

ABSTRACT

This literature study examines the adjunctive use of antibiotics to conventional periodontal treatment. Insufficient results after conventional periodontal treatment can be complemented with metronidazole or a combination of metronidazole and amoxicillin therapy due to their major effect in combating the involved periodontal pathogens. On the other hand, use of antibiotics comes with side effects and consequences, like disturbance of the human microbiome which could give rise to development of bacterial resistance. We second the Danish guidelines regarding the use of antibiotics in periodontal treatment, which imply the advantage of using antibiotics for those patients who do not respond sufficiently to conventional therapy. Amongst them are patients with systemic or immunodeficiency diseases, as well as a prophylactic use.

RESUMÉ

I dette litteraturstudie er der blevet kigget nærmere på antibiotika og deres brug som supplement til konventionel behandling af parodontitis. Der ses, at metronidazol, og specielt en kombination af metronidazol og amoxicillin, har stor effekt på de involverede parodontale patogener, hvorfor det kan give mening at tage disse i brug ved utilstrækkelig opheling efter konventionel mekanisk depuration. Dog skal bivirkninger i forbindelse med antibiotikakur vægtes højt, da disse både indebærer forstyrrelser i patientens normalflora med gener til følge, herunder konsekvensen af mulig bakterieresistens, som kan give alvorlige problemer. Vi bakker op om de danske retningslinjer for anvendelsen af antibiotika i forbindelse med parodontitis, der benævner supplement vil være en fordel ved patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på konventionel behandling, heriblandt patienter med systemiske sygdomme eller andre immundefekte lidelser, samt ved profylaktisk anvendelse.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Abstract	1
Resumé	1
Indledning	3
Problemformulering	3
Metodeafsnit	3
Parodontiet og parodontitis	4
Parodontiets opbygning.....	4
Parodontitis.....	4
Ætiologi og risikofaktorer.....	5
Parodontitis' nye klassifikation.....	5
Behandling af parodontitis.....	6
Antibiotika	6
Parodontitis-relevante systemiske antibiotika.....	6
Antibiotika med virkning på cellevægsyntesen.....	6
Antibiotika med virkning på proteinsyntesen.....	7
Antibiotika med virkning på nukleinsyresyntesen.....	7
Bivirkninger.....	7
Bakterieresistens.....	7
Antibiotika i klinisk relevans	8
Indikation for supplerende antibiotika.....	8
Præparatvalg.....	10
Studie: Supplerende antibiotika ved parodontitis	11
Klinisk undersøgelse og behandling.....	11
Kliniske målinger og vurdering.....	12
Bivirkninger og vurdering.....	13
Diskussion af studiedesign.....	13
Andre studier	14
Det mikrobielle aspekt af antibiotikas effekt.....	14
Opdagelsen af antibiotika og følgevirkninger	16
Livsnødvendig antibiotika.....	17
Kontraindiceret anvendelse af antibiotikakur.....	18
Antibiotikas konsekvenser.....	20
Konklusion	21
Referencer	22
Bilag 1	25
Bilag 2	26

INDLEDNING

Grundet stort fokus på resistente bakterier, og dermed antibiotikabruget i odontologisk regi, har denne opgave til formål at kigge nærmere på, om belæg for brugen af disse, ifm. parodontitisbehandling, er til stede. Vi vil fokusere på, hvorvidt det er fordelagtigt at supplere den konventionelle behandling med antibiotisk kur, med interesse for det involverede patogen, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa). Desuden vil vi se nærmere på fordele og ulemper ved begge behandlinger, men især belyse konsekvenserne af kontraindiceret brug af systemiske antibiotika.

PROBLEMFORMULERING

Hvordan virker systemisk antibiotikumterapi, særdeleshed i det parodontale miljø, og i hvilket omfang kan antibiotika benyttes som supplement til den konventionelle mekaniske behandling? I forbindelse med dette, hvilke fordele og ulemper er der ved de to behandlingsformer, især mhp. resistensproblemet?

METODEAFSNIT

Dette litteraturstudie tager udgangspunkt i information fra videnskabelige artikler og lærebøger med relation til fagområdet, parodontologi. Søgmaskinen, Google, har været en nem tilgang til især starten af vores søgning, hvilket skyldes søgemaskinens evne til at fremhæve populære artikler ved blot én søgning. Ulempen ved søgningen er dog, at det er maskinen, og ikke os, der hovedsageligt udvælger de informationer, der bliver præsenterede. Søgmaskinen, PubMed, er blevet benyttet til at finde relevant litteratur, og har muliggjort en mere præcis litteratursøgning. Denne søgning har hovedsageligt været baseret på emneord relateret til vores problemformulering, som derved har givet os søgestrengene, der progressivt er blevet afgrænset vha. termer og filtre (Se bilag 1 og 2). Vi har bl.a. valgt at søge efter engelske artikler og indsnævret søgningen til at være artikler omhandlende mennesker. Inden ordet *resistens* blev gjort til et krav i søgningen, opnåedes 280 artikler, hvor noget af vores litteratur stammer fra. Herefter blev søgningen begrænset til at indeholde ordet *resistens*, da dette er essensen i vores diskussionsafsnit. Dette gav os 3 artikler, men efter screening af disse blev det vurderet, at deres indhold alligevel ikke var relevant. Ved inspiration generelt i litteratursøgningen er referencelister blevet screenet for relevant litteratur og anvendt. Foruden Google og PubMed er tilgængelige lære- og fagbøger, kliniske vejledninger og forelæsningsnoter blevet benyttet. Vi har yderligere fundet inspiration i den anbefalede litteratur på vores studieportal, Absalon.

PARODONTIET OG PARODONTITIS

PARODONTIETS OPBYGNING

Parodontiet består af følgende fire tandomsluttende væv; gingiva, parodontalligament, rodcement og alveoleknoglen. Disse har til formål at hæfte tanden til kæbens knoglevæv. Gingiva dækker alveoleknoglen og tændernes cervikale del. Ved sunde forhold er den frie gingiva placeret omkring 1,5-2 mm koronalt for emalje-cement-grænsen (1).

PARODONTITIS

Parodontitis er en prævalent multifaktoriel inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv, der forårsager parodontal vævsdestruktion. Inflammationen i støttevævet er induceret af plak (2). Der er generel konsensus om, at forskydninger i sammensætningen af mikrofloraen er årsag til parodontitis. Dette er beskrevet som den økologiske plakhypotese, der er blevet anerkendt som den mest korrekte, modsat de forhenværende, specifikke- og uspecifikke plakhypoteser. Under sunde forhold vil den gingivale poche tilnærmelsesvis være fri for bakterier, idet gingival ekssudat renses lommen for bakterier. Ekssudatet forhindrer bakterier i at kolonisere nede i den gingivale poche, men ved insufficient mundhygiejne ses typisk en akkumulation af mikroorganismer, først langs, og derefter under den marginale gingiva. Dette vil føre til inflammation i det parodontale væv, som vil resultere i et øget flow af gingival ekssudat. Dette ekssudat indeholder vigtige vækstfaktorer for kræsne og overvejende gram-negative stave, der får mulighed for en opformering i den nu subgingivale plak. I det subgingivale miljø vil der gradvist udvikles et øget anaerobt miljø, hvorved den subgingivale biofilm ligeledes gradvis bliver mere kompleks, hvor der forekommer dominans af anaerobe, kræsne, ofte gram-negative bakterier. Denne økologiske forskydning vil resultere i sygdomsudvikling (1) (3). Sygdommen kan manifestere sig klinisk som blødning, pus, dybe tandkødsломmer og generelt ødem af tandkødet. Løsning af afficerede tænder er en mulighed samt tandtab ved ingen eller dårlig behandling (4).

ÆTIOLOGI OG RISIKOFAKTORER

Den primære ætiologiske faktor for parodontitis anses som værende bakterier i dental plak, hvorfor dårlig mundhygiejne er kilden til initiering af sygdommen. Bakterierne besidder såkaldte virulensfaktorer, som er deres evne til at fremkalde sygdom. Disse egenskaber er en del af deres medvirken til parodontitis. Virulensfaktorerne indbefatter evnen til kolonisation, multiplikation, invasion og unddragelse af værtsforsvaret, samt direkte og indirekte vævsdestruktion. Bakterierne i den subgingivale plak blev i 1998 inddelt i forskellige komplekser ud fra forekomst og indbyrdes relation. Det gule kompleks indbefatter de første koloniserende bakterier af tandoverflader og er domineret af orale streptokokker. Derefter kommer bakterierne fra det violette og grønne kompleks, efterfulgt af det orange kompleks og slutteligt det røde kompleks. Bakterier fra det orange kompleks, og i særdeleshed det røde kompleks samt *Aa* er påvist i høj grad at besidde virulensfaktorerne og er typisk associeret med udviklingen af aggressiv parodontitis. En dominans af bakterier fra de gule, violette og grønne komplekser er dog generelt associeret med et sundt parodontalt miljø. Det skal dog nævnes, at selv bakterier, der ikke direkte skader vævet, danner grundlag for senere kolonisering af mere skadelige bakterier (5).

Udover plak som primær årsag, findes samtidig andre ætiologiske faktorer såsom alder og genetisk sammensætning, som ikke er modificérbare. Tidligere opfattedes parodontitis som et resultat af aldring, men et nyere synspunkt tager udgangspunkt i, at alderseffekten er et udtryk for den akkumulerede effekt over tid. I forhold til de genetiske forhold, kan disse give anledning til en række systemiske sygdomme (Marfan- og Down syndrom), hvor nogle mener, at denne systemiske prædisposition accelererer sygdomsprocessen. Andre anerkendte, men modificérbare faktorer, indebærer diabetes, rygning samt formodede parodontale patogener såsom *Aa* (6) (7).

PARODONTITIS' NYE KLASSIFIKATION

En ny klassifikation af de tidligere overordnede parodontitisdiagnoser (samt gingivitis) blev tilkendegivet i år 2017. Indtil da har tandfaglige sundhedspersoner verden over benyttet ældre klassifikationer, hvor den seneste inkluderede følgende overordnede diagnoser; Kronisk, aggressiv og nekrotiserende parodontitis. De nuværende overordnede diagnoser benævnes *parodontitis*, som i øvrigt indebærer kronisk og aggressiv parodontitis fra tidligere klassifikation, *nekrotiserende parodontitis* og *parodontitis som direkte manifestation af systemiske sygdomme* (8) (4).

BEHANDLING AF PARODONTITIS

Den primære ætiologiske faktor for parodontitis er som nævnt mikrobiel plak. Fjernelsen af denne, samt dens senere stadier i form af calculus, er derfor prioriteret højt, idet kilden, frem for symptomerne, forsøges elimineret. Dette er en god og veldokumenteret tilgang til bekæmpelsen af de uønskede patogener, hvor risici og bivirkninger er minimale. Fjernelsen af bløde og hårde belægnings defineres samlet som depuration, herunder både sup- og supragingivalt. Til depuration bruges håndinstrumenter og ultralydsinstrumenter, hvor den førstnævnte metode har de bedste taktile egenskaber. Begge typer har deres egne stærke og svage punkter. Ovenstående er den konventionelle behandling af parodontitis, som er velkendt og effektiv, men man vil ikke altid kunne opnå et ønsket resultat alene ved depuration, hvorfor systemisk antibiotikabehandling kan komme i betragtning (1) (3).

ANTIBIOTIKA

Antibiotika er antimikrobielle agenter, der virker bakteriostatiske eller baktericide. Disse inddeles i forskellige stofgrupper afhængig af deres virkningsmekanisme. Virkningsspektrum er en parameter, der beskriver hvor bred en vifte af bakterier det pågældende antibiotikum virker mod. Således kan antibiotika inddeles i henholdsvis bred- og smalspektrede. På celleniveau kan antibiotikas virkningsmekanismer inddeles gennem følgende angrebepunkter på bakterien; cellevægs-, protein- eller nukleinsyresyntesen (9).

PARODONTITIS-RELEVANTE SYSTEMISKE ANTIBIOTIKA

ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ CELLEVÆGSYNTESSEN

Penicilliner og cephalosporiner kan betegnes som β -laktam antibiotika, grundet tilstedeværelsen af en β -laktamring i deres molekylære struktur, hvilket spiller den primære rolle i deres antibakterielle virkning. Overordnet set findes der forskellige enzymer, som er med til at opbygge den bakterielle cellevæg, herunder transpeptidasen, som er essentiel for cellevægssyntesen. Transpeptidasen kan hæmmes af antibiotikumets β -laktamring med bakteriedød til følge, hvormed den ønskede antibakterielle effekt opnås. Penicilliners spektrum er smalt og kan bruges til færre bakteriearter end andre antibiotika såsom makrolider og tetracykliner, som bliver beskrevet forinden (9).

ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ PROTEINSYNTESSEN

Tetracykliner, og makrolider som fx azithromycin, er antibiotika, der virker på proteinsyntesen, hvor de binder til specifikke dele af det bakterielle ribosom, for derved at hæmme proteinsyntesen. Virkningen for disse midler er bakteriostatisk og dækker over en bred vifte af bakterier – disse er altså bredspektrede præparater (10) (11).

ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ NUKLEINSYRESYNTESSEN

Metronidazol er et baktericidt antibakterielt middel med virkning på bakteriernes DNA-syntese. Virkningsmekanismen består i omdannelsen af stoffet til aktive metabolitter, der fragmenterer bakteriernes DNA-streng og resulterer i bakteriedød. Lægemidlet har en virkning på obligate anaerobe bakterier, hvilket er årsagen til, at der i odontologisk regi bruges metronidazol til at bekæmpe subgingivale bakterier (12).

BIVIRKNINGER

Lægemidler kan udover at frembringe en ønsket virkning og effekt, også frembringe bivirkninger. Bivirkninger er uønskede symptomer og inddeles i type og hyppighed blandt befolkningen. De er varierende fra at være livsfarlige til at være harmløse. Forskellige medikamenter, som virker på den samme sygdom, kan også have forskellige bivirkninger, grundet forskellige virkningsmekanismer. Bivirkningerne kan fx være mavesmerter og diarré forårsaget af antibiotikas forstyrrelse af tarmfloraen (13).

BAKTERIERESISTENS

Bakterier kan forsvare sig mod antibiotika ved at erhverve sig resistensmekanismer gennem tiden eller være naturligt resistente over for det pågældende antibiotikum, uden at have haft en forudgående kontakt med antibiotikummet. Dette indebærer forskellige cytologiske forandringer, som finder sted i bakterien og som derved resulterer i resistens. Generelt indebærer de overordnede resistensmekanismer enzymatisk degradering af antibiotikummet, ændring af antibiotikumets targetproteiner ved mutationer, ændring af membranpermeabiliteten for antibiotika, aktiv udpumpning af antibiotikummet samt genamplificering og duplikering af resistensgener (9) (14) (15). I dette afsnit vil resistensmekanismen omkring den enzymatiske degradering af antibiotika blive uddybet, da det er den mest relevante mekanisme i forbindelse med denne opgave.

Penicilliner er et eksempel på en antibiotikagrube, hvor bakterierne resistensmekanisme imod denne lægemiddelgruppe består af en enzymatisk degradering af antibiotikummet. Bakterierne besidder nemlig evnen til at nedbryde penicilliners funktionelle del, β -laktamringen, ved syntese og brug af enzymet β -laktamase. Til denne specifikke resistensmekanisme har man således udviklet kombinationspræparater, som både indeholder et β -laktam antibiotikum og en β -laktamasehæmmer. Penicillinet, amoxicillin, er kendt for at kombineres med β -laktamasehæmmeren, clavulansyre, med henblik på opnåelse af virkning imod β -laktamaseproducerende bakterier, idet clavulansyre forhindrer amoxicillin i at blive nedbrudt, så denne kan udøve sin virkning. Kombinationen udvider altså det mikrobiologiske spektrum for penicillins normale spektrum (9).

Bakterier i dental biofilm besidder evnen til at udveksle resistensgener. Den primære metode til overførsel af resistensgener blandt bakterier er gennem konjugation. Fænomenet konjugation indebærer direkte fysisk kontakt mellem to bakterieceller, hvor en donorcelle deler enkeltstrenget DNA indeholdende resistensgener til modtagercellen. Bakterier er forsynet med pili, hvilket bruges til at danne kontakt samt overførsel af gener til modtagerbakterien. Her vil donorbakteriens pili hæfte sig til modtagerbakterien, for at bringe cellerne tættere på hinanden og dele resistensgener i form af enkeltstrenget DNA. Efter delingen vil begge bakterier syntetisere den komplementære DNA-streng. Nu har modtagerbakterien også resistensgenet, og begge bakterier er dermed i stand til både at donere resistensgenet til en anden bakterie og være i stand til at forsvare sig mod et specifikt antibiotikum som resistensmekanismen er target for (9).

ANTIBIOTIKA I KLINISK RELEVANS

INDIKATION FOR SUPPLERENDE ANTIBIOTIKA

Ifølge Sundhedsstyrelsens kliniske retningslinjer for brug af antibiotika ved tandlægebehandling, overvejes supplement af antibiotika til konventionel parodontitisbehandling hos patienter med systemiske syndromer eller andre immundefekte sygdomme. Dette gælder såfremt, at patienten besidder en yderst sufficient mundhygiejne samt, at vedkommende ikke er modtagelig for den mekaniske infektionsbehandling (16).

Mekanisk plakfjernelse, og eventuel kirurgi, i kombination med sufficient mundhygiejne, er for de fleste parodontitispatienter tilstrækkeligt til forebyggelse af sygdomsprogressionen (17). Der findes dog patienter med tilbagevendende parodontitis, hvor brugen af antibiotikumterapi kan være indiceret. Årsager til individens persisterende eller tilbagevendende parodontitis kan først og

fremmest skyldes den enkeltes genetiske sammensætning. Visse genetiske sygdomme, såsom Marfan Syndrom, der medfører defekter i blodkar og i parodontalligamentet, kan forklare specielle patienters recidiv og dermed danne grundlag for valg af supplerende antibiotikabehandling (6).

Utilstrækkelig mekanisk plakfjernelse i de afficerede sites kan også være årsag til vedvarende sygdomsaktivitet. Sammensætningen af plakken hos parodontitispatienter afslører mønstre af patogene mikroorganismer, som man sætter i tæt relation til sygdommen. Her er der bl. a. tale om *Aa* og *P. gingivalis*, som er henholdsvis gram-negative fakultative anaerobe og gram negativ anaerobe bakterier. Tilstedeværelsen af disse i det parodontale miljø forbindes med øget risiko for parodontal nedbrydning, hvorfor man er interesseret i at eliminere disse fra den inflammerede poche. Dog kan man forestille sig, at behandleren ved depuration ikke kan eliminere patogenerne subgingivalt, grundet lokalisation. Det er muligt, at patogenerne er placeret således, at de er utilgængelige for instrumenterne, der bruges ved det konventionelle mekaniske indgreb. Furkaturinvolveringer og konkaviteter i rødderne kan udfordre tandlægens arbejdsvinkel - dermed efterlades bakteriebelægninger, der opretholder inflammationen. Mekanisk plakfjernelse kan være vellykket i en klinisk situation, selvom alle formodede patogener ikke fuldstændigt er elimineret. Dog bør persistens og genvækst af patogener i behandlede pocher, anses som en vigtig årsag til insufficiante behandlingsresultater (18).

For at optimere den konventionelle mekaniske plakfjernelse kan man overveje, om der bør suppleres med systemiske antibiotika. Antibiotikabehandlingen kan dog ikke stå alene, da det vil kræve 500 gange den terapeutiske dosis for, at antibiotikummet kan trænge ind i biofilmen og udøve dets antibakterielle effekt (19). Dette skyldes, at bakterier i biofilm er mere resistente overfor antibiotika end planktoniske celler, grundet koloniresistens, hvor biofilmens bakterier forstærker hinanden ved at danne en antibakteriel barriere. Derfor er det særdeles essentielt at forstyrre biofilmen fysisk ved konventionel behandling, så lægemidlet har adgang til de patogene mikroorganismer, der nu lever mere planktonisk end før (19).

PRÆPARATVALG

Inden der tages stilling til valg af præparat, er det først og fremmest nødvendigt at afgøre, om den enkelte patient overhovedet har behov for antibiotikumterapi, hvilket overvejes ud fra ovenstående retningslinjer. En af indikationerne, ifølge Sundhedsstyrelsen, er patienter med immundefekte sygdomme (16). Sådanne patienter er kompromitterede med hensyn til deres immunrespons, hvilket påvirker valg af præparat. Derfor bør man fastslå om antibiotikummet skal være baktericid eller bakteriostatisk. Ved et normalt velfungerende immunforsvar vælges bakteriehæmmende præparater, da immunsystemet klarer resten selv, hvorimod patienter med immunsuppression har behov for et baktericid antibiotikum, da disses immunsystem ikke har kapaciteten til at fortsætte bekæmpelsen af bakterierne efter behandling med bakteriostatisk antibiotika (19). Endvidere bør patientens renale- og hepatiske funktion tages i betragtning, da disse organer udskiller antibiotikummet. Ved nedsat renal- og/eller hepatiske funktion er det nødvendigt med forsigtig brug og modifikation af dosis, i og med, at organerne, der bortskaffer lægemidlerne, er defekte (19).

Ifølge pro.medicins odontologiske vejledning for (generel) antibiotika, bør behandlingen så vidt muligt være baseret på mikrobiel diagnostik samt være så smalspektret og kortvarig som mulig. I det parodontale miljø er tilgængeligheden af ilt ringe og med dette grundlag er et oplagt præparatvalg metronidazol, da dette præparats spektrum er obligate anaerobe bakterier. Som førstevalg er metronidazol oftest dækkende ved behandling af parodontitis (20).

Antibiotikas virkningsspektrum kan beskrives ud fra de bakteriearter, som er følsomme for det pågældende antibiotikum. Ser vi på de specifikke bakterier i det parodontale miljø under ikke-sunde forhold, kræves der et antibiotikum med virkning mod anaerobe bakterier. Flere undersøgelser har vist, at metronidazol og amoxicillin virker på parodontitispatienter og anbefaler derfor disse (17) (21) (22). For *Aa*, især fundet i subgingival plak, har en kombination af metronidazol og amoxicillin vist sig at være effektiv (23). Til patienter med penicillinallergi vil amoxicillin oftest erstattes med clindamycin, og herudover har doxycyklin også været forsøgt anvendt (22).

STUDIE: SUPPLERENDE ANTIBIOTIKA VED PARODONTITIS

Baseret på et randomiseret klinisk forsøg har forfattere fra Australian Dental Association udarbejdet en videnskabelig artikel (2016) med det hovedformål at sammenligne kliniske resultater fra kroniske parodontitispatienter behandlet med forskellige typer af systemiske antibiotika som supplement til den konventionelle mekaniske behandling, hvorefter klinisk evaluering fandt sted 3 måneder efter terapien. I artiklen udtrykkes utilfredshed med hensyn til de daværende australske retningslinjer for brug af supplerende systemiske antibiotika til parodontitis, hvilket har dannet baggrund for deres studie (24).

KLINISK UNDERSØGELSE OG BEHANDLING

Patienterne gennemgik en komplet parodontologisk undersøgelse, hvor blandt andet pochedybde, fæstetab, retraktioner, blødning og plak blev registreret. Eventuelle furkaturinvolvementer og løsningsgrader blev også noteret og inddelt efter sværhedsgrad fra I-III. Patienterne blev introduceret for den initiale behandlingsfase, der omfattede instruktion i mundhygiejne, justeringer af insufficente okklusale flader og ekstraktion af tænder, der ikke burde bevares, fx grundet parodontitis totalis. Patienterne fik desuden slutteligt deputation ved brug af håndinstrumenter samt ultralyd, hvor behandlingsmålet var total afglatning af rodooverfladerne. Forsøgspersonerne blev inddelt i 3 behandlingsgrupper, hvor grupperne henholdsvis blev behandlet med deputation og placebomedicin (Placebo-gruppen), deputation med kombinationen af amoxicillin og metronidazol (A+M-gruppen), og deputation med azithromycin (Az-gruppen). Ved sidste deputation modtog forsøgspersonerne deres medicin og derudover instruktioner til behandlingsforløbet. A+M-gruppen fik 500mg amoxicillin med 200mg metronidazol 3 gange dagligt i 7 dage. Az-gruppen fik 500mg azithromycin hver 24. time i 3 døgn. Forfatterne skriver, at disse doseringer følger anbefalinger baseret på farmakokinetiske data og MIC (minimum inhibitoriske koncentration) for de formodede involverede parodontale patogener. 6 uger inde i forløbet mødtes patient og behandler af motivationsmæssige årsager, men de endelige målinger blev først foretaget 3 måneder efter den sidste deputation (24).

KLINISKE MÅLINGER OG VURDERING

Ved baseline var der ingen signifikante forskelle mellem gruppernes målte parametre. Uanset behandlingsgruppen var der efter 3 måneder statistisk set signifikante reduktioner af plak- og blødningsindeks samt pochedybder. Tabel 2 i artiklen viser, at A+M-gruppen fik den største reduktion i pochedybde, dernæst placebogruppen og til slut Az-gruppen. Samme mønster gjorde sig gældende i forbindelse med fæstetabet, som var signifikant mindsket i A+M-gruppen og placebo-gruppen, men ikke Az-gruppen (24). Generelt set tyder det på, at behandlingsgruppen med amoxicillin og metronidazol havde den største behandlingssucces.

Farmakologisk giver det mening, at kombinationen af amoxicillin og metronidazol gav mere succesfulde kliniske resultater sammenlignet med azithromycin, i og med de to førstnævnte præparater er baktericide, hvorimod azithromycin er bakteriostatisk - desuden giver kombinationen af to bakteriedræbende præparater en additiv virkning. Det kan dog undre, hvorfor der sås øget fæstegevinst i placebo-gruppen sammenlignet med Az-gruppen. Man ville forvente, at supplerende azithromycin ville give bedre kliniske resultater end den konventionelle behandling alene (24).

Alt i alt kan man sige, at depuration i kombination med amoxicillin og metronidazol har givet den mest optimale behandling. Det er velkendt, at den primære ætiologi for parodontitis er patogene mikroorganismer i dental biofilm, og derfor er det vigtigt at inddrage plakindekset, når man skal vurdere et behandlingsresultat. Efter 3 måneder var der ingen signifikante forskelle mellem, hvor stor en reduktion i plakindekset grupperne havde opnået. Ikke desto mindre er det stadig væsentligt at vide, hvad plakprocenten var efter 3 måneder hos de 3 forskellige grupper, idet det kan give os et indtryk af deres mundhygiejne. A+M-gruppen havde ved endt behandling en plakprocent på 28,5 % (før 59,7 %), hvor placebo og Az-gruppen henholdsvis havde 41,4 % og 38,4 % plak. Groft regnet, havde de to sidstnævnte grupper 33 % mere plak end A+M-gruppen. Dette tyder på, at A+M-gruppen havde den mest sufficente mundhygiejne, hvilket er en mulig forklaring på, hvorfor A+M gav bedre behandlingsresultater (24).

BIVIRKNINGER OG VURDERING

Placebo-gruppen bestod af 10 forsøgspersoner, hvor de 2 øvrige grupper med antibiotika begge havde 11 forsøgspersoner, hvilket gav et totalt antal på 32. Forsøget begyndte med 37 personer, men 5 forlod forsøget. Én af disse udviklede gastrointestinale forstyrrelser, kvalme samt opkast, hvormed medicinkuren ikke fuldførtes. De 4 øvriges grund for ikke at være en del af studiet var ikke relateret til medikamenternes bivirkninger (24).

I A+M-gruppen rapporterede 2 ud af 11 personer mavepine og kvalme - en anden patient oplevede diarré i forbindelse med administration af lægemidlet, og 2 patienter oplevede mavepine med samtidig diarré. Med andre ord oplevede 5 ud af 11 patienter i A+M gruppen minimum én bivirkning i forbindelse med kombinationen af disse. 4 ud af 11 forsøgspersoner i Az-gruppen kunne rapportere bivirkninger. 2 patienter oplevede mavepine, én med diarré og én, der rapporterede hyppigere vandladning. Placebo-gruppen rapporterede ingen bivirkninger. Generelt havde antibiotikagrupperne, A+M og Az, bivirkninger som mavepine, kvalme og diarré (24). Dette tilskrives følgevirkningen af lægemidlerne, idet systemiske antibiotika ikke kun påvirker parodontiet, men også fx tarmfloraen, hvilket kan føre til bivirkninger (25).

DISKUSSION AF STUDIEDESIGN

Nogle af de kriterier, der skulle være opfyldt for, at patienterne kunne deltage i dette studie var, at de ikke måtte være rygere eller have ukontrolleret diabetes, kardiovaskulære sygdomme, aggressiv parodontitis eller parodontitis som manifestation af systemiske sygdomme. Med de retningslinjer vi har i Danmark i dag, ville brug af systemiske antibiotika som supplement til behandlingen af patienterne i dette forsøg være kontraindiceret, da man har kunnet opnå forbedrede kliniske resultater uden brug af antibiotika (24). Parodontitis som manifestation af systemisk sygdom, som studiets forskere har ekskluderet, er i dag netop en indikation for brug af supplerende antibiotika. Med dette sagt, er det altså diskutabelt, om patienterne i studiet har fået en medicinkur uden indikation, og dermed uberettiget risiko for udviklingen af resistens. Man burde have undersøgt sygdomsrelaterede mikroorganismer, således at man kunne klarlægge en mere troværdig sammenhæng mellem sygdom og antibiotikum. Patienterne i studiepopulationen skulle have haft nogenlunde samme sygdomstilstand, der stemmer overens med de danske retningslinjers indikationer for brug af antibiotika. Det kunne eksempelvis være patienter med systemiske sygdomme, der trods sufficient

mundhygiejne og konventionel behandling, ikke responderer på terapien. Dette er med henblik på at undgå fejlslagne konklusioner.

Man associerer parodontale patogener fra det røde samt det orange kompleks med inflammationssygdommen, parodontitis (5). Målet med parodontalbehandling er derfor suppression af disse sygdomsbakterier til så lav en grad, hvor det er muligt at opnå heling efterfulgt af sundhed i det parodontale miljø. Studiet gør det udfordrende at koble de individuelle midlers funktion til specifikke sygdomsrelaterede mikroorganismer i parodontiet, idet undersøgelsen mangler et mikrobielt aspekt (24). Studiet viste ikke desto mindre, at behandlingsresultatet blev optimeret ved supplerende antibiotika, dog kan det være svært at drage konklusioner med kun 32 forsøgspersoner som fordeles i 3 forskellige grupper. Data har på den måde en højere tendens til ikke at være normalfordelte, hvilket resulterede i middeltal, som ikke repræsenterer den sande population, hvorved man kan have fået misvisende resultater. Forfatterne har kommenteret dette og forklaret i deres konklusionsafsnit, at et lignende studie med en ideal studiepopulation muligvis vil kunne bekræfte deres konklusioner og samtidig formentlig give anledning til supplerende konklusioner (24).

Derudover er der ikke udført nogen form for statistisk test, som skulle vise en signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne på de målte parametre, men derimod beskrives forskellene med ord uden underbygning af en statistisk test. Det kan derfor være svært at drage en skarp og tydelig konklusion omkring, hvilke præparater/præparatkombinationer, som bedst vil virke som supplement til konventionel behandling.

ANDRE STUDIER

DET MIKROBIELLE ASPEKT AF ANTIBIOTIKAS EFFEKT

Der er flere studier, der viser succes med supplerende antibiotika, fremfor blot konventionel deputation. Selvom disses studiedesigns population ikke har det ideelle antal patienter (max 44 patienter), tager forskningsundersøgelserne (26) (27) (28) (23) (29), i modsætning til det tidligere nævnte studie (24), det mikrobielle aspekt i betragtning. Fordelen ved dette er, at valget af præparat potentielt bliver nemmere og mere smalspektret. Dog skriver visse forfattere, at den mest brugte antibiotikaterapi er kombinationen af metronidazol og amoxicillin (29).

Et studie fra 1994 undersøgte klinisk og mikrobiologisk virkningen af disse præparater i kombination, som supplement til deputation hos 48 patienter med *Aa*-associeret parodontitis. Studiet viste forbedrede kliniske resultater henholdsvis efter 3 og 24 måneder. Derudover udviste 98% (47/48) af

patienterne negative mikrobielle resultater af *Aa* subgingivalt, på slimhinderne, tonsillerne samt spyttet, selv 2 år efter terapien. Artiklens forfattere konkluderede, at den mekaniske behandling i kombination med førnævnte præparater var yderst effektiv til at undertrykke den undersøgte potentielt patogene bakterie (23). Et andet studie fra 1992 understøtter denne konklusion i et forsøg med 118 deltagere. 114 (97%) ud af de 118 patienter havde ingen påviselige patogener af typen, *Aa*, efter initial behandling. De 4 øvrige forsøgspersoner viste positive resultater for bakteriens tilstedeværelse, og yderligere metronidazol-resistens for 2 ud af 4 stammer af denne bakterie (30). Selvom dette lægger op til initial bekymring for udvikling af resistens, overvinder det faktum, at 97% oplevede succes med behandlingen. Resistensudviklingen var altså endnu ikke bemærkelsesværdig indtil det 21. århundrede, hvor flere studieresultater påviser bakteriel udvikling af antibiotikaresistens (26) (29) (31).

Et studie fra 2006 fandt frem til, at metronidazol, eller metronidazol kombineret med amoxicillin, som supplement til mekanisk behandling, var effektiv hos patienter med aggressiv parodontitis, såfremt *Aa* ikke var involveret i sygdomsudviklingen og tilstedeværende (26). Yderligere viste en undersøgelse in vitro (2013), at effekten af en kombination af metronidazol og amoxicillin er markant lavere i forhold til doxycyklin, i bekæmpelsen af *Aa*. Dette er især bemærkelsesværdigt, da det førstnævnte er det mest brugte i tandlægepraksis, men er samtidig hensigtsmæssigt grundet doxycyklins brede antibakterielle spektrum, toxicitet og øget tendens til resistensudvikling (29).

I slutningen af det 20. århundrede viste undersøgelser (23) (30), at metronidazol og amoxicillin var virksomme til at supplere effekten af en konventionel parodontitisbehandling, ved bl.a. at eliminere *Aa*. Ikke desto mindre begyndte flere undersøgelser i det 21. århundrede at danne grundlag til bekymring vedrørende udviklingen af antibiotikaresistens, da den samme bakterieart udviste tegn på resistens mod de samme antibakterielle præparater (26) (29) (31).

Denne udvikling, som kan følges i litteraturen, tyder på, at *Aa* i løbet af årene er blevet mere modstandsdygtig over for antibiotika. Et af de relative nyere studier (2010) viste, at MIC for *Aa* var signifikant højere for metronidazol end øvrige antibiotika såsom clindamycin. Dette vil sige, at der skulle en markant højere minimumskoncentration til for, at metronidazol kunne yde sin antimikrobielle effekt. In vitro udviste 83%, 89% og 78% af *Aa*-koloniernes resistens for henholdsvis clindamycin, metronidazol og amoxicillin. Dog viste det sig, at amoxicillin med clavulansyre var effektiv imod *Aa* (31). Det er værd at bemærke, at forsøget viste, at amoxicillins (penicillin) effekt ikke var optimal mod dette parodontal-associeret patogen, indtil penicillinet kombineredes med clavulansyre. Amoxicillin er et β -laktam, og får en synergistisk virkning med clavulansyre, som er

en β -laktamase hæmmer. Tilsætning af clavulansyre til amoxicillin burde ikke have betydning for *Aa*'s vedkommende, da denne mikroorganisme ikke producerer β -laktamase for at kunne nedbryde amoxicillin intracellulært (32) (33).

En videnskabelig artikel fra 1999 beskrev, at truslen af β -laktam-antibiotikaresistens, relateret til den enzymatiske resistensmekanisme i form af β -laktamase, i øjeblikket ikke var et problem i forbindelse med *Aa* (33), men 11 år senere viste et andet studie, at *Aa* udviste resistens over for amoxicillin, men følsomhed ved kombination af præparaterne amoxicillin og clavulansyre (13). Dette giver anledning til at mistænke, at dette patogen i løbet af det 21. århundrede har erhvervet sig resistensmekanismer i form af nedbrydelse af amoxicillin gennem β -laktamase (31). Et nyere studie fra 2017 underbygger denne formodning, idet studiet viste, at *Aa* var resistent over for penicillin og metronidazol kombineret, samt at der også var resistens mod amoxicillin, hvorimod *Aa* var følsom over for amoxicillin med clavulansyre (34).

OPDAGELSEN AF ANTIBIOTIKA OG FØLGEVIRKNINGER

Siden opdagelsen af penicillin i det 20. århundrede steg benyttelsen af denne gruppe lægemidler mod bakterieinfektioner hastigt. Samtidig blev udviklingen af nye typer antibiotika med forskellige virkningsmekanismer skudt i gang (35). Dette gav anledning til erhvervet resistensudvikling blandt visse bakteriepopulationer, hvilket er udfordrende for antibiotikas virkning (36) (37). Det er derfor diskutabelt, i hvilket omfang man bør benytte disse midler i forbindelse med parodontitisbehandling i tandlægepraksis. Hvornår er konventionel behandling ikke tilstrækkelig til forebyggelse af parodontal inflammation, og i så fald, i hvilke sammenhænge kan der suppleres med antibiotisk kur? Mange patienter viser tilfredsstillende behandlingsresultater blot efter konventionel behandling med udgangspunkt i hygiejne- og vedligeholdelsesfasen. Derimod findes der andre patientgrupper, hvor denne behandling alene ikke har været tilstrækkelig, hvorfor antibiotika kunne overvejes. Fordelene ved konventionel behandling er den mindre invasive og lokale aspekt af behandlingen med velkendte instrumenter, som har til formål at fjerne hårde og bløde belægninger mekanisk. Derimod indebærer ulemperne ved den konventionelle behandling eventuelle skader i form af abrasion som kan forekomme ved for aggressiv depuration af tænderne ved brug af håndinstrumenter (1). Herved kan der i ekstreme tilfælde ses så store tab af tandsubstans, at det kan give tænderne en dårligere prognose og dermed et ringere behandlingsresultat. Udover håndinstrumenter hører ultralyd også under den konventionelle behandling, som med fordel kan bruges til depuration og er mere skånsom mod

tænderne til sammenligning med håndinstrumenter (38). Hos nogle patienter kan det dog virke ubehageligt, bl.a. som følge af vandkøling, vibrationerne og lyden fra ultralydsinstrumentet. Foruden disse udfordringer ved den konventionelle behandling, findes der visse patienter, der trods god mundhygiejne ikke er modtagelige over for den mekaniske behandling. Heriblandt kan der være tale om individer med systemiske sygdomme, syndromer eller andre immundefekte lidelser, hvor disse har persisterende eller tilbagevendende parodontitis, på trods af sufficient mundhygiejne og tilstrækkelig konventionel behandling. Hos disse patienter kan man derfor som tandfaglig sundhedsperson overveje brugen af systemiske antibiotika (16).

LIVSNØDVENDIG ANTIBIOTIKA

Antibiotikaterapi kan bruges som et middel til de patientgrupper, der ikke er modtagelige over for den konventionelle behandling af førnævnte årsager. Det er dog også livsnødvendigt i de patienttilfælde med behov for profylaktisk terapi inden odontologiske indgreb, der eksempelvis har relation til parodontalbehandling. Et eksempel på dette er patienter med hjerteklapprotoser, hvor det er et krav at få profylaktisk antibiotikabehandling en time før indgrebet. Disse patienter har nemlig en højere risiko for endokarditisudvikling, hvor mortaliteten er på 100%, hvis der ikke behandles i tide (39) (40). I og med, at profylaksebehandling er en engangsdosis, er risikoen for udvikling af resistens mindre end hos de patienter, der skal gennem et længere forløb med antibiotikaterapi. Dog skal det understreges, at selvom det er en engangsdosis, vil der stadig være risiko for udvikling af resistens, ændring i normalflora samt allergiske bivirkninger, hvorfor man fortsat bør begrænse administration af profylaktisk antibiotikum til brug ved højst nødvendige situationer. Den generelle vurdering i forbindelse med administration af profylaktisk antibiotikum bør hermed baseres på patientens medicinske og odontologiske risikofaktorer (41). Profylakse i forbindelse med endokarditis er en nødvendighed, idet vigtigheden af antibiotikumets virkning overskygger det faktum, at der kan forekomme resistensudvikling, herunder bivirkninger. Ikke desto mindre vil enhver profylaktisk eller terapeutisk kur med antibiotika øge risikoen for resistensudvikling hos en større del af menneskets normalflora og ikke kun mundhulens. Stigende antibiotikaforbrug er med til at sprede resistens blandt bakterierne, heriblandt patogene mikroorganismer, der forårsager alvorlige sygdomme, hvorfor det er nødvendigt at indskrænke kriterierne for brug af antibiotika. Dette indebærer, at man ikke anvender antibiotisk kur uden de indikationer, der er beskrevet i de nationale kliniske retningslinjer for anvendelse af antibiotika i odontologisk praksis (16).

KONTRAINDICERET ANVENDELSE AF ANTIBIOTIKAKUR

Det tidligere nævnte randomiseret australske studie (24) sammenlignede effekten af antibiotika som supplement til konventionel behandling. A+M-gruppen viste de bedste kliniske resultater, og samtidig viste placebo-gruppen øget fæstegevinst sammenlignet med Az-gruppen. Plakprocenterne udtrykte, at A+M-gruppen havde den mest sufficente mundhygiejne, hvilket er en mulig forklaring på, hvorfor denne gruppe opnåede de bedste behandlingsresultater. Ifølge Sundhedsstyrelsen (2016) skal patienter, der får ordineret antibiotikum have sufficent mundhygiejne (16). Dette kunne tyde på, at bedre mundhygiejne effektiviserede virkningen af antibiotikummet. Samtidig skal det påpeges, at antibiotikaterapien også kunne have haft en plakreducerende effekt pga. den antimikrobielle virkning. Generelt set kan man sige, at jo mere supragingival plak der er, desto større sandsynlighed er der for subgingival plakformation, som initierer inflammation. Så, hvis der i første omgang sørges for, at der ikke ophobes plak langs den marginale gingiva, er chancen for parodontal sygdom mindre.

Selvom ovennævnte studie (24) viste, at antibiotikakur forbedrede de kliniske parametre, er det ikke forsvarligt at drage repræsentative konklusioner, på trods af at randomiserede studier er placeret højt i evidenspyramiden. Dette kan som tidligere nævnt skyldes det lave antal af forsøgspersoner i de 3 forskellige grupper samt det faktum, at studiet fravalgte de forsøgspersoner, der egentlig havde mere behov for antibiotikabehandling, nemlig dem med systemiske sygdomme. Studiet viste forbedrede behandlingsresultater ved supplement med antibiotika, dog er denne konklusion ikke valid, taget i betragtning af, at Sundhedsstyrelsens retningslinjer overtrædes. Vi er ikke interesserede i at vide, om antibiotika virker på patienter, der i forvejen er modtagelige for mekanisk behandling, men i stedet interesserede i at se, hvordan personer med indikationer efter Sundhedsstyrelsens retningslinjer, tager imod den antibakterielle behandling. Placebo-gruppen i det australske studie påviste netop, at det var muligt at opnå et signifikant forbedret behandlingsresultat, hvorfor det var kontraindiceret at give A+M og Az-gruppen antibiotika, da disse grupper ikke havde systemiske sygdomme eller andre indikationer for brug af antibiotika ifølge Danmarks nuværende retningslinjer (16).

Et ideelt studiedesign ville være en større population med patientgrupper, der har systemiske sygdomme og utilfredsstillende behandlingsresultater ved udelukkende konventionel behandling, for at se om systemiske antibiotika har en positiv effekt på netop disse. Et andet tiltag for at optimere studiet kunne være at udvide tidshorizonten til mere end de 3 måneder, med henblik på at kunne drage skarpere konklusioner, som et andet studie fra 90'erne gjorde. Et longitudinelt studie fra 1994 (23) viste nemlig, at næsten 100% af *Aa* bakterierne hos parodontitispatienter var følsomme for en kombination af metronidazol og amoxicillin. Da det var et longitudinelt studie med højere

evidensniveau kan man bedre tillade sig at drage skarpere samt holdbare konklusioner. Studiepopulationen er dog, som ved det australske studie, blevet behandlet med antibiotika uden overholdelse af nuværende danske retningslinjer, hvilket er problematisk i forhold til, at konklusionens indhold ikke vil afspejle resultater fra en patientgruppe, hvor antibiotisk behandling er indiceret. Derudover ligger problematikken i brugen af antibiotika uden indikation, der udover at kunne forårsage resistens, også med stor sandsynlighed resulterer i bivirkninger. For at skåne menneskekroppen mest muligt, kan man med fordel inddrage det mikrobiologiske aspekt i studiedesignet, med henblik på valg af smalspektrede præparater, hvilket var tilfældet med forsøget fra 1994 (23), i modsætning til det væsentlig nyere australske studie (24).

Studiet fra 1994 (23) inddrager det mikrobiologiske aspekt, hvilket er gavnligt i forbindelse med valg af smalspektrede præparater, men selvom den antimikrobielle behandling baseres på en mikrobiel analyse, undgår man ikke, at den pågældende patients mikroflora forandres. Behandling med antibiotika kan ændre patientens normalflora, og der er konsensus om, at en forstyrret flora vil påvirke vedligeholdelsen af menneskets homeostatiske funktioner. En anden nævneværdig ulempe ved brug af antibiotika er, at det potentielt kan fremme vækst af bakterier som er resistente for det pågældende antibiotikum, hvilke kan forekomme i en lang periode efter seponering af behandlingen. Konsekvensen af dette er, at hidtil følsomme bakterier kan modtage resistensgener, eksempelvis gennem konjugation, fra bakterierne i miljøet og dermed resultere i antibiotikumbetinget udbredelse af resistente bakterier, heriblandt bakterier, der forårsager alvorlige sygdomme (42) (16).

Udover, at bakterierne kan erhverve sig resistensmekanismer, kan de naturligt have disse for specifikke antibiotika. Eksempelvis er *Aa* naturligt resistent over for metronidazol, men i forbindelse med bekæmpelsen af *Aa*, bruges ofte en kombination af metronidazol og amoxicillin. Grundet *Aa*'s fakultative anaerobe natur, og at den derved mangler enzymet nitroreductase, er den ikke i stand til at omdanne metronidazol til aktive metabolitter – dermed hæmmes metronidazols virkning markant (5). Amoxicillins brede spektrum virker derimod, modsat smalspektret penicilliner, på gram-negative bakterier og kan derfor bekæmpe *Aa*. En kombination af metronidazol og amoxicillin har endda en synergistisk virkning ved bekæmpelse af parodontal inflammation, hvor *Aa* er involveret. Det ville desuden være et stort tilbageslag i bekæmpelsen af *Aa*, hvis denne blev resistent over for penicilliner, idet metronidazol teoretisk set ikke virker mod denne.

Som tidligere omtalt, var *Aa* følsom for kombinationen af metronidazol og amoxicillin i studier fra 90'erne, mens der i nyere studier fra det 21. århundrede viste resistens overfor kombinationen, metronidazol og amoxicillin. Et relativt nyt studie fra 2017 viste resistens hos *Aa* over for en

kombination af penicillin og metronidazol, derudover også for amoxicillin, hvorimod der blev påvist følsomhed for amoxicillin med clavulansyre (34). Et tidligere nævnt studie (31) viste samme princip med og uden clavulansyre. Disse studier dækker over en tidsperiode, hvor det kan tænkes, at *Aa* i denne periode har erhvervet sig resistensmekanismer. Da *Aa* først bliver følsom for amoxicillin når det kombineres med clavulansyre, kan det tyde på, at bakterien har β -laktamase, som aktivt nedbryder antibiotikummet. Man kunne forestille sig, at resistensmekanismen blev udviklet i bakterien, eller muligvis erhvervet fra andre bakterier, eksempelvis gennem konjugation. Denne tendens vil potentielt udfordre den klassiske kombination af metronidazol og amoxicillin, da bakterien i forvejen er resistent over for metronidazol (29).

Visse forfattere påstår, at denne kombination er den mest anvendte til behandling af *Aa*-associeret parodontitis (29), hvilket kunne give en idé om, at visse verdensområder har haft en overdreven og unødvendig supplerende behandling med amoxicillin kombineret med metronidazol ved parodontitisbehandling, uden en mikrobiel analyse. Såfremt dette passer, kunne det tænkes, at *Aa*'s formodede resistensudvikling mod amoxicillin kunne tilskrives det nævnte overforbrug. Sammenlignet med Danmark, indebærer vores retningslinjer brug af metronidazol som første præparatvalg til parodontitisbehandling, og i tilfælde af utilfredsstillende behandlingsresultater efter første antibiotikumkur, bør en mikrobiel analyse foretages for at kunne træffe det endelige valg af præparater til et nyt antibiotikumkur, som typisk ender med en kombination af metronidazol og amoxicillin (20).

ANTIBIOTIKAS KONSEKVENSER

Bredspektrede antibiotika, såsom amoxicillin, har ingen specifik mikrobiel target, og samtidig er det kun en mindre del af dosis, der reelt når til target, hvor resten af dosis når ud til alle andre organer med kun bivirkninger til følge (43). Som tidligere beskrevet, har brugen af systemiske antibiotika generelt bivirkninger som diarré, mavesmerter og kvalme, der forårsages af forstyrrelser i tarmfloraen. Foruden bivirkninger har man i en indisk undersøgelse vist, at tarmfloraen indeholder resistente bakterier blandt mennesker i den nordlige del af Indien (44). Dette kan relateres til sygdomme, der kan være svære at behandle som følge af resistensudvikling. Statens Serum Institut har været med til at udarbejde en rapport omkring resistensovervågningen i Danmark i 2018, hvori der advares om et kontinuerligt stigende antal af alvorlige infektioner med vancomycin-resistente enterokokker (VRE), hvilket kan være opstået som følge af tidligere antibiotikaterapi (45). Disse er blot eksempler på ulemperne bag brug af systemiske antibiotika, i form af resistensudvikling i for

eksempel tarmfloraen. Desuden kan der ses resistente bakterier i andre organer, hvor WHO i denne sammenhæng beskriver, hvordan sygdomme som lungebetændelse og blodforgiftning bliver sværere at behandle, som følge af ineffektivitet af antibiotika, forårsaget af resistensudvikling blandt bakterier. Disse artikler fremviser faresignaler om, hvordan man som sundhedsfaglig bør bruge systemiske antibiotika med tanke og omhu, jævnfør Sundhedsstyrelsens retningslinjer for antibiotikaterapi (46).

KONKLUSION

Vi har set, at metronidazol virker i det parodontale miljø ved at dræbe obligate anaerobe bakterier, hvorimod amoxicillin, med sit bredere virkningsspektrum, har sit mål rettet mod både aerobe og anaerobe bakterier. Dette kan sammenkobles med de danske retningslinjer for brug af antibiotika i odontologisk regi, hvor metronidazol er førstevalgspræparat ved parodontitisbehandling. Metronidazol og amoxicillin ses også som en typisk anvendt kombination, som dog først bør overvejes, når konventionel behandling ikke er effektiv og forsøg med metronidazol alene ikke giver de ønskede resultater. Det ses at konventionel behandling er tilstrækkelig hos de fleste patienter og er desuden skånsom og lokal af karakter. Kun i ekstreme tilfælde ses skadelige konsekvenser ved brug af konventionel mekanisk deputation. Konventionel behandling kan suppleres med antibiotikakur, som er indiceret og fordelagtig hos de patientgrupper, der trods sufficient mundhygiejne, tilstrækkelig konventionel behandling og evt. kirurgi, ikke responderer på terapien. Eksempler på dette er patienter med parodontitis som manifestation af systemiske sygdomme eller andre immundefekte lidelser. Yderligere er profylaktisk brug af antibiotika livsnødvendigt ved odontologiske indgreb hos eksempelvis endokarditisrisikopatienter, hvor konsekvensen af antibiotika klart overskygges. Kontraindiceret brug af antibiotika fremmer unødigt resistensudviklingen, hvorfor opgavens artikler kritiseres for unødvendig antibiotikabrug. Studier fra 90'erne viste, at den formodede patogene bakterie, *Aa*, viste følsomhed ved kombination af amoxicillin og metronidazol, men har ved nyere studier vist tegn på resistens. Disse resultater, kan derfor tyde på udvikling af β -laktam-resistens og vækker derved mistanke om en evt. erhvervet resistensmekanisme. I forlængelse med resistensproblemet ses bivirkninger hos de enkelte patienter ved antibiotikakur, hvor de hyppigste er diarré, kvalme og mavepine. Systemiske antibiotika virker som beskrevet, også andre steder i kroppen end parodontiet, herunder tarmfloraen, hvor patogene bakterier dermed kan udvikle antibiotikaresistens. Dette vanskeliggør bekæmpelsen af kroppens sygdomsrelaterede mikroorganismer. I relation til dette bør tandfagligt personale nøje overveje brugen af antibiotisk kur, i henhold til de danske retningslinjer, med henblik på at forebygge resistensproblemet.

REFERENCER

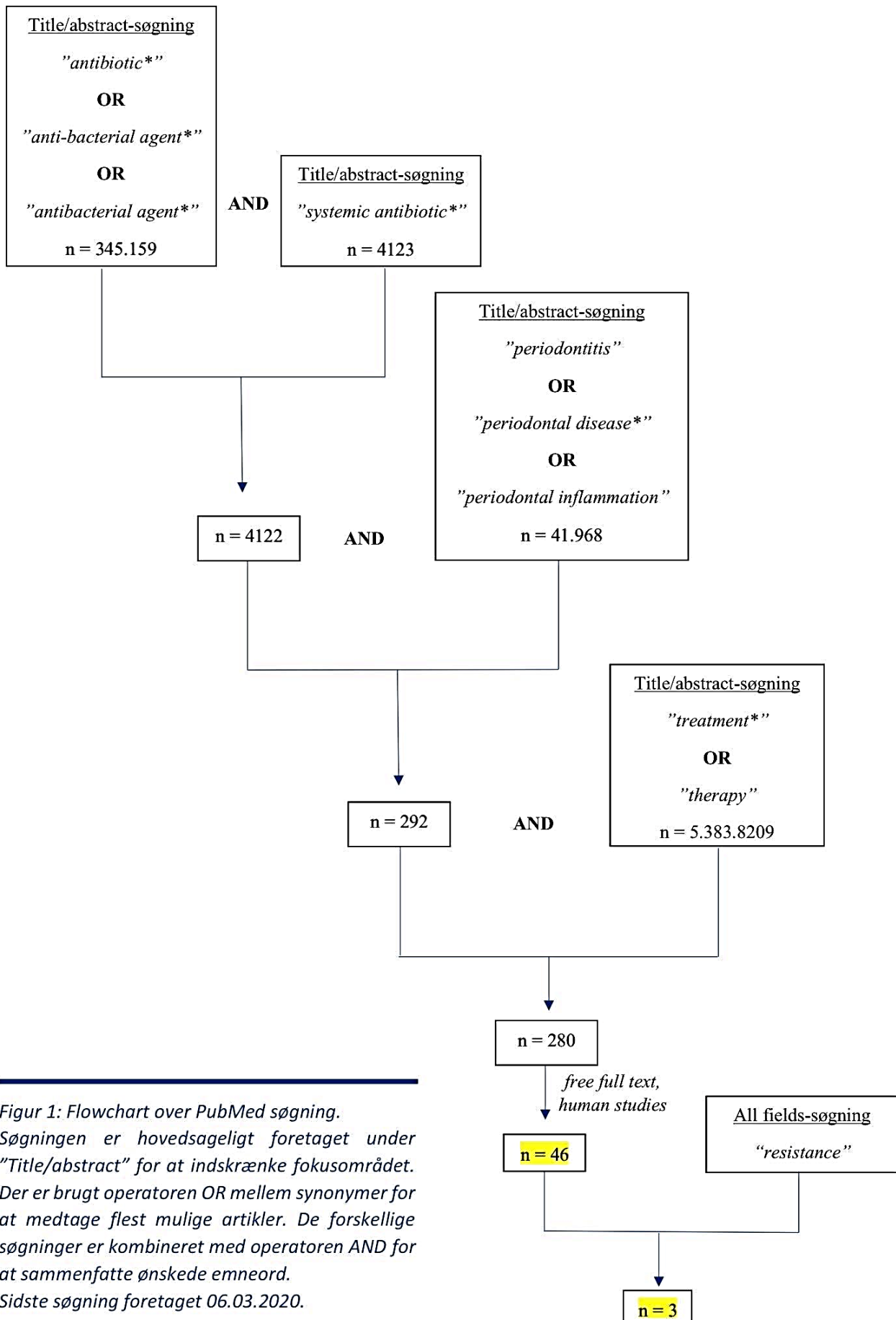
- (1) Linde J, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 6th ed. Wiley Blackwell 2015.
- (2) AFDELING FOR PARODONTOLOGI, ODONTOLOGISK INSTITUT, KØBENHAVNS UNIVERSITET. (forfatter: Damgaard C.). Klassifikation af parodontitis F6. (Set 2019 september).
- (3) Larsen T, Fiehn NE. Mundhulens flora hos patienter med marginal parodontitis. Tandlægebladet 2011;9:652-59.
- (4) AFDELING FOR PARODONTOLOGI, ODONTOLOGISK INSTITUT, KØBENHAVNS UNIVERSITET. Vejledning A8a 2019 - Ny klassifikation. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: https://absalon.ku.dk/courses/33891/files/3153838?module_item_id=824661
- (5) Dahlén G, Fiehn NE, Olsen I. Oral Microbiology and Immunology. Copenhagen: Munksgaard, 2012.
- (6) Grollmus ZCN, Chavez MCM, Donat FJS. Periodontal Disease Associated to Systemic Genetic Disorders. Med Oral Patol Oral 2007;12:211-5.
- (7) Kongstad J. Parodontitis epidemiologi. Tandlægebladet 2011;9:640-43.
- (8): EUROPEAN FEDERATION OF PERIODONTOLOGY. New Classification of periodontal and peri-implant diseases. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.efp.org/publications/projects/new-classification/index.html>
- (9) Rang HP, Ritter JM, Flower RJ et al. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. Churchill Livingstone 2015.
- (10) PROMEDICIN. Tetracyclin "2care4". (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8345>
- (11) PROMEDICIN. Azithromycin "Jubilant". (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6940>
- (12) PROMEDICIN. Metronidazol "2care4". (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/5967>
- (13) PROMEDICIN. (forfatter: Marinakis C.). Lægemiddelbivirkninger. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/specielleemner/emner/500>
- (14) Dever LA, Dermody TS. Mechanism of Bacterial Resistance to Antibiotics. Arch Intern Med 1991;151:886-95.
- (15) Munita JM, Arias CA. Mechanism of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr 2016;4:1-37.
- (16) SUNDHEDSSTYRELSEN. (forfatter: Geismar K et al.). National klinisk retningslinjer for brug af antibiotika ved tandlægebehandling, 2016 (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2016/NKR-antibiotika-tandl%C3%A6gebehandling/NKR37_Brug-af-antibiotika-ved-

tandl%20C3%A6gebehandling.ashx?la=da&hash=892129DEB18F0E1AF89251473A63C83BB736496A

- (17) Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic Antibiotic Therapy in Periodontitis. *Periodontol* 2000 1996;10:45-78.
- (18) Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed. Copenhagen: Blackwell Munksgaard 2003.
- (19) Kapoor A, Malhotra R, Grover D et al. Systemic Antibiotic Therapy in Periodontics. *J Dent Res* 2012;9:505-15.
- (20) AFDELING FOR PARODONTOLOGI, ODONTOLOGISK INSTITUT, KØBENHAVNS UNIVERSITET. Vejledning A15 2019 - Antibiotikumbehandling af parodontitis. (Set marts 2020). Tilgængelig fra: URL: https://absalon.ku.dk/courses/33891/files/3153854?module_item_id=824675
- (21) Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G et al. Amoxicillin and Metronidazole as an Adjunct to Full-Mouth Scaling and Root Planing of Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:364-371.
- (22) Havemose-Poulsen A. Behandling af aggressiv marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;115:734-41.
- (23) Pavicic 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.
- (24) Saleh A, Rincon J, Tan A et al. Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis. *Aust Dent J* 2016;61:469-81.
- (25) PROMEDICIN. (forfatter: Engbjerg JH et al). Bivirkninger (antibiotika til systemisk brug). (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315056>
- (26) Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T et al. Clinical and Microbiological Effects of Different Antimicrobials on Generalized Aggressive Periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006;33:254-64.
- (27) Casarin RC, Ribeiro EDP, Sallum EA et al. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol* 2012;83(8):988-998.
- (28) Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC et al. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(4):353-65.
- (29) Oettinger-Barak O, Dashper SG, Catmull DV et al. Antibiotic susceptibility of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* JP2 in a biofilm. *J Oral Microbiol*. 2013;5:1-8.
- (30) 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(1):52-7.

- (31) Ardila CM, López MA, Guzmán IC. High Resistance Against Clindamycin, Metronidazole and Amoxicillin in Porphyromonas Gingivalis and Aggregatibacter Actinomycetemcomitans Isolates of Periodontal Disease. *Med Oral Patol Oral* 2010;15:947-51.
- (32) ANTIMICROBE. (forfatter: Taylor SL, Lang SDR.). Aggregatibacter actinomycetemcomitans. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <http://www.antimicrobe.org/b72.asp>
- (33) Madinier IM, Fosse TB, Hitzig C et al. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of Actinobacillus actinomyectomcomitans. *J Periodontol* 1999;70(8):888–92.
- (34) Akrivopoulou C, Green IM, Donos N et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype prevalence and antibiotic resistance in a UK population with periodontitis. *J. Glob. Antimicrob. Resist* 2017;10:54–58.
- (35) Lobanovska M, Pilla G. Penicillin’s Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the future? *Yale J. Biol. Med* 2017;90(1):135–145.
- (36) Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016;398:237-72.
- (37) Karam G, Chastre J, Wilcox MH et al. Antibiotic Strategies in the Era of Multidrug Resistance. *Crit Care* 2016;20(1):136.
- (38) Christensen M. Behandling af kronisk parodontitis. *Tandlægebladet* 2011;10:726-32.
- (39) SUNDHED. (forfatter: Kjærgaard J. et al). Lægehåndbogen. Endokarditis. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: [https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-
kar/tilstande-og-sygdomme/infektioner/endokarditis/](https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-
kar/tilstande-og-sygdomme/infektioner/endokarditis/)
- (40) PROMEDICIN. (forfatter: Kragelund C.). Antibiotika (Odontologisk vejledning). (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318605>
- (41) Larsen T, Havemose-Poulsen A, Helleberg M. Indikationer for anvendelse af profylaktisk antibiotikum i tandlægepraksis. *Tandlægebladet* 2015;11:952-57.
- (42) Reinholdt J, Rylev M, Laursen M. Antibiotikaterapi ved kronisk marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2015;11:960-65.
- (43) EUROPEAN FEDERATION OF PERIODONTOLOGY. (forfatter: Shapira L. et al). Perio Insight. Is it time for a rethink on the use of antibiotics to treat periodontal disease? (Set marts 2020). Tilgængelig fra: URL: <https://www.efp.org/publications/perioinsight/perioinsight02/>
- (44) Gupta M, Diswal G, Bansal S et al. Antibiotic-resistant Enterobacteriaceae in healthy gut flora: A report from north Indian semiurban community. *Indian J Med Res* 2019;149(2):276-80.
- (45) STATENS SERUM INSTITUT. Stadig flere alvorlige infektioner med VRE. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: [https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2019/stadig-flere-alvorlige-infektioner-
med-vre](https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2019/stadig-flere-alvorlige-infektioner-
med-vre)
- (46) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antibiotic resistance. (Set 2020 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

BILAG 1



Figur 1: Flowchart over PubMed søgning. Søgningen er hovedsageligt foretaget under "Title/abstract" for at indskrænke fokusområdet. Der er brugt operatoren OR mellem synonymer for at medtage flest mulige artikler. De forskellige søgninger er kombineret med operatoren AND for at sammenfatte ønskede emneord. Sidste søgning foretaget 06.03.2020.

BILAG 2

History and Search Details				Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#9	...	>	Search: ((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])) AND (((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract]))) AND (treatment*[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract])) AND ((frft[Filter]) AND (humans[Filter]))) AND (resistance*) Filters: Free full text, Humans	3	10:00:34
#8	...	>	Search: ((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])) AND (((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract]))) AND (treatment*[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract])) Filters: Free full text, Humans	46	09:53:49
#7	...	>	Search: ((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])) AND (((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract]))) AND (treatment*[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract])) Filters: Free full text	70	09:53:43
#6	...	>	Search: ((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])) AND (((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract]))) AND (treatment*[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]))	280	09:53:30
#5	...	>	Search: (treatment*[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract])	5,383,829	09:52:55
#4	...	>	Search: ((((((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])) AND (((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract]))	292	09:52:25
#3	...	>	Search: ((periodontitis[Title/Abstract]) OR (periodontal disease*[Title/Abstract])) OR (periodontal inflammation[Title/Abstract])	41,968	09:51:53
#2	...	>	Search: (((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])) AND (systemic antibiotic*[Title/Abstract])	4,123	09:51:01
#1	...	>	Search: ((antibiotic*[Title/Abstract]) OR (anti-bacterial agent*[Title/Abstract])) OR (antibacterial agent*[Title/Abstract])	345,159	09:50:14