

## Indikacije za sistemsko antibiotično zdravljenje parodontalne bolezni

### Indications for systemic antibiotic treatment of periodontal disease

E. Cvetko, U. Skalerič

**Ključne besede:**

*parodontitis,  
sistemsko  
antibiotično  
zdravljenje*

**Izvleček**

Parodontalna bolezen je vnetje obzobnih tkiv, ki vodi v apikalni pomik stičnega epitelija in napredovalo razgradnjo zobovrstne in čeljustne kosti. Prvotni vzrok za njen nastanek so bakterije v subgingivalnem biofilmu, obseg razgradnje obzobnih tkiv pa uravnava imunski odziv gostitelja. Dejstvo, da je parodontalna bolezen okužba, in omejitve mehanskega zdravljenja pri nekaterih oblikah parodontitisa utemeljujejo vključitev sistemskega antibiotičnega zdravljenja v standardni protokol zdravljenja. Pri pacientih s kroničnim parodontitisom je sistemsko antibiotično zdravljenje utemeljeno samo, če so izčrpane vse možnosti začetnega in kirurškega parodontalnega zdravljenja. Ker je sistemsko dovajanje antibiotikov povezano z določenim tveganjem (razvoj odpornih bakterijskih vrst, mogoči neželeni stranski učinki), je potrebno natančno pretehtati prednosti in slabosti takega zdravljenja, ki mora upoštevati pacientovo sistemsko zdravje in medikamentno zdravljenje.

**Key words:**

*periodontitis,  
systemic  
antibiotic therapy*

**Abstract**

Periodontitis is an inflammation of the tooth-supporting tissues, which leads to apical migration of the junctional epithelium and progressive destruction of the periodontal ligament and alveolar bone. The primary aetiologic agents of periodontitis are bacteria present in the subgingival dental biofilm, but the extent of periodontal tissue destruction is modulated by the host's immune response. The infectious nature of periodontal disease and limitations of mechanical therapy justify the inclusion of systemic antibiotics into the standard treatment protocol for certain forms of periodontitis. In patients with chronic periodontitis, systemic antibiotic therapy is indicated only if all available forms of periodontal treatment including surgery have proved ineffective. Systemic administration of antibiotics is associated with certain risks such as emergence of resistant bacterial strains and harmful side-effects. Therefore its advantages and disadvantages should be carefully considered, taking into account the patient's general health and other medication.

## Uvod

Parodontalna bolezen je ena najpogostejših okužb pri odraslih in je posledica kopičenja in razmnoževanja bakterij na površini zoba. Večinoma se začne kot vnetje dlesni (gingivitis) in šele po daljšem času napreduje v razgradnjo pozobnice, čeljustne kosti in cementa (parodontitis). Parodontitis z nastankom globokih obzobnih žepov, umikom dlesni, majavostjo zob se ponavadi izrazi med 40. in 50. letom starosti (Skalerič in Kovač - Kavčič, 1989). Pri večini pacientov poteka kronično z obdobji izbruha, remisije in mirovanja bolezn, kar je odvisno od učinkovitosti imunskega odgovora gostitelja.

Sodobna razvrstitev bolezn obzobnih tkiv, ki temelji na raznolikosti vzročnih dejavnikov, patogeneze, klinične slike, izida in odziva na zdravljenje, razvršča parodontalno bolezen v naslednje bolezenske skupine: bolezn dlesni, kronični parodontitis, agresivni parodontitis, parodontitis v sklopu sistemske bolezn, nekrotizirajoče parodontalne bolezn, parodontalni absces, parodontitis v povezavi z endodontsko lezijo, razvojne ter pridobljene nepravilnosti obzobnih tkiv (Armitage, 1999). Diagnoza refraktarni parodontitis je postavljena na osnovi neuspelega zdravljenja (The American Academy of Periodontology, 2000) in ne na osnovi podatkov, pridobljenih z anamnezo in pregledom bolnika.

Med naštetimi oblikami parodontalne bolezn je pri odraslih najpogosteje prisoten kronični parodontitis. Epidemiološke študije so pokazale, da ima 5–20 % oseb razširjeno in kronično obliko parodontitisa (Papapanou, 1999). Prevalenca bolezn se razlikuje glede na spol, narodnost, socialno-ekonomsko stanje in druge dejavnike. Predispozicijski dejavniki so subgingivalni plak, kajenje in okrnjen imunski odziv gostitelja (npr. sladkorna bolezen, AIDS) (Van Dyke in Sheilesh, 2005). Parodontitis je značilen dejavnik tveganja za nastanek sistemskih bolezn, kot so ateroskleroza, aspiracijska pljučnica, prezgodnji porod ter druge (Paquette, 2002). V Sloveniji je analiza potreb po parodontalnem zdravljenju pokazala, da luščenje in glajenje korenin potrebuje 98 % prebivalcev Ljubljane, 47 % pa poleg luščenja in glajenja korenin potrebuje tudi parodontalno kirurško zdravljenje (Skalerič in sod., 2008).

