*, *P.g.*: *P. gingivalis*.

også observeret på få sites efter supplerende doxycyclinbehandling af unge voksne med recidiverende parodontitis, mens 98% af de parodontale sites havde uændret eller øget klinisk fæste efter ét år (11). Recidiverende parodontitis efter systemisk tetracyclinbehandling er rapporteret i flere tilsvarende undersøgelser (2).

I undersøgelser på patienter med juvenil parodontitis hvor parodontalbehandlingen er suppleret med tetracyclin er der vist reduceret inflammation, øget gevinst af klinisk fæste og marginal knogle, men det har været karakteristisk i disse undersøgelser at en større del af patienterne har fået recidiv af sygdommen. Især blev der observeret nyt fæstetab ved sites hvor der fortsat kunne isoleres *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a.*) (12).

Samlet viser de foreliggende undersøgelser således at systemisk behandling med tetracyclin som supplement til mekanisk parodontalbehandling har en behandlingsforbedrende effekt hos nogle af patienterne med de hurtigt progredierende parodontitisformer. Tilsyneladende er tetracyclin mindre effektivt over for parodontale blandingsinfektioner med *A.a.*, hvorfor det ikke anbefales som første valg til patienter hvor *A.a.* forekommer i den subgingivale flora, fx hos patienter der har været refraktære over for gentagne behandlinger, og hos patienter med juvenil parodontitis. Anvendelsen af tetracycliner bør i dag begrænses mest muligt pga. udvikling af bakteriel resistens og kun anvendes til de patienter hvor der ikke findes mulighed for at anvende et alternativt præparat.

Metronidazol

Metronidazols antibakterielle spektrum er smalt, idet det næsten udelukkende virker på strengt anaerobe bakterier. Denne specificitet kan være en fordel ved behandling i de tilfælde hvor den eller de sygdomsvoldende bakterier er anaerobe. Hvis der derimod er tale om en blandingsinfektion inkluderende fakultative bakterier som ved marginal parodontitis, vil metronidazol ofte vise sig ikke at være effektiv. Metronidazol har imidlertid den fordel at det er kendt for ikke eller kun i ringe grad at inducere bakteriel resistens (13). Metronidazolresistente bakterier er imidlertid fundet i behandlingsrefraktære lokaliseringer (14). I in vitro-undersøgelser er det desuden vist at subinhibitoriske koncentrationer af metronidazol kan udvikle resistens hos bl.a. *Porphyromonas gingivalis* og *Prevotella intermedia* (15).

De undersøgelser der foreligger af systemisk metronidazolbehandling af patienter med langsomt progredierende voksen parodontitis, har ikke vist overbevisende større effekt end hvis parodontalbehandlingen var depuration alene (3). På patienter med voksen parodontitis med ikke kendt sygdomsaktivitet blev den kliniske tilstand imidlertid forbedret i op til seks mdr. sammenlignet med depuration alene (16) (Tabel 1). I en undersøgelse på patienter med recidiverende parodontitis blev der vist pocherreduktion, fæstegevinst og mindskning i antal blødende sites i op til ni mdr. ved at supplere depuration med systemisk metronidazolbehandling i 10 dage (17). I disse og andre undersøgelser med metronidazol har flere patienter fortsat haft fordybende blødende pocher med en resterende blandingsflora. Da metronidazol udelukkende virker på anaerobe bakterier, er dette måske forklaringen på at metronidazol som eneste præparat langtfra altid er effektivt til behandling af recidiverende parodontitis.

Med det overordnede formål at undersøge muligheden for at reducere behovet for parodontalkirurgi sammenlignede *Loesche et al.* (18) (Tabel 1) den kombinerede effekt af depuration og metronidazolbehandling med depuration alene. I undersøgelsen indgik patienter med avanceret marginal parodontitis med en anaerob infektion hvor spirokæter udgjorde mere end 20% af den subgingivale mikroflora. Efter to år blev der observeret reducerede pochedybder, øget fæstegevinst og mindsket forekomst af spirokæter i pocherne i den gruppe hvor depuration var suppleret med metronidazolbehandling. Forskellen mellem de to grupper på antallet af tænder med behov for parodontalkirurgi var 8,4 tænder versus 2,6 tænder i gruppen der havde fået supplerende metronidazolbehandling. I en efterfølgende undersøgelse på en tilsvarende patientgruppe reduceredes behovet for parodontalkirurgi og ekstraktion yderligere efter gentagen antibiotikumbehandling, med enten systemisk eller lokal administration af metro-

nidazol (19). En senere meta-analyse over otte kliniske undersøgelser af effekten af systemisk metronidazolbehandling som supplement til depuration tydede på at systemisk metronidazol i forbindelse med depuration giver større pocherreduktion på pocher ≥ 4 mm, men effekten kunne kun påvises at være i tre mdr. (20).

Samlet er det således vist at systemisk behandling med metronidazol som supplement til mekanisk parodontalbehandling hos nogle patienter med recidiverende parodontitis med en overvejende anaerob flora kan standse eller mindske progressionen af fæstetabet for en periode (2).

Clindamycin og amoxicillin

Behandling af marginal parodontitis med de bredspektrede antibiotika clindamycin og amoxicillin indgår kun i få undersøgelser som har omfattet patienter med refraktær parodontitis. I en undersøgelse af clindamycins effekt indgik patienter som fortsatte med at udvikle parodontalt fæstetab på trods af tidligere behandling med parodontalkirurgi samt tetracyclin eller andre antibiotika. Der var radiologisk marginalt knogletab på 40% eller mere på de fleste tænder. Patienterne var i denne undersøgelse deres egen kontrol. To år efter depuration og clindamycinbehandling var procenten af sygdomsaktive steder per patient reduceret fra 8% til 0,5% per år, og den gennemsnitlige tid der gik, inden der opstod ny sygdomsaktivitet, var øget fra fem til 17 måneder. Der observeredes ligeledes en reduktion i den periopatogene mikroflora, men *Porphyromonas gingivalis* kunne stadig lokaliseres efter behandlingen hos nogle af patienterne, hvilket muligvis kan forklare at de fik nyt fæstetab (21) (Tabel 1). Hos en tilsvarende patientgruppe med refraktær parodontitis undersøgte *Magnusson et al.* (22) effekten af depuration samt enten clindamycin eller amoxicillin med clavulansyre (Augmentin) eller et placebopræparat. Valget af antibiotikum blev foretaget på basis af mikrobiologisk vurdering. Undersøgelsen viste at der efter 12-15 mdr. var en tendens til nyt fæstetab og forøgede pocher, og efter to år blev der ikke fundet signifikant forskel i procenten af sites med fæstetab mellem de tre grupper. Antallet af sites med klinisk fæstegevinst var dog steget fra 0,9 til 5,1% i de to grupper der var behandlet med et antibiotikum.

Amoxicillin med clavulansyre (Augmentin) er også undersøgt på patienter med hurtigt progredierende parodontitis i forbindelse med depuration og parodontalkirurgi. I undersøgelsen indgik også grupper der modtog henholdsvis tetracyclin, ibuprofen eller placebo. Der blev fundet samme forøgede fæstegevinst og pocherreduktion 10 mdr. efter behandlingen med Augmentin eller tetracyclin sammenlignet med de grupper der havde fået ibuprofen eller placebo (8) (Tabel 1).

Clindamycin og amoxicillin med clavulansyre har vist sig at have en effekt hos nogle patienter ved behandling af refraktær parodontitis og kan i en vis udstrækning anvendes alternativt (3). Clindamycin bør kun anvendes i særlige tilfælde pga. risiko for den alvorlige bivirkning, pseudomembranøs colitis.

Kombinationsbehandling med flere antibiotika

Da den subgingivale mikroflora hos parodontitispatienter som oftest indeholder flere formodede periopatogener, og da de kliniske undersøgelser med et enkelt antibiotikum ofte har vist fortsat vækst af formodede periopatogener i forbindelse med nyt fæstetab, er det i de seneste år undersøgt om behandling med en kombination af flere antibiotika kan mindske recidivtendensen hos patienter med behandlingsrefraktær sygdom. I denne forbindelse er det vigtigt at kombinere antibiotikumpræparaterne hensigtsmæssigt, idet visse kombinationer kan resultere i en antagonistisk effekt på den patogene flora, mens andre kombinationer virker synergistisk. Således har metronidazol kombineret med amoxicillin og metronidazol i kombination med ciprofloxacin i in vitro-forsøg vist sig at have en synergistisk effekt og at være effektivt over for *A.a.* Metronidazol kombineret med amoxicillin, Augmentin eller ciprofloxacin har også vist sig effektivt i behandling af avanceret parodontitis, hvor den subgingivale mikroflora indeholder *A.a.* og en blanding af andre anaerobe bakterier (2,14,23). I en undersøgelse af patienter (12-19 år) med juvenil parodontitis blev effekten efter ét år af depuration og parodontalkirurgi i kombination med metronidazol og amoxicillin sammenlignet med effekten af et placebo-præparat. Antibiotikagruppen havde færre forøgede og flere reducerede pocher end placebo-gruppen. Der blev også fundet højere procent af *sites* med fæstegevinst efter den kombinerede antibiotikumbehandling (24).

Således har behandlingen med en kombination af metronidazol og amoxicillin som supplement til mekanisk parodontalbehandling i flere undersøgelser vist sig at være effektivt over for mikrofloraen ved juvenil parodontitis og hos voksne patienter med behandlingsrefraktær parodontitis. Ciprofloxacin kan erstatte amoxicillin hos individer med penicillin-allergi (3).

Konklusion

I de foreliggende undersøgelser af systemisk antibiotikumbehandling ved marginal parodontitis varierer effekten meget og er ikke altid lige overbevisende, men netop fordi mange af undersøgelserne er blevet udført på patienter med ringe eller ukendt sygdomsaktivitet, er det muligt at resultaterne underestimerer den potentielle effekt der kan opnås ved systemisk

behandling af recidiverende eller hurtigt progredierende marginal parodontitis.

Der er i dag ingen information om den relative effekt af de forskellige typer antibiotika ved behandlingen af marginal parodontitis. Tilsyneladende varierer forekomsten af de forskellige patogene bakterier hos forskellige patienter. Desuden varierer sensitiviteten af de forskellige patogener over for de forskellige antibiotika, hvilket gør valg af antibiotikum meget kompliceret. Medmindre der er tale om en parodontal monoinfektion, viser undersøgelserne at det sjældent er muligt med antibiotikumbehandling at eliminere den patogene flora fuldstændigt. I overensstemmelse hermed viser mange patienter begyndende fæstetab igen nogle mdr. efter at behandlingen med antibiotika er afsluttet. Kun hos få patienter standser sygdommen helt.

En del af de kliniske undersøgelser har omfattet mikrobiologiske undersøgelser før behandlingen med antibiotika. Det har således været diskuteret meget om der altid bør foreligge en mikrobiologisk udredning af den subgingivale mikroflora inden valget af antibiotikum til behandling af parodontitis. De foreliggende undersøgelser har imidlertid ikke besvaret dette spørgsmål entydigt, og det synes forsvarligt at foretage et individuelt valg på grundlag af kliniske oplysninger hos patienter med et karakteristisk sygdomsbillede. Hos patienter der af den ene eller den anden grund har fået antibiotika mange gange tidligere, hos patienter med manglende effekt af antibiotika som led i parodontalbehandling eller hos patienter med et atypisk klinisk sygdomsbillede, må det derimod altid være et krav at valget foregår på basis af en mikrobiologisk undersøgelse og resistensbestemmelse over for forskellige præparater.

Lokal antibiotikumbehandling

Effekten af at anvende et antibiotikumpræparat lokalt ved behandling af marginal parodontitis afhænger af præparatets evne til at afgive antibiotikum til bunden af pochen i en baktericid eller bakteriostatisk koncentration. Også evnen til at afgive antibakterium over tilstrækkeligt lang tid er væsentlig for at sikre et effektivt resultat (1). Selvom udskillelsen af pochevæske kun er på ca. 20 µl/time, er det beregnet at i 5 mm dybe pocher udskiftes pocheindholdet ca. 40 gange i timen, hvilket betyder at et opløst stof der anbringes i pochen, kun når at have kontakt med pochens indhold i meget begrænset tid. Disse betingelser forklarer at skylning af pocher med et antibiotikum ikke har vist nogen antibakteriel effekt af betydning, hvad enten det blev anvendt i forbindelse med mekanisk rensning af rødoverflader eller alene. Skylning af pocher har derfor heller ikke vist nogen forbedring af pochedybden eller fæsteniveauet (25).

Præparater til lokalbehandling af parodontale pocher med antibiotika har været under udvikling siden slutningen af 1970'erne (26). I den forløbne tid er depotsystemer udviklet til at opretholde en høj koncentration af antibiotikum i pochevæskens i længere tid. Inden for de senere år er sådanne depotpræparater blevet godkendt, både i udlandet og herhjemme, til brug i praksis. De præparater som indtil nu er udviklet til lokalanvendelse i parodontale pocher, indeholder enten metronidazol eller et af tetracyclinerne: Tetracyclinhydroklorid, doxycyclin, minocyclin eller metronidazol.

De bedst undersøgte præparater indeholdende et antibiotikum til lokalbehandling af parodontale pocher fremgår af Tabel 2. Fibrene med tetracyclin (Actisite) anvendes på den måde at de pakkes ned i pochen som fyldes næsten op, hvorefter denne forsegles med cyanoacrylat. Herved opretholdes en høj koncentration af tetracyclin i pochen i længere tid. Fibrene, der ikke er resorbérbare, skal fjernes efter 10 dage. De øvrige præparater sprøjtes ned i pocherne, hvor de stivner og derefter resorberes og derfor ikke kræver et nyt besøg for at blive fjernet. I de kliniske undersøgelser der foreligger med de tre præparater, har behandlingen imidlertid været gentaget 1-3 gange med kortere mellemrum. Metronidazol dental gel (Elyzol) og minocyclin dental gel (Dentomycin) giver en forhøjet koncentration af de respektive farmaka i pochen i ca. 24 timer, i hvilken periode der foregår en eksponentiel afgivelse af stoffet, mens doxycyclin polymeren (Atridox) opretholder en høj koncentration af doxycyclin i en længere periode (26). Kun Actisite fibrene og Elyzol Dental Gel forhandles i Danmark i dag.

Som eneste behandling har alle præparater vist evne til at bedre den parodontale tilstand over en kortere periode. Effekten af denne behandling sammenlignet med depuration af rodoverflader har derimod ikke vist signifikante kliniske for-

skelle. En behandling af marginal parodontitis uden rensning af rodoverfladerne synes imidlertid af ovenfor omtalte grunde ikke særligt relevant. Da der altid er bivirkninger ved anvendelse af antibiotika, er det væsentligste i hvor høj grad en supplerende af den konventionelle parodontalbehandling er i stand til at kontrollere infektionen bedre end tandrensning af rodoverfladen alene. En sådan kombinationsbehandling indgår desværre kun i nogle af de foreliggende undersøgelser over lokalbehandling med antibiotika.

I Tabel 3 ses reduktion i pochedybde og fæstegevinst opnået i nogle større undersøgelser af lokalbehandling med fire forskellige antibiotikumpræparater. Anvendelse af minocyclin gel er undersøgt på patienter med voksen marginal parodontitis efter tre mdr. Der blev ikke fundet signifikant forskel i pochereduktion eller fæstegevinst efter depuration suppleret med minocyclin gel fire gange sammenlignet med depuration alene (27). I en undersøgelse (Tabel 3) hvor der blev anvendt tetracyclin fibre, behandlede lokalisationer der ikke havde responderet på depuration og rodafglætning hos patienter i vedligeholdelsesbehandling. Efter seks mdr. observeredes en større pochereduktion ved kombinationsbehandlingen end efter depuration alene (1,81 mm versus 1,08 mm) og et øget klinisk fæste (1,56 mm versus 1,08 mm) (28). Fem år senere blev 26 af patienterne undersøgt igen, og da var der ikke nogen forskel på resultatet af behandlingerne (29). I en mindre undersøgelse er der opnået lidt større pochereduktion og fæstegevinst end i den netop refererede undersøgelse (29) på patienter med refraktære lokalisationer efter seks mdr. (30), mens der i en større undersøgelse på 122 patienter med voksen parodontitis ikke blev vist forskel (31). Effekten af depuration sammenlignet med depuration og behandling med tetracyclin fibre er undersøgt ved furkaturer på molarer hos patienter i vedligeholdelsesbehandling. Efter tre mdr. var

Tabel 2. Antibiotikumdepotpræparater til lokal anvendelse i parodontale pocher.

Præparat	Sammensætning	Resorbérbare (tid)
Tetracyclin fibre x)	Ethylene vinyl acetate, tetracyclin (25%)	Nej
Doxycyclin polymer +)	Doxycyclin hyclate (8,5%)	Ja (27 dage)
Minocyclin dental gel ▽)	Minocyclin (2%) lipid gel	Ja (1 dag)
Metronidazol dental gel △)	Sesamolie, metronidazol (25%)	Ja (1 dag)

x) Actisite, ALZA Corporation, Palo Alto, CA, USA

+) Atridox, Atrix Laboratories, Fort Collins, CO, USA

▽) Dentomycin, Cyanamid International, Wayne, NJ, USA

△) Elyzol, Dumex, Copenhagen, Denmark

Tabel 3. Reduktion i pochedybde og klinisk fæstegevinst i større kliniske undersøgelser over lokalbehandling af marginal parodontitis med antibiotika.

Præparat	Parodontitis kategori	Antal patienter	Observationsperiode	Pochereduktion			Fæstegevinst			
				Lokalt antibiotikum	Depuration	Lokalt antibiotikum + depuration	Lokalt antibiotikum	Depuration	Lokalt antibiotikum + depuration	
Tetracyclin-fibre (28)	Vedligeholdelse Refraktære pocher	105	x6 mdr.	□	1,08 mm	1,81 mm	□	1,08 mm	1,56 mm	
Doxycyclin polymer (33)	Voksen parodontitis	Study 1	375	9 mdr.	1,1 mm	0,9 mm	□	0,8 mm	0,7 mm	□
		Study 2	383	9 mdr.	1,3 mm	1,3 mm	□	0,8 mm	0,9 mm	□
Minocyclin gel (27)	Voksen parodontitis	90	3 mdr.	□	1,4 mm	1,7 mm	□	0,8 mm	0,8 mm	
Metronidazol gel (34)	Voksen parodontitis	206	6 mdr.	1,3 mm	1,5 mm	□	□	□	□	
Metronidazol gel (35)	Vedligeholdelse	56	6 mdr.	1,6 mm	1,6 mm	□	0,7 mm	0,5 mm	□	

□ Ingen data

procenten af furkaturer med blødende pocher reduceret mest og pochereduktionen størst i tetracyclingruppen, men efter seks mdr. var der ingen forskel på de to behandlinger (32).

I undersøgelserne (Tabel 3) med doxycyclin polymer (33) og med metronidazol (34,35) har effekten på pochedybden og fæstegevinsten kun været undersøgt efter lokal anvendelse af antibiotikum uden depuration og depuration alene. En sam-

menligning af disse behandlinger har ikke vist nogen forskel på effekten i parodontiet.

I en nyere klinisk undersøgelse (Tabel 4) er effekten af tre kommercielt tilgængelige antibiotikumpræparater til lokalbehandling af marginal parodontitis blevet sammenlignet (36). I undersøgelsen blev effekten af depuration alene sammenlignet med depuration i kombination med 25% tetra-

Tabel 4. Reduktion i pochedybde ($\bar{x} \pm SE$) og klinisk fæstegevinst ($\bar{x} \pm SE$) i en sammenlignende undersøgelse af tre antibiotikapræparater til lokalbehandling seks måneder efter behandling af pocher med recidiverende sygdom. (Kinane & Radvar 1999 (36)).

Behandlingsgruppe	Antal patienter	Pochedybde ved start	Pochereduktion efter 6 mdr.	Fæstegevinst efter 6 mdr.
Depuration alene	20	5,480 ± 0,175	0,711 ± 0,188	0,537 ± 0,143
Depuration + tetracyclinfibre	19	5,402 ± 0,141	1,380* ± 0,166	0,687 ± 0,138
Depuration + minocyclin gel	21	5,581 ± 0,148	1,102 ± 0,159	0,573 ± 0,109
Depuration + metronidazol gel	19	5,506 ± 0,152	0,929 ± 0,196	0,541 ± 0,214

* Depuration versus depuration + tetracyclinfibre (P = 0,008)

cyclin fibre (Actisite), 2% minocyclin gel (Dentomycin) eller 25% metronidazol gel (Elyzol). I undersøgelsen indgik 79 patienter med voksen parodontitis som inddeltes i fire grupper; alle havde mindst fire tænder med pochedybder ≥ 5 mm med blødning ved pochemåling efter at der var foretaget depuration. Efter seks mdr. var der signifikant større pochereduktion efter depuration i kombination med tetracyclin sammenlignet med depuration alene ($1,380 \pm 0,166$ versus $0,711 \pm 0,188$), mens der ikke var signifikant forskel i pochereduktionen ved depuration og de to øvrige præparater sammenlignet med depuration alene. Der var heller ikke forskel i fæstegevinsten på nogen af de fire grupper.

Da rensning af rodoverflader i de fleste tilfælde er effektiv ved behandling af voksen parodontitis, er det vanskeligt at retfærdiggøre en supplerende lokal administration med antibiotikum, medmindre der med sikkerhed kan opnås et bedre klinisk resultat. De kliniske undersøgelser der foreligger i dag, har ikke været i stand til at vise et overbevisende bedre behandlingsresultat, heller ikke efter gentagne applikationer med præparaterne. Lokalbehandling med antibiotika som supplement til konventionel behandling bør derfor kun anvendes på de få patienter hvor enkelte lokalisationer har responderet dårligt på gentagne depurationer, og hvor der samtidigt er en god mundhygiejne. Der er imidlertid ingen dokumentation for at lokalbehandling med antibiotikum vil bedre den kliniske effekt i disse situationer.

Akut nekrotiserende gingivitis/parodontitis

Depuration og efterfølgende plakkontrol er kendt for at være en meget effektiv behandling af akut nekrotiserende gingivitis/parodontitis (ANG/P). Hos patienter med omfattende nekroser i parodontiet og patienter med almenlidelser kan effekten af denne behandling blive mere effektiv ved supplerende med et antibiotikum, hvilket er meget vigtigt for at undgå større vævsdefekter i parodontiet. Oprindeligt anvendtes phenoxymethylpenicillin til behandling af ANG/P, mens behandling med metronidazol blev introduceret i 1965 (37). I en sammenlignende undersøgelse på 100 patienter med ANG/P blev der ikke vist nogen forskel i helingen af sygdommen hos dem der havde fået suppleret behandlingen med systemisk phenoxymethylpenicillin, og dem der havde fået suppleret behandlingen med metronidazol (38). Hos patienter som ikke havde responderet på lokalbehandling, forsvandt smerterne i løbet af få timer, og de heled hurtigt efter administration af metronidazol, samtidig med at der var en markant reduktion af anaerobe bakterier i ulcerationerne (39). På patienter med almensygdom som fx hiv-infektion har metronidazol vist sig meget effektivt over for ANG/P (40). Da metronidazol er et antibiotikum der ikke anvendes så ofte til behandling af andre

sygdomme, da det kun udvikler få resistente bakterier, og da det yderst sjældent forårsager allergiske reaktioner, bør det foretrækkes frem for penicillin ved behandling af ANG/P, især hos patienter der i forvejen ofte behandles med antibiotika for andre lidelser.

English summary

Antibiotic treatment of diseases of the marginal periodontium

Use of antibiotics in periodontal therapy may be indicated for prophylactic reasons, or as a supplement to conventional treatment of acute periodontal infections and of some of the rapidly progressive forms of periodontal disease. A literature review shows that systemic antibiotic therapy may only benefit periodontitis patients who are refractory to conventional mechanical periodontal treatment. There is no information on the relative efficacy of the various antibiotics in treatment of periodontal disease. Microbiological analysis of the subgingival flora before selection of antibiotics might in some patients increase the effect of the treatment. Delivery devices for local antibiotic treatment of periodontitis have been developed. The present studies have not been able to show a convincingly better clinical effect by combining scaling and root planing with local antibiotic treatment.

Litteratur

1. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontology* 2000 1994; 5: 142-68.
2. Mombelli AW, van Winkelhoff AJ. The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors. *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*. Berlin: Quintessenz Verlag; 1996. p. 38-77.
3. The American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in periodontics. Position paper. *J Periodontol* 1996; 67: 831-8.
4. Seymour RA, Heasman PA. Tetracyclines in the management of periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 22-35.
5. Fiehn N-E, Westergaard J. Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 219-22.
6. Larsen T. Occurrence of doxycycline resistant bacteria in the oral cavity after local administration of doxycycline. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 89-95.
7. Greenstein G. Clinical significance of bacterial resistance to tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol* 1995; 66: 925-32.
8. Haffajee AD, Dibart S, Kent Jr RL, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 618-27.
9. Rams TE, Keyes PH. A rationale for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. *J Am Dent Assoc* 1983; 107: 37-41.
10. McCulloch CAG, Birek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkarni G.

- Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-22.
11. Fiehn N-E, Westergaard J. Effekten af supplerende doxycyclinbehandling af unge voksne med tilbagevendende marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 1991; 95: 650-5.
 12. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 465-86.
 13. Greenstein G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 1-15.
 14. van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 52-7.
 15. Larsen T, Fiehn N-E. Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 254-9.
 16. Söder P-O, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engström P-E, Rubin B, et al. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol* 1990; 61: 281-8.
 17. Gusberti FA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 353-9.
 18. Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 103-12.
 19. Loesche WJ, Giordano J, Soehren S, Hutchinson R, Rau CF, Walsh L, et al. Nonsurgical treatment of patients with periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 533-43.
 20. Elter JR, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis. *J Periodont Res* 1997; 32: 487-96.
 21. Gordon J, Walker C, Hovliaras C, Socransky S. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. *J Periodontol* 1990; 61: 686-91.
 22. Magnusson I, Low SB, McArthur WP, Marks RG, Walker CB, Maruniak J, et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 628-37.
 23. Pavicic MJAMP, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RWR, de Graaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 107-12.
 24. Tinoco EMB, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT, et al. Clinical and microbiologic effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998; 69: 1355-63.
 25. Tonetti MS. The topical use of antibiotics in periodontal pockets. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors. *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*. Berlin: Quintessenz; 1996. p. 78-109.
 26. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: A comprehensive review. *J Periodontol* 1998; 69: 507-20.
 27. van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaeillie A, et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol* 1993; 64: 637-44.
 28. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multicenter evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: Clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 685-91.
 29. Wilson Jr TG, McGuire MK, Greenstein G, Nunn M. Tetracycline fibers plus scaling and root planing versus scaling and root planing alone: Similar results after 5 years. *J Periodontol* 1997; 68: 1029-32.
 30. Vandekerckhove BNA, Quirynen M, van Steenberghe D. The use of tetracycline-containing controlled-release fibers in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68: 353-61.
 31. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: Clinical response. *J Periodontol* 1995; 66: 692-9.
 32. Tonetti MS, Cortellini P, Carnevale G, Cattabriga M, de Sanctis M, Pini Prato GP. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 728-36.
 33. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 490-503.
 34. Ainamo J, Lie T, Ellingsen BH, Hansen BF, Johansson L-Å, Karring T, et al. Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 723-29.
 35. Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmüller W, Bernimoulin J-P. Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol* 1998; 69: 1148-54.
 36. Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999; 70: 1-7.
 37. Shinn DLS, Squires S, McFadzean JA. The treatment of Vincent's disease with metronidazole. *Dent Practit* 1965; 15: 275-80.
 38. Stephen KW, McLatchie MF, Mason DK, Noble HW, Stevenson DM. Treatment of acute ulcerative gingivitis (Vincent's type). *Br Dent J* 1966; 121: 313-22.
 39. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982; 53: 223-30.
 40. Holmstrup P, Westergaard J. Periodontal diseases in HIV-infected patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 270-80.

Forfatter

Jytte Westergaard, lektor, tandlæge ph.d.

Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet