

Eksamen ved

Københavns Universitet i

Eksamen i parodontologi

Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

19. juni 2013

Eksamensnummer: 9

## Essayopgave

### Patienttilfælde:

Patienten er en 11-årig dreng som henvises for behandling af Juvenil Parodontitis.

Patienten og hans forældre er ikke vidende om, at han fejler noget systemisk. Pt. har dog tidligere haft recidiverende bylder på arme og ben og er i flere år behandlet jævnlige med antibiotikum. Mundhygiejnen er moderat, da der ses tynde mængder plak på mange tandflader og supragingival calculus. Gingiva bløder kraftigt ved sondering og pochemåling.

Klinisk foto, røntgenbilleder, pochediagram samt mikrobiologisk identifikation og resistensbestemmelse er vedlagt som bilag A og B.

- Redegør for hvilke yderligere informationer du ønsker.

Tilbøjeligheden til at udvikle marginal parodontitis afhænger af diverse faktorer heriblandt: livsstilsfaktorer, genetik og medicinske sygdomme.

Det som er alarmerende ved denne patient er hans alder sat i relation til den type og art af knoglesvind og vævsdestruktion der har udviklet sig. Tilbøjeligheden til så stor vævsdestruktion afviger fra individ til individ, da man hos nogle børn/unge ser større mængder plak sup- såvel som subgingivalt, uden at selve værtsresponsen er særlig aktivt. I kontrast til andre med få mængder plak manifestere sig ved en aggressiv udvikling af marginal parodontitis (MP), som er kendetegnet ved at debutere i en tidlig alder, knoglesvind af den intraossøse karakter eller skålformede defekter, moderat inflammation, robust serumantistof respons samt ringe korrelation mellem de ætiologiske sygdomsfaktorer og sygdomsprogression. Dette er et paradoks indenfor feltet og en provokation for vores almene viden og behandling af MP.

De informationer som er værdifulde er:

### **Etnicitet:**

Patienter fra nordvest Afrika og nogle afroamerikanere kan have en bestemt serotype af A.A (JP2-klon/serotype b), der producerer særlige virulensfaktorer, der er vævsskadelige, især

leukotoksin produktionen, som er 10-20 gange forhøjet. Smittevejene kan være foregået både vertikalt og/eller horisontalt.

**Opholdelsessted:**

Opholder patienten sig i anderledes arealer fx infektionsmedicinske afsnit på hospitaler eller andre steder, hvor der er risiko for bakterielt smitte.

**Andre medicinske sygdomme:**

type-1 eller 2 diabetes, neutrocytopeni, leukocytdfejekter, HIV, syndromer, medfødte hjertefejl(skål vides inden behandling) mfl.

Ved Diabetes kan der observeres flere dybe pocher, øget fæstetab, knoglesvind, prævalens af aggressiv MP stiger, nedsat sårheling, som medføre øget progressionshastighed af MP. Dette skyldes formentlig en mitokondriel overproduktion af reaktive frie iltradikaler, som medføre øget frivelse af proinflammatoriske cytokiner(IL-1, IL-6 og TNF) og vaskulære senkomplikationer. Desuden øges produktionen af AGE(advanced glycation endproducts) samt ekspresionen af RAGE(receptor advanced glycation endproducts). Som et respons på AGE/RAGE kompleksaktivering sker der en ændring af makrofagerne og monocytternes fænotype. Disse fagocytter bliver mere følsomme overfor stimuli af de proinflammatoriske cytokiner grundet øget transkription af gener kodende for IL-1, IL-6 og TNF samtidig øges frigivelsen af prostaglandin(PGE<sub>2</sub>), hvilket samlet set udmønter sig i øget vævsdestruktion. Hæmningen af RAGE har i studier vist at medføre øget kollagensyntese og øget sårheling, hvilket understøtter belægget.

Den anden fænotypiske ændring medfører en nedsat uddifferentiering af monocytter til makrofager, hvilket hæmmer sårheling og er herved prædisponerende for vævsdestruktion. Ydermere påvirkes de neutrofile granulocytter(NG) ved nedsat migration, kemotaksi, baktericiditet, forsinket apoptose og ændret adhæsionsmønster. Bindevævskomponenterne heriblandt kollagen reduceres sammen med fibroblasterne. Vaskulært, bliver endotelcellernes basalmembran tykkere, hvilket medføre nedsat oxygen tilførsel, antistoffer, metabolitudskillelse samt tilførsel af leukocytter heriblandt PMN, makrofager og T-lymfocytter. Desuden kan der forekomme øget mængder af capcytophaga arter. Der er dog

stadig uenighed om mængden af *P. gingivalis*, *p. intermedia*, *t. denticola* og *forsythia* er mere tilstede eller ej.

#### Immunsupprimerende tilstande:

HIV- ses nedsat CD4 celler, hvilket medføre en svækkelse af det uspecifikke forsvar samt de neutrofile granulocytter og hermed øget risiko for vævsdestruktion. Generelt er immunforsvaret kompromitteret og er mere vulnerable overfor bakteriel invasion. Der kan forekomme sårddannelser og erythematøst gingiva.

Syndrom(papilon levre og Downs syndrom) pga. nedsat immunforvar.

Leukæmi- nedsat immunforsvar.

Der er desværre ikke tid til at gennemgå samtlige af sygdommene detaljeret.

#### **AB behandlingsvarigheden**

Det er mærkværdige er at lægen har administreret antibiotika med høj frekvens i en årrække på trods af recidiverende bylder på arme og ben igennem i flere år, hvilket kunne tyde på at AB ikke har været bredspektret nok eller at behandlingsvarigheden har været for kort hver gang. Risikoen for resistensudvikling stiger, jo flere gange man administrere med et antibiotikum som enten ikke har det nødvendige spektrum og virkningsvarighed. Superinfektion og generel systemiske bivirkninger er andre ting man skal have med i sine overvejelser for videreudredning af måske andre problemer. Hos denne patient er der i øvrigt indikation for mikrobiologisk prøveudtagning, da han har været udsat for tidligere antibiotisk behandling i ikke-odontologisk regi.

#### **Familiært forekomst**

Om der forekommer noget familiært(arvelighedsdisponering).

#### **Rygning**

Usandsynligt men ikke umuligt. Effekten af rygning på MP omtales i næstsidste opg. (der ligger dog ikke studier indtil videre vedr. passiv rygning og MP)

**Vægt og taljemål** jf. Metabolisk syndrom og risiko for insulinresistens og udvikling af diabetes.

## Debut

50 % af alle juvenile parodontitis patienter har haft parodontitis præpubertalis med affektion af det temporære tandsæt.

Juvenil og præbuertal parodontitis er aggressive parodontitis former, hvor defekterne identificeres som værende lokaliserede. Ved juvenil parodontitis afficeres typisk 1. molarene og incisiverne og maks. 2 andre tænder ud over de førnævnte. Prævalensen i Danmark er lav svt. 0,04-0,1 % mens den i nordvestafrikanske lande som fx Marokko er på 10-15 %, hvorfor ekstra opmærksomhed er knyttet til patienter fra det område. Sokransky inddeler bakterierne i forskellige komplekser, alt efter hvordan de samarbejder og hvilke egenskaber de har. Det gule kompleks indebærer de gram positive bakterier( ex. orale streptokokker) som har til funktion af adhærere og kolonisere, og herved danner disse bakterier grobund for forsat sygdomsprogression. Herefter følger de grønne og violette komplekser, som også er tilstede ved inflammation. Derefter kommer det orange og røde kompleks, som er karakteristiske ved parodontal nedbrydning og forbindes ofte med marginal parodontitis idet, mængden af arter stammende fra disse komplekser stiger i takt med øget pochedybder, mens det gule kompleks forebliver næsten konstant i hele pochen. Værd at nævne er at disse bakterier allerede findes i vores orale mikroflora, hvorfor infektionen er opportunistisk(endogen). De kan kommunikere sammen (quorum sensing) og udveksle genetiske arvemateriale indbyrdes, hvilket er gunstigt for deres overlevelse. I en kategori for sig befinder A.A sig, som normalvis ikke er en del af mikrofloraen, men som skyldes en eksogen infektion og kan ses hos juvenil parodontitis.

- Analysér resultatet af den mikrobiologiske identifikation samt resistensbestemmelse og diskuter om billedet afviger fra, hvad du ville forvente.

Billedet afviger fra det jeg ville forvente, idet forekomsten af A.A ofte er associeret med juvenil parodontitis(90% i risikosites findes A.a). På den anden side forekommer der gram negative bakterier heriblandt fusobakterier og spirokætere. Disse arter findes allerede i vores mikroflora, dog absolut ikke i de mængder, hvilket formodentlig skyldes den insufficente administration af antibiotika. Nyere studier viser at selvom, der er en overflod af gram negative bakterier i den parodontale poche, forekommer der til stadighed

nogle ikke-dyrkbare gram positive bakterier, men disse synes heller ikke at være hovedårsagen bag denne patients parodontale sygdomsprogression. De lave mængder af prevotella arter har formentlig heller ikke den store betydning. Ud fra resistensbestemmelsen ses at amoxicillin + clavulansyre har den største hæmningszone på 33 mm. Da Amoxicillin virker bakteriocid overfor gram positive kokker og stave samt gram negative diplokokker og visse stave, må man sige den rammer mikrofloraen bredt, som det afspejles af hæmningszonen. Man skal huske at behandle så smalt og sufficient med AB som muligt. Amoxicillin + clavulansyre kan betragtes som overbehandling, idet den også påvirker normalfloraen. Administration af doxycyclin vil være som at hælde benzin på bålet, da den er meget bredspektret og forskyder mikrofloraen yderligere i ugunstig retning på trods af en hæmningszone på 29 mm. Tetracykliner er kendt for at kunne øge risikoen for at udvikle resistens og bruges oftest kun til at få en antiinflammatorisk effekt. Metronidazol (påvirker bakteriernes nukleinsyresyntese → bakteriocid effekt), som virker næsten udelukkende på kræsne gram negative anaerobe bakterier vil være at foretrække. Den har en hæmningszone på 0 mm og påvirker ikke restfloraen. Hvis A.A var tilstede ville det være oplagt at anvende amoxicillin + metronidazol, da der kan opnås en synergistisk effekt på A.A eller hvis *P. gingivalis* var tilstede ved baseline.

- **Opstil og diskuter en overordnet behandlingsplan for patienten.**

Da Pt. har aggressiv parodontitis er der indikation for at supplere deputation, rodafglatningen og det udvidede parodontale behandling med antibiotisk behandling.

AB har vist statistisk signifikans til at kunne øge fæstegevinsten ved MP, hvis det bliver brugt som et supplement, især ved aggressiv parodontitis. Desuden er der også statistisk signifikans for fæstegevinst ved AB suppleret til deputation og rodafglatning, mens den er på grænsen til statistisk signifikans ved kirurgisk parodontalbehandling og deputation.

Ifl. Skolens retningslinjer ville jeg vælge min behandlingsplanlægning ud fra behandlingsplan 1, da den er særligt egnet til patienter med lokaliserede parodontale defekter.

- Kort hygiejnefase: 0-4 uger, med sufficient deputation og streng plakkontrol.
- Kontrol af mundhygiejne. Formålet er at dæmpe inflammationen i mundhulen generelt for at få bedre udbytte af den kirurgiske behandling.
- Under forudsætning af at den orale hygiejne er god, inddrages det kirurgiske aspekt i planen.
- Den kirurgiske planlægning:  
Indikationerne for lapoperation er: intraossøse defekter, alvorlige furkaturinvolveringer, pocher over på 6 mm eller over, smal keratiniseret zone af gingiva samt områder hvor overblikket er kompromitteret. Jeg ville starte med det mest kritiske sted i tandsættet, hvilket

i sig selv er svært at afgøre. Men UK front regionen ville være den første destination for udvidet parodontal behandling. Inden da skal 2,1-1 fiskeres med plast, pga. løsningsgrader på 2 og 3. Herefter OK molarregion i højre eller venstre region(mulighed for aflastningsnit ved 1. molarene, da 7+7 ikke er tilstede endnu) og i undermundens højre og venstre molar region. Slutteligt kunne man inddrage OK front regionen. Yderligere tandmobilitet forventes efter endt kirurgisk parodontal behandling. Jeg forventer ikke en stor alveolenydannelse i den frontale region, da knoglesvindet er af supraalveolær art, dog er der klare intraossøse defekter ved distalt 4+, mesialt +6, -6 mesialt især.

Et andet aspekt der hele tiden skal tages hensyn til er patientens alder. Det er en invasiv og fysisk såvel som psykisk stor belastning for en så ung pt. At gennemgå så mange kirurgiske operationer, hvorfor det kunne blive nødvendigt med både angstdæmpende medicin(diazepam) og generel anæstesi.

Alt kirurgi skal være afsluttet inden 8 dage og pt. Skal forsætte med AB 5 dage efter sidste operation.

- Klorhexidin kur indtil pt. Har mulighed for at holde munden rent uden(ca. 0-4uger).
- AB administration i form af: 500 mg Metronidazol 3 x dgl. I 8 dage, for børn under 10 år eller <40 kg , 50mg/kg legemsvægt, 3 x dgl. I 8 dage.
- Hyppige kontrolintervaller med fokus på renholdelse. Der forventes få eller ingen plak, nedsat blødning ved sondering(BOP) samt andre inflammationstegn(rosa farvet gingiva, tilhæftning, chagrinering etc.)

- **Diskuter patientens prognose.**

Prognosen for patienten er dubiøs, især i UK front regionen, da der allerede ses patologiske dybe pocher, løsningsgrader på 2 og 3 samt det horisontale svind som observeres på bilag A. Dette er en risikofaktor for yderligere progression af MP og hermed risiko for eksfoliering af tænderne, som det ultimative. I og med at pt. Er så ung er der endnu større usikkerhed omkring hvorvidt patientens fremtidige compliance forholder sig, da det kræver stor selvdisciplin og hyppige kontroller af de parodontale læsioner. Pocher på 5mm siges at udgøre en risiko for tandtab med en faktor 6-8, 6mm med en faktor 10 mens 7< med faktor 38-58 gange. Det kan forventes at patienten, upåagtet af alle disse tiltag ,at miste en del tænder i fremtiden grundet den store vævsdestruktionen og sygdommens art.

## Kortsvarsopgaver

### 1. Gør rede for betydningen af intraossøse defekters morfologi på helingen klinisk og histologisk efter parodontal lapoperation.

De intraossøse defekter har generelt et større helingspotentiale end supraalveolære knogle defekter mhp. Poche-reduktion, epitelial fæste og knogledannelse. Dimensionelt siges det som regel at jo flere knoglevægge, der er tilstede, jo større er chancen for regeneration. 3-væggede knogledefekter har den bedste prognose og skæbne efterfulgt af 2-vægget og slutteligt 1-vægget knogledefekter. Smalle og dybe heler bedre end brede og lave.

Ved lapoperation tilstræbes at opnå primær heling ved at suturer interdentale papillerne sammen, hverken for hårdt (risiko for nekrose) eller for slapt (forringer den primære heling). Nødvendigt at skylle med fysiologisk saltvand under lapoperationen, for ikke at udtørre den underliggende knogle, så knoglenekrose undgås samt skylning af debris. Samtidig skal alt granulationsvæv fjernes helt apikalt, da nogle bakterier har evnen til at invadere væv (A.A, P. gingivalis og spirokætere) og hvilket også forbedrer overblikket over defekterne. Overholdelse af det aseptiske arbejdsfelt er en selvfølge.

Hvis lapoperationen er udført lege artis, forventes der histologiske forbedringer i form af tyndere og strammere kontaktepitel, som herudover er migreret længere koronalt.

- Gendannelsen af hemidesmosomer fra kontaktepitelet til rodoverfladen.
- Vaskulariseringen og angiogenesen er nedsat eller velbalanceret, medførende til lavere blodtilførsel, serumproteiner til bakterier, lavere ICT (infiltrative connective tissue) med heraf færre cellulære komponenter i form af plasmaceller, B-celler og makrofager, PMN, monocytter.
- Pocheepitelets epiteltappe, som fungerer som fysisk barrier overfor periopatogenerne forventes ligeledes reduceret i antal og størrelse.
- Knoglemetabolismen er ændret, så der ses øget osteoblastisk aktivitet i form af dannelsen af ny knogle og nedsat katabolisme.
- Fibroblasterne forsøger at reetablere et fast gingiva, der ikke er lige så fyldigt og hævet som under inflammationen, ved at danne interstitiel kollagen.



- Regeneration af parodontale ligamenter ses kun i beskedent omfang, da det kræver især tre faktorer:
  - Stabil sårheling(ingen forstyrrelse af koagelet), plads til indvækst og modning af rodhinden(som en membran sørger for) samt infektions forebyggelse(forsøg på primær heling). Dette kan opnås ved GTR eller EMD, med eller uden knogletransplantat/substitut alt afhængigt af defektens størrelse og operatørens erfaring.

## 2. Gør rede for tilrettelæggelsen af postoperativ plakkontrol i forbindelse med lapoperation og gør rede for betydningen heraf.

Plakkontrollen er væsentlig for prognosen, da det giver et fingerpeg om patientens compliance og evner til at opretholde en god mundhygiejne, som er essentielt for regeneration af knogle, reduktion af pocher, og genvindelse af epitelialt fæste. Jo mindre inflammation i hele mundhulen, jo større er sandsynlighed for optimal heling. Det er derfor vigtigt med hyppige kontroller. Behandlingen er ikke kun en midlertidig løsning, hvorfor plak kontrollen hele tiden skal være under skarpt opsyn. Studier har da også vist at kirurgiske interventioner i forbindelse med MP, kan være holdbare på lang sigt.

- ## 3. En 51-årig mand henvender sig for behandling af kronisk marginal parodontitis. Patienten ryger 15 cigaretter dgl. og er overvægtig. Han er i behandling for hypertension med $\beta$ -blokker. Desuden får han hjertemagnyl. Han har for ½ år siden fået indsat et hofteimplantat. Gør rede for dine overvejelser vedr. evt. anvendelse og administration af profylaktisk antibiotikum, herunder om du vil indhente yderligere oplysninger om patienten.

De absolutte indikationer for anvendelse af AB profylaktisk indebærer:

- Tidligere endocarditis
- Indsatte hjerteklappoteser
- Visse medfødte hjertesygdomme

- Korrigeret CHD
- Ikke-komplet-korrigeret CHD utætheder omkring proteseindsættelsen.

De relative indikationer er:

- Svær atherosclerose
- Ukontrolleret diabetes
- Cytostatika behandling
- Blodsygdomme med indflydelse på immunforsvaret
- Strålebehandling

Formålet er at forsøge at eliminere risikoen for bakteræmi, da det har vist sig at have uheldige følger bl.a. endocarditis (orale streptokokker hovedsagligt).

Ny forskning tyder også på at bakteræmi, kan forårsage inflammation af ateromatøse plakker i koronararterierne som herved bidrager til at plakken bliver ustabil, rupturerer og medfører infarkt (worst case scenario). Forner og medarbejder har bl.a. fundet elaverede værdier for IL-6 i serum efter PA-behandling hvilket kunne tyde på bakteræmi. Tonetti (2007) fandt at den endotelcellestyrede kardilation efter PA-behandling blev forbedret efter 6 måneder, hvilket kunne tyde på at MP kan medføre endotelial dysfunktion. Desuden har et nyt studie (ghorbani) vist at den Endotelcellestyret karkontraktion i koronararterierne hos rotter kan have en øget følsomhed overfor stimuli af karkontraherende substanser ved inkubering og eksponering af LPS fra *P. gingivalis*. Dette kunne tyde på at orale bakterier kan indirekte forværre IHS.

Man kunne hente oplysninger fra hans læge vedr. eventuel skift af antihypertensiva, hvis det påvirker  $Ca^{2+}$  kanalerne, da det har vist sig at kunne påvirke gingivas tilstand med øget inflammation til følge.

Ved indsættelse af et hofteimplantat er der risiko for at kroppen afstøder det fremmedlegeme, hvorfor immunsupprimerende medicin kan anvendes for at undgå dette dilemma. Dette svækker immunforsvaret, hvorfor AB behandling med fordel kan anvendes. En anden oplysning som man fordelagtigt kunne få fra lægen er, hvordan hele forløbet har været, om der har været komplikationer, afstødelse osv. Det store tobaksforbrug hjælper ikke synderligt på situationen, da det har vist sig at rygerenes neutrofile granulocytter og fagocytfunktion er nedsat, antallet er forøget i blodet, men færre vandrer mod parodontiet.

Konklusion er at det kunne være nyttigt at administrere 2 g amoxicillin per oralt 1 time præoperativt præventivt da pt (ved penicillin allergi udskiftes amoxicillin med Roxithromycin 300 mg). Tager antihypertensiva, har kardiiovaskulære problemer samt muligvis været på immunsupprimerende medicin.

#### 4. Beskriv de neutrofile granulocytters rolle i den parodontale inflammation.

De neutrofile granulocytter (NG) er en del af det innate immunforsvar og er et af de første celler, der migrerer til de parodontale væv under de tidlige stadier af MP. De fremkommer til kontaktepitelet via kemotaksi, formidlet af cytokinerne IL8, C5a og B4 og LPS fra bakteriernes antigener. IL-8 dannes af epitel, endotel og makrofager, mens C5a er en komplementfaktor og B4 af leukocytter som rekrutterer yderligere leukocytter og NG. Disse cytokiner medfører en opregulering af ECAM-1 og ELAM-1 som hjælper NG med at migrationen fra kontaktepitel til sulcus epitel.

NG har en stor andel i bakteriernes indirekte vævsdestruktion, da NG kan danne leukocyt elastase og katepsin G, som bevirker opløsning af fibronectin, laminin og kollagen typeIV- interstitiel kollagen er dog modstandsdygtig overfor disse proteaser. De har evnen til fagocytose og har intracellulære lysosomer. Efter fagocytosen frisættes 40 forskellige enzymer og ilt radikaler som medvirker til vævsdestruktionen. Herudover kan syntesen af PGE2 fra makrofagerne medføre syntesen af MMP(matrixmetallo proteiner) fra NG, der kan nedbryde samtlige af bindevævetts komponenter.