## Vzrok za nastanek parodontalne bolezn

V subgingivalnem plaku je dokazanih več kot 500 vrst bakterij. Te v subgingivalnem predelu, ki je vlažno, anaerobno okolje, bogato s hranili, tvorijo kompleksno ekološko nišo (Paster in sod., 2001). Količina in raznovrstnost bakterij sta odvisni od mnogih dejavnikov, med drugim od učinkovitosti ustne higijene, globine obzobnega žepa, stopnje vnetja obzobnih tkiv, količine gingivalne tekočine, vrste prisotnih bakterij in virusov, katerih presnova je medsebojno odvisna, in antimikrobne učinkovitosti imunskega sistema gostitelja (Slots, 2004).

V subgingivalnem biofilmu zdrave dlesni so prisotne predvsem grampozitivne bakterije iz rodu *Streptococcus* in *Actinomyces*. Večina za obzobna tkiva patogenih bakterij je gramnegativnih in izključno anaerobnih ter medsebojno delujejo sinergistično. Med njimi so najpomembnejše *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus Actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* in *Peptostreptococcus micros* (Nishihara in Koseki, 2004; Feng in Weinberg, 2006). K razgradnji obzobnih tkiv prispevajo tudi drugi gramnegativni anaerobni bacili in nekatere vrste grampozitivnih bakterij (Slots in Chen, 1999). Vlogo v patogenezi parodontalne bolezn raziskovalci pripisujejo tudi nekaterim virusom iz skupine virusov herpesa, vključno s citomegalovirusom, virusom Epstein-Barr in virusom herpesa simpleksa (Contreras in Slots, 1996).

Med parodontalno patogenimi bakterijami so specifične povezave. Bakterijski kompleks, ki ga tvorijo *P. gingivalis*, *T. denticola*, in *T. forsythia*, imenovan »rdeči kompleks«, je močno povezan z aktivno fazo razgradnje obzobnih tkiv pri kroničnem parodontitisu (Socransky in sod., 1998). Pri agresivnem parodontitisu je ugotovljena močna povezava med bakterijama *T. forsythia* in *C. rectus* (Kamma in sod., 2004).

Vnetni dejavniki, ki jih tvorijo celice imunskega sistema gostitelja kot odgovor na prisotne bakterije, običajno uravnavajo tkivno homeostazo. Prekomerno izločanje nekaterih dejavnikov vnetja (interlevkin-1 $\beta$ , TNF-alfa, prostaglandini) vodi v

kronično prisotno vnetje, to pa v razgradnjo obzobnih tkiv (Madianos in sod., 2005). Dejavniki vnetja lahko aktivirajo druge dejavnike tkivne razgradnje, predvsem matriksne metaloproteinaze, plazminogen, polimorfonuklearne serinske proteinaze, ki sprožijo razgradnjo kosti (Sorsa in sod., 2004).

Povečana količina patogenih bakterij v subgingivalnem biofilmu in oslabljen imunski odziv gostitelja porušita razmerje med škodljivimi učinki bakterij in obrambnimi sposobnostmi organizma, to pa vodi v razgradnjo obzobnih tkiv (Curtis in sod., 2005; Schenkein, 2006).

### **Omejitev mehanskega zdravljenja parodontitisa**

Odstranitev bakterijskega biofilma in lokalnih vzročnih dejavnikov je osnova higienske faze parodontalnega zdravljenja. Z luščenjem in glajenjem korenin odstranimo oziroma zmanjšamo število za obzobna tkiva patogenih bakterij, ni pa mogoče odstraniti vseh patogenih bakterij z mesta okužbe (Mombelli, 2008). Med tem ko luščenje in glajenje korenin iz subgingivalnega predela odstrani oziroma značilno zmanjša količino bakterij *C. rectus* (Slots, 2004), *P. gingivalis*, *P. intermedia* in *B. forsythus* (Shiloah in sod., 1998), nima značilnega vpliva na količino *A. actinomycetemcomitans* (Slots, 2004) in *P. micros* (Rams in sod., 1992).

Kljub temu da z luščenjem in glajenjem iz subgingivalnega predela ne odstranimo vseh za obzobna tkiva patogenih bakterij, je standardni protokol zdravljenja parodontitisa (Skalerič in Gašperšič, 2005) uspešen pri večini pacientov. Odstranitev oziroma zmanjšanje količine patogenih bakterij in naselitev subgingivalnega predela z za obzobna tkiva koristnimi bakterijami se odražata v odsotnosti kliničnih znakov bolezni.

Pri manjšini pacientov pa standardni protokol zdravljenja ne prepreči nadaljnje razgradnje obzobnih tkiv. Odziv posameznika in posameznih mest na luščenje in glajenje korenin je poleg bakterijske sestave biofilma in gostiteljevega imunskega odgovora odvisen tudi od oblike parodontitisa, obsega razgradnje obzobnih tkiv in lokalnih anatomskih dejavnikov (Mombelli, 2008). Z luščenjem in glajenjem ni mogoče odstraniti vseh patogenih bakterij iz subepitelijskega predela dlesni (Pertuiset in sod., 1987), epitelijskih celic v gingivalni

tekočini (Rudney in sod., 2001), poškodovanega cementa in dentinskih kanalčkov (Adriaens in sod., 1988) ter predelov koreninskega razcepišča, koreninskih brazd in drugih za instrumente nedostopnih mest (Petersilka in sod., 2002).

Vzrok za neuspešen izid mehanskega zdravljenja je lahko tudi prisotnost za obzobna tkiva patogenih bakterij na ustni sluznici, hrbtišču jezika in nebnicah, od koder lahko ponovno naselijo predhodno ozdravljena mesta (Mombelli in sod., 1994; Quirynen in sod., 2001).

Omejitve mehanskega zdravljenja in neustrezen imunski odziv gostitelja so vzrok, da pri nekaterih pacientih s parodontitisom kljub standardnemu protokolu zdravljenja, rednim kontrolnim pregledom in natančni pacientovi kontroli plaka razgradnja obzobnih tkiv napreduje (Haffajee in sod., 1997; Rosling in sod., 2001). Dejstvo, da je parodontitis okužba s specifičnimi bakterijami, pri teh pacientih utemeljuje vključitev sistemskega antibiotičnega zdravljenja v standardni protokol zdravljenja.

### **Možne poti dovajanja antibiotikov pri zdravljenju parodontitisa**

Antibiotike lahko dovajamo lokalno ali po sistemski poti. Oba načina imata prednosti in slabosti. Lokalno dovajanje antibiotikov omogoča njihov vnos neposredno na mesto okužbe v visoki koncentraciji, izognemo se neželenim stranskim učinkom, možnosti za razvoj na antibiotike odpornih bakterijskih vrst so majhne. Z lokalnim dovajanjem antibiotikov uspešno odstranimo patogene mikroorganizme, ki so prisotni na omejenem številu mest (omejena oz. lokalizirana oblika parodontitisa). Slabost lokalnega dovajanja antibiotikov je, da jih gingivalna tekočina kmalu razredči in da z njimi ni mogoče odstraniti za obzobna tkiva patogenih bakterij, ki so prisotne na ustni sluznici (Slots, 2004; Bidault in sod., 2007 a).

Sistemsko dovajanje antibiotikov je ustrežnejši način zdravljenja parodontitisa, če so patogene bakterije prisotne na številnih mestih (razširjena oz. generalizirana oblika parodontitisa). Antibiotiki prodirajo v obzobna tkiva in obzobni žep iz seruma in lahko dosežejo mikroorganizme na mestih, ki so nedostopna za luščenje in glajenje pa tudi za lokalno dovajanje antibiotikov. Odstranijo za obzobna tkiva patogene bakterije oziroma zmanjšajo njihovo število s hrbtišča jezika, nebnic

in preostale sluznice ustne votline, kar zmanjša tveganje za ponovno okužbo obzobnih tkiv (Slots, 2004). Slabosti systemskega dovajanja antibiotikov so razporeditev po celem telesu, tako da le manjši del celotnega odmerka doseže bakterije v subgingivalnem predelu obzobnega žepa (Goodson, 1994). Pomanjkljivost je tudi možnost pojava neželenih stranskih učinkov, razvoj odpornih vrst mikroorganizmov, pojav oportunističnih glivičnih okužb, okužba z bakterijo *Pseudomonas* in preobčutljivostni odzivi (Walker, 1996) ter nemožnost nadzora nad rednim vnosom antibiotikov (Loesche in sod., 1993).

### **Subgingivalni biofilm in prodiranje antibiotikov skozenj**

Bakterije v obzobnem žepu tvorijo na površino korenine pričvrščeno plast plaka, ki v vodni raztopini ustvari biofilm. Bakterije v biofilmu so v stiku z obzobnimi tkivi gostitelja, v katerih sprožijo vnetni odgovor, ne da bi množično prodirale vanje. Izjema so akutne oblike okužbe obzobnih tkiv, kot npr. pri parodontalnem abscesu in akutni nekrotični parodontalni bolezni, pri katerih so mikroorganizmi množično prisotni v mehkih tkivih (Listgarten, 1965).

Za razliko od planktonske kulture so v biofilmu, ki vsebuje velike količine zunajceličnih polimerov, razmere za razmnoževanje mikroorganizmov ugodnejše. Poskusi *in vitro* so dokazali, da pripoj bakterij na površino aktivira gene, ki sprožijo mehanske odpornosti bakterij (Costeron in sod., 1995). Prodiranje antibiotika skozi biofilm je v primerjavi s planktonsko kulturo omejeno, odpornost bakterij na antibiotike pa večja (Anwar in sod., 1992). Neenakomerna razporeditev električnega naboja v biofilmu ovira prodor antibiotikov skozenj, zaradi česar ne dosežejo globljih predelov biofilma v zadostni koncentraciji. V biofilmu se lahko bakterije prilagodijo na omejeno količino prehranskih snovi z zmanjšanjem presnove, zaradi česar so manj občutljive na zdravila, ki vplivajo na sintezo njihovih beljakovin, DNK in celične stene. V poskusih *in vivo* so raziskovalci dokazali, da lahko bakterije v biofilmu preživijo koncentracije antibiotika 2 mg/ml (Walker in sod., 2001) kar je 500- do 1000-krat več od koncentracije, ki jo dosežemo s sistemskim vnosom antibiotika.

Učinkovitost dodatnega antibiotičnega zdravljenja parodontitisa je odvisna od antibiotičnega spektra

zdravila in njegovih farmakokinetičnih značilnosti (Pallasch, 1996), lokalnih dejavnikov, kot so vezava zdravila v tkivih, razgradnja zdravila z nepatogenimi bakterijami, prisotnost subgingivalnega biofilma, celotno število patogenih bakterij in učinkovitosti obrambnega sistema gostitelja (Slots, 2004).

S sistemskim vnosom antibiotikov ni mogoče odstraniti bakterij v subgingivalnem biofilmu, zato ni nadomestilo za natančno luščenje in glajenje korenin (Haffajee, 2006; Mombelli, 2006).

### **Učinek systemskega dovajanja antibiotikov na klinične parametre obzobnih tkiv**

Vpliv systemsko dovajanih antibiotikov na potek različnih oblik parodontitisa pri človeku so preučevale številne klinične raziskave. Interpretacijo in primerjavo njihovih rezultatov omejujejo majhno število vključenih oseb, kratek čas spremljanja pacientov, klinično različne skupine pacientov, neopredeljena oblika in stopnja aktivnosti bolezni, nepoznana predhodna zdravljenja, neznana sestava subgingivalne mikroflore, nestandardiziran protokol v vzdrževalni fazi zdravljenja, nenaključen izbor pacientov in oseb kontrolne skupine, pomanjkanje podatkov o pacientovi kontroli plaka (Slots in Ting, 2002). Izide raziskav opisujejo različni klinični parametri. Poleg tega se raziskave razlikujejo glede na izbor in odmerek antibiotika ter čas zdravljenja.

Ali systemsko dovajanje antibiotikov ob mehanskem zdravljenju izboljša klinični izid parodontalnega zdravljenja v primerjavi z mehanskim zdravljenjem, so statistično ovrednotili avtorji dveh sistematičnih objav (Herrera in sod., 2002; Haffajee in sod., 2003).

Herrera in sodelavci (2003) so primerjali rezultate 25 raziskav, ki so bile kontrolirani klinični poskusi, so trajale najmanj 6 mesecev in v katerih so bile systemsko zdrave osebe s kroničnim in agresivnim parodontitisom zdravljene z luščenjem in glajenjem korenin in so systemsko prejemale antibiotike. Kontrolno skupino oseb so zdravili samo z luščenjem in glajenjem. Izide zdravljenja so primerjali s spremembo kliničnega prirastišča in globine sondiranja. Pri skupini, ki je poleg mehanskega zdravljenja prejemala antibiotike, so bili izidi zdravljenja boljši. Večja pridobitev kliničnega prirastišča je bila v predelih z večjo globino sondiranja ob začetku zdravljenja. Med

preizkušanimi antibiotiki je bilo najučinkovitejše zdravljenje z metronidazolom in amoksicilinom.

Haffajee in sodelavci (2003) so upoštevali raziskave, ki so trajale 1 mesec in več. Za primerjavo izidov raziskav so uporabili spremembo kliničnega prirastišča. V metaanalizo so vključili 27 raziskav. V vseh raziskavah je skupina, ki je poleg mehanskega zdravljenja prejela antibiotike, imela značilno večjo pridobitev kliničnega prirastišča (v povprečju 0,45 mm) kot kontrolna skupina, ki je bila zdravljena samo z luščenjem in glajenjem korenin. Pridobitev kliničnega prirastišča je bila večja pri pacientih z agresivnim parodontitisom kot pri pacientih s kroničnim parodontitisom in na mestih z večjo globino sondiranja ob pričetku zdravljenja. Rezultati zdravljenja so bili boljši pri pacientih, ki so bili poleg antibiotičnega zdravljenja deležni še kirurškega zdravljenja. Uporabljeni so bili različni antibiotiki, najboljši izidi zdravljenja so bili po dovajanju metronidazola ali metronidazola skupaj z amoksicilinom.

V večini raziskav antibiotik ni bil izbran na osnovi mikrobiološke analize. Zato ni bilo mogoče ugotoviti, kateri antibiotiki so najučinkovitejši za posamezno okužbo, kakšen je optimalni odmerek in čas dovajanja antibiotikov.

#### **Pacienti, pri katerih je utemeljeno sistemsko dovajanje antibiotikov**

Antibiotično zdravljenje ni rutinski del parodontalnega zdravljenja in je glede na sodobna spoznanja utemeljeno (Slots, 2004):

- pri pacientih z agresivnim parodontitisom,
- pri pacientih z akutno okužbo obzobnih tkiv (nekrotizirajoča parodontalna bolezen, parodontalni absces),
- pri nekaterih pacientih z oslabilnim imunskim odzivom,
- pri pacientih s kroničnim parodontitisom samo v primeru, če so izčrpane vse možnosti začetnega in kirurškega zdravljenja.

Antibiotično zdravljenje se je izkazalo za uspešno in je priporočeno pri pacientih, pri katerih je v bakterijskem biofilmu povečana količina bakterije *A. Actinomyces comitans* (Mombelli, 2008), ki je prisotna na površini sluznice ustne votline (Mombelli in sod., 1994), prodira v mehka tkiva (Meyer in sod., 1996), po mehanskem zdravljenju pa lahko ponovno hitro naseli obzobne žepi (Van Winkelhoff in sod., 1992).

#### **Umestitev antibiotičnega zdravljenja v parodontalno zdravljenje**

Stomatolog po pregledu obzobnih tkiv in postavitvi diagnoze opravi higiensko fazo (vzročno zdravljenje, osnovno zdravljenje) parodontalnega zdravljenja (Skalerič in Gašperšič, 2005). Paciente z agresivnim parodontitisom po opravljeni higieni fazi napoti k specialistu parodontologu, paciente s kroničnim parodontitisom in parodontitisom kot manifestacijo sistemske bolezni pa le, če so na kontrolnem pregledu (1–2 meseca po higieni fazi) prisotni obzobni žepi, globoki 5 mm in več, ki krvave na sondiranje, in prizadeta koreninska razcepišča (Skalerič in Gašperšič, 2005).

Parodontolog pri bolniku z agresivnim parodontitisom opravi postopek popolne dezinfekcije ustne votline in predpiše sistemsko antibiotično zdravljenje. Če so na kontrolnem pregledu (po 6 tednih) še vedno obzobni žepi globoki 5 mm in več ter zaznana krvavitev na sondiranje, sledi kirurško zdravljenje takih mest. Po 3 mesecih sledi ponovni kontrolni pregled obzobnih tkiv. Če so še vedno prisotni globoki obzobni žepi in krvavitev ob sondiranju, je potrebno ponovno luščenje in glajenje korenin, pacient pa prejme specifično prilagojeno antibiotično zdravljenje na osnovi antibiograma (Skalerič in Gašperšič, 2006).

Pri pacientih s kroničnim parodontitisom in parodontitisom kot manifestacijo sistemske bolezni parodontolog med korektivnim zdravljenjem s kirurškimi postopki odstrani oziroma zmanjša globino obzobnih žepov. Če so na kontrolnem pregledu (1–3 mesece po kirurškem zdravljenju) prisotni obzobni žepi, globoki 5 mm in več ter krvavitev ob sondiranju, pacientu prilagodi standardni protokol zdravljenja. Na mestih s prisotnim vnetjem ponovno opravi luščenje in glajenje korenin ter se glede na dosežene izide zdravljenja odloči o vključitvi sistemskega antibiotičnega zdravljenja (Mombelli, 2008).

Po končanem zdravljenju stomatolog nadzira stanje obzobnih tkiv. Cilj podpornega zdravljenja je z ustrezno pogostim odstranjevanjem bakterijskega biofilma preprečiti ponovno okužbo in s tem nadaljnjo razgradnjo obzobnih tkiv (Kaldahl in sod., 1996).

### Izbor antibiotika

Ker je mikrobní profil večine za obzobna tkiva patogenih bakterij relativno predvidljiv, je izbor antibiotika običajno izkustven in na osnovi kliničnih znakov bolezni. V primeru, da zdravljenje ni uspešno, izberemo antibiotik glede na mikrobiološko analizo vzorca, odvzetega s prizadetih mest, in pacientu predpišemo specifično prilagojeno zdravljenje na osnovi antibiograma (Mombelli in sod., 1994; Slots, 2004).

Antibiotiki, ki so trenutno priporočeni za zdravljenje parodontitisa, so  $\beta$ -laktamski antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino ali brez nje), metronidazol, tetraciklini, klindamicin, cefuroksimaksetil in ciprofloksacin (Preglednica 1).

$\beta$ -laktamski antibiotiki so širokospektralni, dobro prodirajo v tkiva. V gingivalni tekočini dosežejo relativno nizke koncentracije (Bidault in sod., 2007 a).

Metronidazol ima ozek spekter aktivnosti, usmerjen predvsem proti izključno anaerobnim bakterijam. Dobro prodira v dlesen in dosega relativno visoke

njihovo sistemsko dovajanje (Sakellari in sod., 2000). S svojo protikolagenazno aktivnostjo zmanjšajo tkivno poškodbo in razgradnjo kosti (Sapadin in Fleischmajer, 2006).

Klindamicin učinkuje predvsem na gramnegativne anaerobne bacile. Učinkovito odstrani peptostreptokoke,  $\beta$ -hemolitične streptokoke in mnoge gramnegativne anaerobne bacile, ne pa *A. actinomycetemcomitans* (Walker in Gordon, 1990). Zaradi tveganja za razmnožitev *Clostridium difficile*, ki povzroči psevdomembranozni kolitis, avtorji svetujejo previdno uporabo (Slots, 2004).

Ciprofloksacin je učinkovit proti mnogim za obzobna tkiva patogenim bakterijam, vključno z *A. actinomycetemcomitans*. Dobro prodira v obzobna tkiva in gingivalno tekočino, v kateri lahko doseže višje koncentracije kot v serumu (Slots in Rams, 1990; Slots, 2004).

Ker so v obzobnih žepih raznovrstne za obzobna tkiva patogene bakterije, se je pri zdravljenju parodontitisa izkazala za najuspešnejšo kombinacija dveh antibiotikov (Slots, 2002; Slots in

**Preglednica 1:** Priporočeni režim dodatnega sistemskega antibiotičnega zdravljenja parodontitisa (povzeto po Mombelli, 2008)

| Antibiotik                       | Odmerek  | Čas zdravljenja |
|----------------------------------|--|-----------------|
| Metronidazol                     | 250–500 mg (3-krat/dan)                          | 7–10 dni        |
| Klindamicin                      | 300 mg (1-krat/dan)                              | 7–8 dni         |
| Doksiciklin                      | 100–200 mg (1-krat/dan)                          | 7–14 dni        |
| Metronidazol + amoksicilin       | 250–500 mg (3-krat/dan)+ 375–500 mg (3-krat/dan) | 7 dni           |
| Metronidazol + cefuroksimaksetil | 250–500 mg (3-krat/dan)+ 250–500 mg (2-krat/dan) | 7 dni           |
| Metronidazol + ciprofloksacin    | 250–500 mg (3-krat/dan) + 500 mg (2-krat/dan)    | 7 dni           |

koncentracije v gingivalni tekočini. Učinkuje na bakterije: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, treponeme, spirohete in druge izključno anaerobne bakterije (Slots, 2004)

Tetraciklini (tetraciklin-HCl, doksiciklin in minociklin) učinkovito odstranijo *A. actinomycetemcomitans*. Dosežejo manjšo koncentracijo v gingivalni tekočini kot v serumu, vendar so ugotovljene velike razlike med osebami, kar je verjetno tudi vzrok za velike razlike v kliničnem odzivu na

Ting, 2002). Prednost je v širšem spektru aktivnosti in sinergističnem delovanju (Pavicic in sod., 1992). Prvi izbor je kombinacija metronidazola in amoksicilina (Preglednica 1), saj najuspešneje prepreči razmnoževanje *A. actinomycetemcomitans* (Berglundh in sod., 1998; Herrera in sod., 2002; Haffajee in sod., 2003; Guerrero in sod., 2005). Pri preobčutljivosti na amoksicilin zamenjamo amoksicilin s ciprofloksacinom ali cefuroksimaxetilom.

### **Predpisovanje antibiotikov in naraščajoča odpornost bakterij nanje**

Prepričanje v potencialne učinke antibiotikov je privedlo do njihovega prekomernega – pogosto neustreznega – predpisovanja, posledica pa je prekomerno razmnoževanje na antibiotike odpornih vrst bakterij, nepogrešljivih za zdravljenje okužb, ki so lahko za pacienta usodne (Roberts, 2002; Bidault in sod., 2007 b). Rezultati študij kažejo, da antibiotiki, ki jih predpišejo zobozdravniki, prispevajo k naraščajoči odpornosti bakterij nanje (Sweeney in sod., 2004). V ZDA so v obdobju 1995–1997 zobozdravniki predpisali 9 % celotne porabe antibiotikov (Pallasch, 2003), na Norveškem pa v obdobju 2004–2005 8 % (Al-Haroni in Skaug, 2006). Na osnovi analize porabe antibiotikov v zobozdravstvu v Veliki Britaniji (7 % celotne porabe v letih med 1993 in 1996) so zaključili, da je nujno potrebno izobraževanje zobozdravnikov o ustreznem predpisovanju antibiotikov in zmanjšanje njihove porabe (Standing Medical Advisory Committee, 1998). V predhodni analizi so ugotovili, da zobozdravniki prevečkrat predpisujejo antibiotično zdravljenje in izvedejo premalo posegov (Barker in Qualtrough, 1987). Analiza podatkov novejših raziskav kaže na potrebo po smotnejši uporabi antibiotikov pri zdravljenju parodontitisa (Walker in Karpinia, 2002; Bidault, 2007 b). V Sloveniji ni podatkov o tem, kakšen delež celotne porabe antibiotikov predpišejo zobozdravniki, prav tako ne o tem, v kolikšni meri predpisujejo antibiotike v primerih, za katere je antibiotično zdravljenje neutemeljeno. Z upoštevanjem sodobnih priporočil, ki utemeljujejo antibiotično zdravljenje le, če so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja, bomo zobozdravniki prispevali k omejitvi porasta na antibiotike odpornih vrst bakterij, ki postaja globalni problem.

### **Zaključki**

Sistemsko antibiotično zdravljenje parodontitisa je utemeljeno le v specifičnih primerih, pri kroničnem parodontitisu pa samo, če so izčrpane vse možnosti začetnega in kirurškega zdravljenja.

Glede na vrstni red stomatološkega zdravljenja (Skalerič in Gašperšič, 2006), stomatolog opravi higiensko fazo (vzročno zdravljenje, osnovno zdravljenje) in vzdrževalno fazo (podporno

zdravljenje) parodontalnega zdravljenja. Antibiotično zdravljenje parodontitisa je utemeljeno po korektivni fazi (ali med njo), ki jo opravi specialist parodontolog.

Po odstranitvi okužbe je v vzdrževalni fazi parodontalnega zdravljenja potrebno redno spremljanje stanja obzobnih tkiv, saj z ustrezno pogostim odstranjevanjem bakterijskega biofilma preprečimo ponovno okužbo in s tem nadaljnjo razgradnjo obzobnih tkiv.

V prihodnje se bodo indikacije za antibiotično zdravljenje parodontitisa glede na nova spoznanja spremenile.

### **Zahvala**

Za pregled prispevka se avtorja zahvaljujeta prof. dr. Bojani Beović, spec. infekt., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana.

### **Reference**

- The American Academy of Periodontology. Parameters on »refractory« periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 859–60.
- Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222–30.
- Al-Haroni M, Skaug N. Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1161–6.
- Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1347–51.
- Armitage GC. Development of classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1–6.
- Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 354–62.
- Bidault P, Chandad F, Grenier D. (a) Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *JCDA* 2007; 73: 515–20.
- Bidault P, Chandad F, Grenier D. (b) Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology. *JADA* 2007; 73: 721–5.
- Contreras A, Slots J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 381–6.
- Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Ann Rev Microbiol*

- 1995; 49: 711–45.
- Curtis MA, Slaney JM, Aduse-Opoku J. Critical pathways in microbial virulence. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6): 28–38.
- Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontology* 2000 2006; 40: 50–76.
- Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5: 142–68.
- Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1096–107.
- Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324–34.
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 115–81.
- Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 359–61.
- Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needelman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic anti-microbials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 136–59.
- Kaldahl WB, Kalwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67: 93–102.
- Kamma JJ, Nakou M, Gmur R, Baehni PC. Microbiological profile of early onset/aggressive periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 314–21.
- Listgarten MA. Electron microscopic observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1965; 36: 328–39.
- Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 96–104.
- Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl 6): 311–8.
- Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM. Invasion of epithelial cells by *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*: a dynamic, multistep process. *Infect Immun* 1966; 64: 2988–97.
- Mombelli A, Gmür R, Gobbi C, Lang NP. *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol* 1994; 65: 820–6.
- Mombelli A. Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 661–2.
- Mombelli A. Antibiotics in periodontal therapy. In: Lang NP, Lindhe J, eds. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008: 882–97.
- Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontology* 2000 2004; 36: 14–26.
- Pallasch TJ. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol* 2000 1996; 10: 5–11.
- Pallasch TJ. Antibiotic resistance. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 623–39.
- Papapanou PN. Epidemiology of periodontal disease. Un update. *J Int Acad Periodontol* 1999; 4: 110–6.
- Paquette DW. The periodontal infection – systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol* 2002; 4: 101–9.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL in sod. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183: 3770–83.
- Pavicic MJ, Winkelhoff AJ van, Graaf J de. *In vitro* susceptibility of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2634–8.
- Pertuiset JH, Saglie FR, Lofthus J, Rezende M, Sanz M. Recurrent periodontal disease and bacterial presence in the gingiva. *J Periodontol* 1987; 58: 553–8.
- Petersilka GJ, Ehmke B, Flemming TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000 20002; 28: 56–71.
- Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intraoral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 499–507.
- Rams RE, Feik D, Listgarten MA, Slots J. *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 1–6.
- Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol* 2000 2002; 28: 280–97
- Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical therapy of systemic metronidazole and amoxicilline alone and combined. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 342–50.
- Rosling B, Serino G, Hellstrom M-K, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissues alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 241–9.
- Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. Intracellular *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects. *Infect Immun* 2001; 69: 2700–7.
- Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentrations of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 53–60.
- Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258–65.
- Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology* 2000 2006; 40: 77–93.
- Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3<sup>rd</sup>, Bland P, Toledo G. The prevalence of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Bacteroides forsythus* in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. *J Periodontol* 1998; 69: 1364–72.
- Skalerič U, Kovač - Kavčič M. Periodontal treatment needs in a population of Ljubljana, Yugoslavia. *Community*



- Dental Oral Epidemiol 1989; 17: 304-6.
- Skalerič U, Gašperšič R. Vrstni red stomatološkega zdravljenja s poudarkom na parodontalnem zdravljenju. *Zobozdrav Vestn* 2005; 60: 175-81.
- Skalerič U, Gašperšič R. Agresivni parodontitis. *Zobozdrav Vestn* 2006; 61: 44-54.
- Skalerič E, Petelin M, Kovač - Kavčič M, Skalerič U. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn* 2008; 63: 63-6.
- Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-93.
- Slots J, Chen C. The oral microflora and human periodontal disease. In: Tannock GW, ed. *Medical importance of the normal microflora*. London: Kluwer Academic Publishers, 1999: 101-27.
- Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2002; 28: 106-76.
- Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodont Res* 2002; 37: 389-98.
- Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75: 1553-65.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RI. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44.
- Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases in oral diseases. *Oral Dis* 2004; 10: 311-8.
- Standing Medical Advisory Committee; Subgroup on Antimicrobial Resistance. 1998. *The Path of Least Resistance*. The Stationery Office, London, UK.
- Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice - a cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 567-76.
- Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7: 3-7.
- Van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin in *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63: 52-7.
- Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 692-8.
- Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol* 2000 1996; 10: 79-88.
- Walker C, Sedlacek M, Nango S, Gollwitzer J, Michalski S. An oral biofilm model for the study of antibiotic susceptibilities. *J Dent Res* 2001; 80: 696.
- Walker C, Karpinia K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2002; 73: 1188-96.
- Winkel EG, Winkelhoff AJ van, Timmerman MF, Velden U van der, Weijden GA van der. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 296-305.
- Izr. prof. dr. Erika Cvetko, dr. dent. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana; prof. dr. Uroš Skalerič, dr. dent. med., Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana